

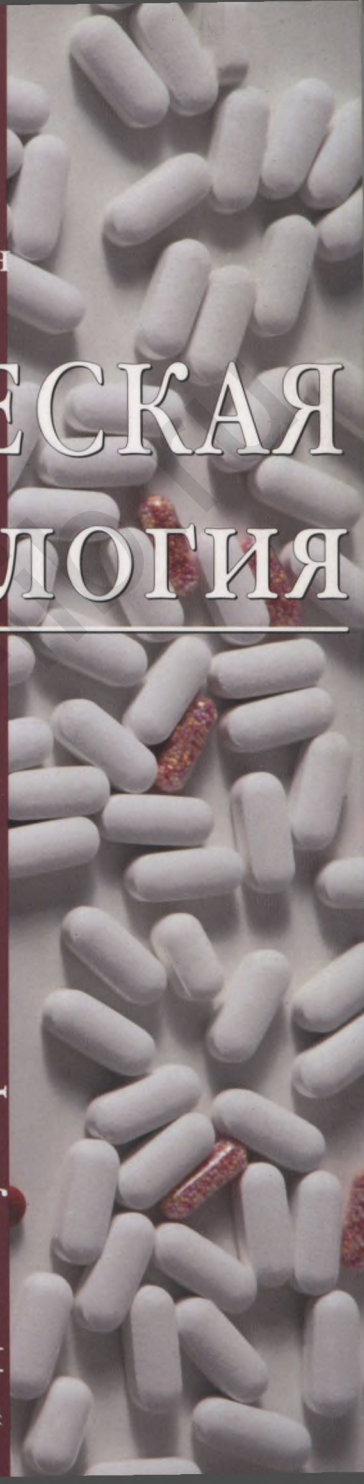
Р. Г. Бороян

КЛИНИЧЕСКАЯ фармакология

3-е издание

для акушеров-гинекологов

практическая медицина



Р. Г. Бороян

Клиническая
фармакология

для акушеров-гинекологов

3-е издание, переработанное и дополненное

практическая медицина

Москва ■ 2008

Содержание

Список сокращений	5
Глава 1.	
Препараты женских половых гормонов, их синтетические аналоги и антагонисты.....	6
Эстрогенные препараты.....	7
Антиэстрогенные препараты.....	36
Гормоны желтого тела и их аналоги (прогестины, или гестагены).....	39
Антагонисты прогестерона.....	46
Некоторые принципы применения женских половых гормонов и гонадотропинов.....	50
Глава 2.	
Оральные контрацептивы	56
Механизм действия оральных контрацептивов.....	68
Побочные эффекты оральных контрацептивов.....	69
Применение комбинированных оральных контрацептивов с лечебной целью	81
Особые контрацептивные препараты	86
Восстановление фертильности после прекращения приема оральных контрацептивов	89
Глава 3.	
Гонадотропины и антигонадотропные препараты – стимуляторы овуляции	90

Препараты женских половых гормонов, их синтетические аналоги и антагонисты

Женские половые гормоны — эстрогены и прогестины (гестагены) — вещества стероидной структуры, продуцируемые в яичниках, а также в фетоплацентарной системе. Биосинтез женских половых гормонов регулируется весьма сложной функциональной системой, в которой ключевую роль играют гипоталамо-гипофизарная система и механизмы обратной связи.

Известно, что вырабатываемые в аденогипофизе гонадотропины — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и пролактин — циклически высвобождаясь в кровь, обуславливают нормальную очередность созревания фолликулов в яичнике, овуляции, развития и функционирования желтого тела, а, следовательно, и нормальную периодичность выработки эстрогенов и прогестининов. Как выработка соответствующих гонадотропинов, так и продукция половых гормонов в яичниках регулируются механизмами обратной связи: с повышением уровня гонадотропинов в крови происходит уменьшение секреции соответствующих гипоталамических гормонов (рилизинг-факторов), что приводит к уменьшению высвобождения гонадотропинов из гипофиза, а с повышением содержания в крови концентрации половых гормонов (эстрогенов или гестагенов) не только уменьшается выработка соот-

ветствующего гонадотропина, но и стимулируется высвобождение гонадотропина, участвующего в регуляции синтеза и секреции другого полового гормона. Нарушение в этой сложной и не до конца изученной системе тонко скоординированных физиологических взаимоотношений между системой гипоталамус-гипофиз и яичниками может стать причиной многочисленных патологических процессов, предотвратить развитие и прогрессирование которых можно либо путем восстановления нормальных регулирующих механизмов, либо путем назначения соответствующих лекарств, в т. ч. и гормональных.

Эстрогенные препараты

В организме женщины синтезируется три основных эстрогена: эстрадиол, эстрон и эстриол. В яичниках синтезируется эстрадиол (17β -эстрадиол) и некоторое количество эстрона; эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов (главным образом, из андростендиона) (рис. 1).

Интенсивность образования эстрогенов подвержена значительным колебаниям в зависимости от фазы менструального цикла: в начальной (фолликулярной) фазе они образуются в фолликулах яичников, после овуляции — в меньшем количестве в клетках желтого тела (лютеиновая, или секреторная, фаза).

Синтез эстрогенов в фолликулах регулируется ФСГ, действие которого на яичник опосредуется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), причем сами эстрогены высвобождение ФСГ подавляют. Во время беременности эстрогены (преимущественно, эстриол) синтезируются также в фетоплацентарной системе, причем эстриол высвобождается в кровь матери и экс-

кретируется с мочой (по результатам повторного определения количества эстриола в моче беременной женщины можно судить о состоянии плода).

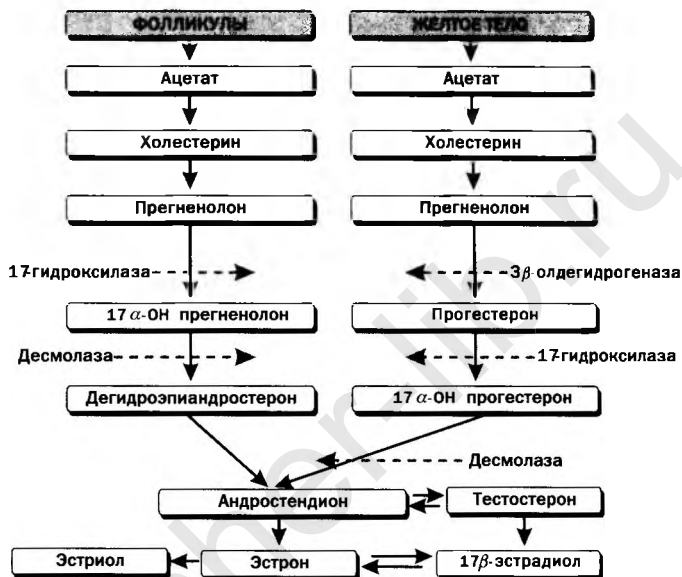


Рис. 1. Биосинтез женских половых гормонов в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла

Интенсивность синтеза эстрогенов у здоровых женщин весьма вариабельна и зависит от фазы менструального цикла. Так, в предовуляторный период концентрация эстрадиола в крови достигает максимальной величины — до 500–800 пг/мл (предовуляторный пик), причем в крови основное количество эстрогенов связано с α_2 -глобулинами.

Эстрогены обладают многочисленными физиологическими функциями, однако им принадлежит ключевая роль, прежде всего, в процессах развития женской репродуктивной системы (табл. 1).

Таблица 1

Физиологическое действие эстрогенов

Органы и системы, обмен веществ	Действие
Женская репродуктивная система	Стимуляция развития влагалища, матки, маточных труб и вторичных половых признаков (рост аксиллярных и лобковых волос, обеспечиваемый совместным влиянием эстрогенов и тестостерона, синтезируемого в яичниках), распределение жира в организме по женскому типу (в области бедер, молочных желез). Обеспечение нормального менструального цикла, повышение чувствительности матки к окситоцину
Молочные железы	Стимуляция развития
Костная ткань	Стимуляция развития скелета, ускорение фазы роста и закрытия эпифизов длинных трубчатых костей в пубертатном возрасте. Уменьшение резорбции костной ткани (антагонизм по отношению к паратиреоидному гормону), предотвращение остеопороза. Образование костной ткани или ее регенерацию эстрогены не стимулируют
Кожа	Стимуляция пигментации кожи (гиперпигментация кожи, особенно в области сосков молочных желез и околососкового кружка, а также в области половых органов), стимуляция развития хлоазмы
Печень	Стимуляция синтеза α_2 -глобулинов, ответственных за транспорт тироксина, эстрогенов, тестостерона, железа, меди. Стимуляция синтеза многих ферментов
Кровь	Повышение свертываемости крови (с риском тромбообразования) из-за стимуляции синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, плазминогена и уменьшения количества антитромбина III в крови; угнетение агрегации тромбоцитов. Уменьшение количества ХЛПНП и увеличение количества ХЛПВП и триглицеридов в крови
Кишечник	Ослабление перистальтики и абсорбции веществ в кишечнике
Углеводный обмен	Понижение толерантности организма к глюкозе
Водно-электролитный обмен	Ускорение перехода жидкости из сосудов в межклеточные области, уменьшение объема плазмы с компенсаторной задержкой в организме натрия и воды (в больших дозах эстрогены могут вызвать отеки и потому с осторожностью должны назначаться при болезнях сердца, почек, при эпилепсии, мигрени)

В течение последних десятилетий синтезированы многочисленные соединения, обладающие высокой эстрогенной активностью, которые, в отличие от природных эстрогенов, после перорального введения их в организм не разрушаются при

первом же прохождении через печень. Синтетические аналоги эстрогенов, в основном, являются веществами стероидной структуры, однако в медицине применяются также и некоторые нестероидные соединения, обладающие эстрогенной активностью. Ниже представлен список эстрогенов и их синтетических аналогов.

Эстрогены и их синтетические аналоги

Природные стероиды

Estradiol (17 β -Estradiol)
Estron
Estriol

Синтетические стероиды

Ethynyl estradiol
Mestranol
Quinestrol

Соединения, обладающие эстрогенной активностью

Эфиры и конъюгаты природных эстрогенов

Estradiol valerate
Estropipate
Polyestradiol phosphate
Conjugated estrogens

Синтетические вещества нестероидной структуры

Diethylstilbestrol
Dienestrol
Benzestrol
Hexestrol
Methestrol
Methallenestril
Chlorotrianisene

В настоящее время созданы многочисленные лекарственные формы эстрогенов (табл. 2). Эти препараты по своим фармакологическим (но

не фармакокинетическим) свойствам имеют больше сходств, чем различий. Некоторые синтетические эстрогены, главным образом этинилэстрадиол (*Ethinyl estradiol*) и местранол (*Mestranol*), входят в состав пероральных контрацептивов, часто в комбинации с гестагенами (см. ниже).

Основными показаниями к назначению эстрогенов являются первичный гипогонадизм, менопаузальный синдром, дисменорея, метроррагии, обусловленные гиперплазией эндометрия, остеопороз.

Первичный гипогонадизм. Эстрогены при первичном гипогонадизме назначают с целью заместительной терапии, а также при дефиците эстрогенов в организме, обусловленном кастрацией. Уменьшением или устранением дефицита эстрогенов с помощью введения их в организм извне обеспечивается нормальное развитие организма (стимуляция развития вторичных половых признаков, нормального роста, предотвращение физиологических последствий задержки полового созревания, менструаций), поэтому лечение эстрогенами первичного гипогонадизма должно начинаться в возрасте 11–12 лет.

Таблица 2

Препараты природных и синтетических эстрогенов и антиэстрогенов

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
ПРЕПАРАТЫ ПРИРОДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ			
А. Содержащие эстрадиол (<i>Estradiol</i>)			
Эстраце (Estrace) Mead Johnson Lab. (США)	Таблетки, содержащие по 1 или 2 мг эстрадиола	Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в периоде менопаузы, атрофический вагинит, крауроз вульвы, женский гипогонадизм, состояние после кастрации, первичная яичниковая недостаточность	1 или 2 мг в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)
		Неоперабельный рак молочной железы	По 10 мг 3 раза в сутки в течение не менее 3 мес.; для уменьшения гиперплазии эндометрия целесообразно сочетать с гестагенами
Эстрифам-форте (Estrifam-forte) Novo Nordisk (Дания)	Таблетки, содержащие по 2 и 4 мг эстрадиола	Терапия эстрогенами при климактерическом синдроме и других патологических состояниях, вызванных дефицитом эстрогенов	1 табл. в сутки
Прогинова 21 (Progynova 21) Schering (Германия)	Таблетки для приема внутрь, содержащие по 0,002 г эстрадиола валерата	Заместительная терапия при недостаточности эстрогенов в организме, в т. ч. при климактерическом синдроме и после кастрации	1 табл. в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Эстрадиола дипропионат (Estradiol dipropionate)	0,1% раствор (1 мг) в масле в ампулах по 1 мл	Недостаточная функция яичников (первичная и вторичная аменорея, вторичная яичниковая недостаточность, гипоплазия половых органов, бесплодие, состояние после кастрации)	1 мл внутримышечно 1 раз в сутки, в течение 3–5 дней
Эстрадерм (Estraderm TTS) Ciba-Geigy (Швейцария)	Эстрадиол-трансдермальная система, высвобождающая после аппликации на кожу эстрадиол через мембрану со скоростью 0,025; 0,05 и 0,1 мг в сутки	Аменорея первичная и вторичная, гипоплазия половых органов и вторичных половых признаков, климактерический синдром, бесплодие, слабость родовой деятельности	Эстрадерм (контактная поверхность 5, 10 или 20 см ²) накладывают на чистую сухую интактную кожу в области живота (место аппликации следует менять 1 раз в неделю). Аппликацию проводят 2 раза в неделю, циклически (3 нед. — аппликация, 1 нед. — перерыв)
Эстрадурин (Estradurin) Pharmacia (Швеция)	Во флаконе 40 или 80 мг полиэфиров фосфорной кислоты и эстрадиола (Polyestradiol phosphate)	Заместительная терапия при недостаточности эстрогенов, климактерический синдром	По 40 мг внутримышечно каждые 2 или 4 нед.

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Б. Содержащие эстриол (<i>Estriol</i>)			
Овестин (Ovestin) N.V. Orgalop (Нидерланды)	Таблетки для приема внутрь, содержащие по 1 и 2 мг эстриола Крем вагинальный (1 мг/г) Свечи вагинальные (0,5 мг)	Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища и нижних отделов мочевых путей, обусловленные дефицитом эстрогенов; заместительная терапия эстрогенами, в т. ч. и при климактерическом синдроме; бесплодие, обусловленное цервикальным фактором	Начальная суточная доза 4–8 мг (4–8 табл.) в течение 2–3 нед., затем дозу постепенно снижают до 0,25–2 мг/сут. Влагалищные свечи или крем вводят внутривлагалищно в дозе 0,5 мг/сут, через 2–3 нед. дозу уменьшают до поддерживающей (по 0,5 мг/сут 1 или 2 раза в неделю)
Орто-Гинест (Ortho-Gynest) Cilag (Швейцария)	Крем вагинальный 0,01% Свечи вагинальные (0,5 мг эстриола)	См. <i>Estriol</i>	Дозирование крема и свечей — см. <i>Estriol</i>
Эстриола сукцинат (Estriol succinate) Jenapharm (Германия)	Таблетки для приема внутрь по 0,5 мг. Раствор для инъекций в ампулах (1 мг/мл) для внутримышечного введения	Симптомы эстрогеновой недостаточности в периоде менопаузы Старческий кольпит, зуд вульвы, крауроз вульвы Атрофические воспаления мочеиспускательного канала и мочевого пузыря Состояние до и после пластических операций на половых органах	1,5–2 мг в сутки внутрь в течение 10 дней с последующим 20-дневным перерывом. При необходимости можно вводить внутримышечно по 1 мг в сутки 1 мг в сутки внутрь (можно сочетать с эстриоловой мазью) 1 мг в сутки внутрь в течение 7–14 дней 1 мг в сутки внутрь

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Эстриол (Estrinol) Jenapharm (Германия)	<p>Таблетки для приема внутрь по 0,25; 0,5; 1 и 2 мг</p> <p>Раствор для инъекций (1 мг/мл) в ампулах</p> <p>Мазь (1 мг/г) в тубах по 15 и 20 г</p> <p>Крем 0,01 % в тубах</p> <p>Свечи вагинальные 0,5 мг</p>	Атрофический вагинит, профилактика рецидивирующих инфекций во влагалище и нижних отделах мочеиспускательного канала, климактерический синдром	<p>Начальная суточная доза 4–8 мг 1 раз в сутки в течение 2–3 нед., затем дозу снижают до 1–2 мг/сут (иногда — до 0,25 мг/сут).</p> <p>Суппозитории вводят во влагалище (0,5 мг/сут в первые 2–3 нед., затем дозу уменьшают до 0,5 мг/сут 2 раза в неделю).</p> <p>Мазь вводят во влагалище по 1 мг/сут в первые недели с постепенным уменьшением дозы до 1 мг/сут 2 раза в неделю</p>

ПРЕПАРАТЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЭСТРОГЕНОВ СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

А. Содержащие этинилэстрадиол (*Ethinyl estradiol*)

Эстровис (Estrovis) Parke-Davis (США)	Таблетки, содержащие по 0,1 мг 3-циклопентилового эфира этинилэстрадиола	Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в периоде менопаузы, атрофический вагинит, крауроз вульвы, женский гипогонадизм, состояние после кастрации, первичная яичниковая недостаточность	1 табл. (100 мкг) в сутки в течение 7 дней, затем 1 табл. 1 раз в неделю (поддерживающая доза). При необходимости доза может быть увеличена до 200 мкг в неделю
---	--	--	---

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Эстинил (Estinyl) Schering (Германия)	Таблетки для приема внутрь, содержащие по 0,02; 0,05 и 0,5 мг этинилэстрадиола	Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в период менопаузы	0,02 или 0,05 мг в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)
		Женский гипогонадизм	В первые 2 нед. по 0,05 мг 1–3 раза в сутки в течение менструального цикла, затем прием прогестерона. Лечение в течение 3–6 мес.
		Рак молочной железы	По 1 мг 3 раза в день
		Остеопороз	0,625 мг в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)
Микрофоллин (Microfolin) Gedeon Richter (Венгрия)	Таблетки для приема внутрь по 0,01 и 0,05 мг	Аменорея, олигоменорея, метроррагия, меноррагия	0,02–0,1 мг в сутки в течение 20 дней, затем в течение 5 дней назначают прогестерон (внутримышечно)
		Дисменорея	0,01–0,15 мг в сутки в течение 20 дней, начиная с 5-го дня менструального цикла (курс повторяют каждые 2–3 мес.)
		Нежелательная лактация	В первые 3 дня после родов по 2 табл. 3 раза в сутки, затем по 1 табл. (0,01 мг) в день в течение 3 дней
		Угри (акне)	0,03–0,06 мг в сутки

Б. Содержащие квинэстрол (*Quinestrol*)

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Эстровис 4000 (Estrovis 4000) Godecke (Германия)	Таблетки, содержащие по 4 мг квинэстрола	Первичная или вторичная яичниковая недостаточность	1 табл. в сутки
В. Содержащие эстропипат (<i>Estropipate</i>)			
Оген (Ogen) Abbott (США)	Таблетки, содержащие по 0,75; 1,5; 3 и 6 мг эстропипата Вагинальный крем, 1 г которого содержит 1,5 мг эстропипата (эстропипат — кристаллическая растворимая форма эстрогена — натриевая соль сульфата эстрогена, стабилизированная пиперазином)	Умеренные вазомоторные симптомы в периоде менопаузы Женский гипогонадизм, состояние после кастрации, первичная яичниковая недостаточность Атрофический вагинит	Назначают циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв) начиная с 0,75 мг в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 6 мг. Повторные курсы приема препарата осуществляют с перерывом 3–6 мес. 1,5 мг в сутки (иногда по 3 мг 3 раза в день) в течение первых 3 нед. теоретического менструального цикла, затем перерыв 10 дней. Курс можно повторить, в т. ч. в сочетании с прогестероном 1–2 г крема в сутки

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
-----------------------------------	---------------	------------------------	------

ПРЕПАРАТЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЭСТРОГЕНОВ НЕСТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Таце (Tace) Merrell Dow (США)	Капсулы, содержащие по 12, 25 и 72 мг длительно действующего синтетического эстрогена хлоротрианисена	Для предупреждения застоя в молочных железах в послеродовом периоде	По 12 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней, или по 50 мг каждые 6 ч в течение 2 дней, или по 72 мг 2 раза в течение 2 дней. Первый прием препарата через 8 ч после родов
		Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в периоде менопаузы, атрофический вагинит, крауроз вульвы, женский гипогонадизм	12–25 мг в сутки в течение 30 дней циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв). Курс при необходимости можно повторить. При гипогонадизме целесообразно сочетать с прогестероном (100 мг в сутки)
Синэстрол (Synoestrol) Гексэстрол (Hexestrolum)	Таблетки по 0,001 г (1 мг) 0,1 и 2% масляный раствор в ампулах по 1 мл	Гипогенитализм, первичная аменорея	1–2 мг внутримышечно или по 2 мг внутрь ежедневно в течение 4–6 нед. и более (сочетать с прогестероном)
		Вторичная аменорея	1–2 мг в сутки в течение 15–20 дней, затем в течение 6–8 дней — прогестерон
		Гиполигоменорея, недоразвитие матки	1 мг внутримышечно или внутрь каждый день или через день
		Уменьшение лактации в послеродовом периоде, рак молочной железы	По 1 мг 2 раза в сутки внутрь или 1 мл 0,1% раствора 1 раз в сутки внутримышечно в течение 2 дней

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Диэтилстильбэстрол (Diethylstilbestrol)	3% раствор в масле в ампулах по 1 мл (30 мг в ампуле)	Рак молочной железы у женщин в возрасте старше 60 лет	Высшая разовая и суточная дозы 0,06 г внутримышечно
Сигетин (Sygethinum)	Таблетки по 0,05 и 0,1 г, 1% раствор в ампулах по 1 и 2 мл	Для ускорения родов при признаках внутриутробной асфиксии плода Климактерический синдром	Внутривенно 2–4 мл 1% раствора (с 20–40 мл 20% раствора глюкозы) Внутрь по 0,05–0,1 мг 1–2 раза в сутки в течение 30–40 дней

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕНОВ, КОМБИНИРОВАННЫЕ С ГЕСТАГЕНАМИ, АНДРОГЕНАМИ ИЛИ СЕДАТИВНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Эстратекст (Estratest) Reid Rowell	Каждая капсула содержит 0,625 или 1,25 мг эстерифицированных эстрогенов и 1,25 или 2,5 мг метилтестостерона	Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в периоде менопаузы	1 или 2 капсул. в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв). Назначают на непродолжительный период
Медиатрик (Mediatric) Wyeth-Ayerst (США)	Каждая капсула содержит 0,25 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг тестостерона, а также витамины С, В ₁ , В ₂ , В ₆ , В ₁₂ , ниацинамид, пантотенат кальция, сульфат железа	При пониженной секреции половых гормонов и для регуляции метаболических процессов. Препарат обладает умеренным антидепрессивным действием	Назначают по 1 капсул. в сутки. С целью предотвращения длительной стимуляции молочных желез и матки необходимо вводить циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Менриум (Menrium) Roche Products (США)	Каждая таблетка содержит хлордиазепоксид и конъюгированные эстрогены соответственно в дозах 5 и 0,2 мг; 5 и 0,4 мг; 10 и 0,4 мг	Вазомоторные симптомы в периоде менопаузы, сопровождающиеся чувством страха, тревоги, напряжения	1 табл. в сутки в течение 3 нед., затем перерыв 7 дней
ПМБ 200 (PMB 200) Wyeth-Ayerst (США)	Каждая таблетка содержит конъюгированные эстрогены (0,45 мг) и мепробамат (200 мг)	Вазомоторные симптомы в периоде менопаузы, сопровождающиеся чувством страха, тревоги	По 1 табл. 2–3 раза в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв)
Премарин с метилтестостероном (Premarin with Methyltestosterone) Wyeth-Ayerst (США)	Комбинированные таблетки, каждая из которых содержит по 0,625 или 1,25 мг конъюгированных эстрогенов и 5 или 10 мг метилтестостерона	Умеренные и тяжелые вазомоторные симптомы в периоде менопаузы (при неэффективности только эстрогенов)	1 табл. в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв). Назначают на короткий период
Эновид 5 мг (Enovid 5 mg) Searle (США)	Каждая таблетка содержит 5,0 мг норэтинодрела и 0,075 мг местранола	Эндометриоз, гиперменорея, для стимуляции циклических менструаций	Один из первых контрацептивов. В настоящее время не используется

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Эновид 10 мг (Enovid 10 mg)	Каждая таблетка содержит 10,0 мг норэтинодрела и 0,15 мг местранола	Эндометриоз, гиперменорея, для стимуляции циклических менструаций	Один из первых контрацептивов. В настоящее время не используется
Дивина (Divina) Orion Pharma Int. (Финляндия)	Каждая из 11 таблеток белого цвета содержит 0,002 г эстрадиола валерата. Каждая из 10 таблеток голубого цвета содержит 0,002 г эстрадиола валерата и 0,01 г медроксипрогестерона ацетата	Симптомы, являющиеся следствием дефицита эстрогенов и прогестерона у женщин в климактерическом периоде	В течение первых 11 дней по 1 табл. белого цвета в сутки, затем в течение 10 дней по 1 табл. голубого цвета в сутки. Таблетки рекомендуется принимать вечером
Премпак-С (Prem-pac-C) Wyeth Group (Германия)	Таблетки 2 видов, содержащие соответственно конъюгированные эстрогены (0,625 мг) и норгестрел (0,15 мг)	Недостаточность эстрогенов в периоде менопаузы и постменопаузы, постменопаузальный остеопороз, дисменорея	Начинают прием таблеток конъюгированных эстрогенов по 0,625–1,25 мг/сут; с 17-го по 28-й день каждого цикла добавляют таблетку норгестрела (0,15 мг)
Трисеквенс (Trisequens) Трисеквенс Форте (Trisequens Forte) Novo Nordisk (Дания)	Таблетки для приема внутрь, содержащие эстрадиол, эстриол и норэтистерон в различных количествах с преобладанием эстрогенов	Эстрогенная недостаточность в климактерическом периоде, профилактика остеопороза в периоде менопаузы	1 табл. в сутки без перерывов; прием можно начать в любой день или с 5-го дня менструального цикла

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Цикло-Меноретте (Cyclo-Menorette) Wyeth Group (Германия)	Каждое из 11 драже белого цвета содержит 0,001 г эстрадиола валерата и 0,002 г эстриола. Каждое из 10 драже розового цвета содержит 0,001 г эстрадиола валерата, 0,02 г эстриола и 0,00025 г левоноргестрела	Недостаточная функция яичников, в т. ч. в климактерическом периоде; возрастная инволюция кожи (особенно в области половых органов); остеопороз; явления раздражения мочевого пузыря и уретры	При наличии менструации лечение начинают с 5-го дня цикла, при их отсутствии — с любого дня (после исключения беременности). Принимают вначале 1 драже белого цвета в сутки (11 дней), затем 1 драже розового цвета в сутки (10 дней), после чего следует перерыв в 7 дней. Препарат необходимо принимать в одно и то же время суток
Цикло-Прогинова (Cyclo-Progynova) Schering (Германия)	Каждая из 11 таблеток белого цвета содержит 0,002 г эстрадиола валерата. Каждая из 10 таблеток светло-коричневого цвета содержит 0,02 г эстрадиола валерата и 0,0005 г норгестрела	Климактерические симптомы в пре- и постменопаузе (заместительная терапия), эстрогенная недостаточность после овариэктомии, дисменорея, аменорея первичная и вторичная, для предупреждения развития остеопороза в климактерическом периоде	1 табл. белого цвета в сутки в течение 11 дней, затем 1 табл. светло-коричневого цвета в сутки в течение 10 дней, далее перерыв в 7 дней. Прием препарата следует начинать с 5-го дня менструального цикла, при отсутствии менструаций — с любого дня. Таблетки необходимо принимать в одно и то же время суток
Гинодеан Депо (Gynodean Depot) Schering (Германия)	Масляный раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, содержащих 0,004 г эстрадиола валерата и 0,2 г прастерона энантата (дегидроэпиандростерон)	Климактерические симптомы у женщин в периоде постменопаузы, эстрогенная недостаточность после овариэктомии (предупреждение развития остеопороза в периоде менопаузы)	Препарат вводят внутримышечно по 1 мл каждые 4 нед. По достижении лечебного эффекта интервал между введениями может быть увеличен до 5–6 нед.

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
Климен (Climen) Schering (Германия)	Каждое из 11 драже содержит 0,002 г эстрадиола валерата, каждое из 10 драже содержит 0,002 г эстрадиола валерата и 0,001 г ципротерона ацетата	Заместительная терапия при климактерическом синдроме, предупреждение развития остеопороза в периоде постменопаузы	1 драже в сутки в соответствии с прилагаемой календарной шкалой в течение 21 дня, затем перерыв 7 дней. Прием препарата целесообразно начинать с 5-го дня менструального цикла
Климонорм (Кли-топорм) Jeparpharm (Германия)	Каждое из 9 драже желтого цвета содержит 0,002 г эстрадиола валерата, каждое из 12 драже бирюзового цвета содержит 0,002 г эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела	Гормональная заместительная терапия после раннего наступления менопаузы, климактерические симптомы в пре- и постменопаузе, предупреждение развития остеопороза в периоде менопаузы, профилактика сердечно-сосудистых болезней при менопаузальном синдроме	1 драже желтого цвета в сутки в течение 9 дней, затем 1 драже бирюзового цвета в сутки в течение 12 дней, далее перерыв 7 дней. При наличии менструального цикла прием препарата следует начинать с 5-го дня цикла, а при его отсутствии день начала приема препарата выбирают произвольно. Препарат назначают на длительный период

ПРЕПАРАТЫ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕНОВ (ESTROGENAS CONJUGATED)

Гормоплекс (Hormoplex) ICN Galenica (Югославия)	Драже для приема внутрь по 0,00125 г (1,25 мг)	Климактерический синдром, эстрогенная недостаточность в периоде менопаузы и постменопаузы, постменопаузальный остеопороз, дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорея, аменорея	0,625 мг в сутки циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв). При наличии менструального цикла прием препарата следует начинать с 5-го дня цикла, с 15-го по 21-й день дополнительно назначают гестагенный препарат. При необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 3,75 мг (но не более чем на 5–7 дней)
--	--	---	--

1 Препараты женских половых гормонов, их синтетические аналоги и антагонисты

Название препарата, фирма, страна	Форма выпуска	Показания к назначению	Доза
АНТИЭСТРОГЕНЫ			
Кломифена цитрат (<i>Clomifeni citras</i>) и его препараты:			
Кломид (<i>Clomide</i>) Marion Merrel Dow (США)		Индукция овуляции у женщин с ановуляторным циклом и связанным с этим бесплодием, дисфункциональные маточные кровотечения, дисгонадотропная форма аменореи, галакторея, синдром поликистозных яичников, андрогенная недостаточность и олигоспермия у мужчин	Для стимуляции овуляции 1 табл. в сутки перед сном начиная с 5-го дня менструального цикла в течение 5 дней. При необходимости возможно проведение 3 курсов с увеличением суточной дозы до 150 мг и длительности курса до 10 дней
Кломифен-Тева (<i>Clomiphen-Teva</i>) Teva (Израиль)	Таблетки по 0,05 г (50 мг)		
Серофен (<i>Serophen</i>) Ares-Sergono (Швейцария)			
Кломифен-ратиофарм (<i>Clomiphen-ratiopharm</i>) Ratiopharm (Германия)			

Как и при многих других заболеваниях, эстрогены при первичном гипогонадизме необходимо комбинировать с гестагенами (прогестинами), поскольку эстрогены, особенно при длительном их применении в сравнительно больших дозах (а при заместительной терапии они, как правило, применяются в больших дозах), повышают вероятность развития рака эндометрия или гиперплазии, тогда как гестагены эту вероятность в значительной степени уменьшают. Вместе с тем нельзя признать обоснованным нередко практикуемое комбинирование эстрогенов, назначаемых при гипогонадизме, с андрогенами или анаболическими гормонами. Во-первых, нет убедительных клинических данных о большей эффективности подобных комбинаций по сравнению с эстрогенами, назначаемыми без комбинирования с этими лекарствами. Во-вторых, анаболические гормоны и андрогены сами по себе могут вызвать целый ряд побочных эффектов (гирсутизм, клиторомегалия, раннее закрытие эпифизов длинных костей, акне и др.).

Иногда при первичном гипогонадизме с целью заместительной терапии применяют оральные контрацептивы (ОК), в которых доза эстрогенов не превышает 50 мкг, причем их назначают циклично в течение длительного периода (до 2 лет) для обеспечения нормального созревания организма.

Менопаузальный синдром. Несмотря на очевидную обоснованность назначения эстрогенов в периоде менопаузы, когда в организме из-за угасания функции яичников возникает их дефицит, рекомендация для рутинного применения гормонов в этот период не может быть принята безоговорочно, поскольку эстрогены не лишены способности вызывать побочные эффекты. В связи с этим назначение эстрогенов в периоде менопаузы клинически оправдано только при наличии вазомоторных симптомов (средняя и тяжелая степени), при ощущениях «прилива» и жара, при атрофиче-

ском вагините и краурозе вульвы, а также при развитии остеопороза.

При каждом назначении эстрогенов женщинам в менопаузе необходимо оценить соотношение польза/риск, учитывая при этом, что нередко эстрогены назначают только для смягчения или устранения субъективно тяжело переносимых проявлений менопаузы. Следует также добавить, что практически ни один из препаратов эстрогенов не способен устранить или смягчить течение депрессии или других менопаузальных психопатий, более того, некоторые из них могут даже усугубить эти проявления.

Эффективность эстрогенов, применяемых для устранения или смягчения симптомов менопаузы, в т. ч. и остеопороза, оказывается высокой, если их назначают при ранних проявлениях. В тех случаях, когда эстрогены противопоказаны (например, при эстрогенчувствительных опухолях), выраженные менопаузальные вазомоторные реакции могут быть смягчены назначением гестагенов.

Особое место занимают эстрогены при остеопорозе. Известно, что дефицит эстрогенов в периоде менопаузы часто сопровождается развитием остеопороза, особенно у курящих и у женщин, ведущих малоподвижный образ жизни и потребляющих с пищей недостаточное количество кальция. Остеопороз характеризуется потерей основного вещества костной ткани (усиление процессов резорбции), обусловленной активацией в условиях дефицита эстрогенов паратиреотропного гормона (в этом отношении эстрогены являются антагонистами паратгормона).

При остеопорозе эстрогены проявляют достаточно высокую активность, их назначают как для лечения, так и предупреждения этого заболевания, причем подбираются, как правило, небольшие дозы (например, доза этинилэстрадиола не должна превышать 0,02 мг в сутки). Поскольку при этих со-

стояниях требуется длительное лечение, гормоны назначаются циклично (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв) и в комбинации с гестагенами, что позволяет уменьшить опасность развития рака эндометрия. Эффективность эстрогенных препаратов при остеопорозе существенно возрастает при их комбинации с витамином D и при обеспечении поступления в организм достаточных количеств кальция с пищей.

Особого внимания заслуживает способность эстрогенов не только уменьшать активность паратиреоидного гормона, вызывающего резорбцию костной ткани, но и содействовать его синтезу и высвобождению. Этот парадоксальный эффект имеет весьма важное клиническое значение: эстрогены, понижая чувствительность костной ткани к эндогенным факторам, участвующим в резорбции кости, компенсаторно стимулируют на длительный период синтез главного из них — паратиреоидного гормона. Поэтому при резкой отмене эстрогенов из-за избытка паратгормона возникает состояние интенсивной резорбции кости и прогрессирования остеопороза, продолжающееся несколько лет.

Эстроген-андрогенная терапия в периоде менопаузы. Андрогены в комбинации с эстрогенами применяют при тех клинических формах менопаузы, которые сопровождаются умеренными или выраженными вазомоторными реакциями, не поддающимися действию эстрогенов. Следует особо отметить, что андрогены, как и эстрогены, способствуют уменьшению или устранению вазомоторных проявлений менопаузы, но не способны устранить депрессию или неврологические симптомы.

Эндогенные андрогены (тестостерон) ответственны за нормальное развитие мужских половых органов и за развитие и поддержание вторичных мужских половых признаков (рост лобковых и аксиллярных волос по мужскому типу, развитие

мышц тела, становление мужского тембра голоса и др.). Они обладают выраженным анаболическим свойством, угнетают катаболизм белков, стимулируют синтез фактора эритропоэза, способствуют задержке в организме калия, натрия, фосфора, кальция, азота.

Тестостерон после приема внутрь очень быстро метаболизируется в печени, что касается его синтетических аналогов (метилтестостерон и др.) — то этот процесс протекает медленно. Главные метаболиты тестостерона (17-кетостероиды) выводятся из организма с мочой.

Препараты, содержащие андрогены, в т.ч. и метилтестостерон, противопоказаны при болезнях печени, во время беременности, их не следует назначать кормящим грудью женщинам (опасность маскулинизации ребенка).

Характерными побочными эффектами андрогенов являются вирилизация (гирсутизм, необратимая клиторомегалия, изменение тембра голоса), акне, аменорея, нерегулярность менструаций, задержка натрия и воды в организме, развитие отеков (особенно при болезнях сердца, почек), холестатическая желтуха, гепатиты, в редких случаях — гепатоцеллюлярный рак, у беременных — вирилизация плода, тошнота, рвота, угнетение факторов свертывания крови II, V, VII и IX, кровотечения у больных, получающих антикоагулянты, угнетение либидо, депрессия, гиперкальциемия (из-за стимуляции остеолизиса).

Большинство из указанных побочных эффектов андрогенов проявляются лишь при длительном применении их в больших дозах. Больные, получающие андрогены, должны периодически обследоваться (исследование функций печени, эритропоэза и др.).

Дисменорея. Эстрогены при дисменорее применяются с целью торможения овуляции или функции яичников в тех случаях, когда в них

синтезируются избыточное количество андрогенов. В тех случаях, когда эстрогены назначают для торможения функции яичников, их целесообразно комбинировать с гестагенами, поскольку дозы эстрогенов при этом должны быть сравнительно большими (до 100 мкг).

Метроррагии, кровотечения в периоде менопаузы. Эстрогены эффективны при метроррагиях, обусловленных гиперплазией эндометрия.

Угнетение лактации в послеродовом периоде. Эстрогены иногда назначают для угнетения лактации, если кормление ребенка грудью по тем или иным причинам прекращают или отказываются от него сразу же после родов. Чаще всего эстрогены показаны только в тех нередких случаях, когда происходит накопление молока в молочных железах, что сопровождается их набуханием и болью, особенно в первые 3–4 дня и в течение первых нескольких недель после родов. При выраженном дискомфорте и сильной боли, если известные способы предотвращения или уменьшения застоя молока оказываются малоэффективными (тугое бинтование молочных желез, обезболивающие лекарства), назначают эстрогены. При этом дозы эстрогенов превышают те, которые применяются при менопаузе, поэтому опасность тромбоэмболических осложнений возрастает, что требует перед назначением эстрогенов тщательной оценки соотношения польза/риск.

Фармакокинетика эстрогенов. Эстрогены быстро и полностью всасываются в кровь через кожу, слизистые оболочки и из желудочно-кишечного тракта. В крови эстрогены циркулируют вместе с гормонсвязывающими глобулинами и альбуминами. Метаболизм их происходит в печени, метаболиты выводятся с желчью в конъюгированном с глюкуроновой (глюкурониды) и серной кислотами, причем выделившиеся с жел-

чью конъюгаты эстрогенов подвергаются гидролизу, а сами эстрогены в кишечнике реабсорбируются в кровь (энтерогепатическая циркуляция) и в конце концов окончательно переходят в эстрон. Конъюгированные эстрогены и их метаболиты выводятся также с мочой в виде глюкуронидов и сульфатов.

Несмотря на то что природные эстрогены после их приема внутрь полностью и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, в отличие от своих синтетических аналогов их редко назначают внутрь из-за быстрого метаболизма в печени.

Поскольку природные эстрогены плохо растворяются в воде, для инъекций применяются их масляные растворы. Однако после парентерального введения эстрогены всасываются медленно, но действуют длительно. В частности, после однократного внутримышечного введения эстрадиола валерата или эстрадиола ципионата они всасываются в кровь в течение нескольких недель. Препараты синтетических эстрогенов, например этинилэстрадиол, сохраняют свою активность после приема внутрь, поскольку, в отличие от природных эстрогенов, они метаболизируются в печени медленно.

Побочные эффекты эстрогенов¹

Вероятность развития побочных эффектов эстрогенов, в т. ч. и входящих в состав ОК, находится в прямой зависимости от их дозы и длительности применения, поэтому при их назначении следует выбирать минимальные эффективные дозы.

Большинство побочных эффектов эстрогенов при их правильном и непродолжительном применении носит обратимый характер, однако некоторые осложнения эстрогеновой терапии весьма серьезны и могут оказаться даже фатальными.

¹ См. также гл. 2.

Эстрогены и тромбоэмболическая болезнь. Эстрогены, в т.ч. входящие в состав некоторых ОК, повышают вероятность развития тромбоэмболии и тромбоэмболической болезни (тромбоз сосудов сердца, мозга, легких, сетчатки глаза, мезентериальных сосудов, тромбофлебит). В частности, вероятность тромбоза поверхностных вен конечностей при применении ОК в 3 раза, тромбоза сосудов легких — в 4–15 раз, послеоперационных тромбоэмболических осложнений — в 2–8 раз выше, чем при отсутствии их приема. Развитие тромбоэмболических побочных эффектов эстрогенов обусловлено, по крайней мере частично, их способностью повышать свертываемость крови. В настоящее время нет никаких сомнений, что развитие тромбоэмболических осложнений при применении эстрогенов зависит от их дозы. Подобные побочные эффекты практически не развиваются, если дозы эстрогенов небольшие, не более 30–50 мкг в сутки, большие дозы (например, конъюгированные эстрогены — 5 мг в сутки), назначаемые при раке молочной железы, значительно повышают вероятность тромбоза коронарных сосудов, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, тромбофлебита.

С целью предотвращения возможных тромбоэмболических побочных эффектов эстрогенов необходимо не только назначать их в минимальных эффективных дозах, но и проявлять особую осторожность при наличии условий, предрасполагающих их развитию. В частности, прием эстрогенов, в т.ч. входящих в состав ОК, должен быть прекращен за 4 нед. до предполагаемой операции и в течение 2 нед. после нее, поскольку послеоперационные тромбоэмболические осложнения более часты у тех больных, которые до операции принимали эстрогены. Кроме того, во избежание тромбоэмболических осложнений эстрогены не должны назначаться больным, находящимся в состоянии

длительной иммобилизации. Больным с нарушениями мозгового и коронарного кровообращения эстрогены могут быть назначены лишь в случае крайней необходимости.

Эстрогены и канцерогенез. Одна из самых сложных проблем, касающихся клинического применения эстрогенов, — канцерогенность природных и синтетических эстрогенов. До настоящего времени остается не до конца выясненным, действительно ли эстрогены могут стимулировать развитие злокачественных опухолей у человека.

Еще более полувека тому назад по результатам экспериментов на млекопитающих было сделано предположение о способности эстрогенов стимулировать канцерогенез в различных органах (молочные железы, матка, почки и др.). Однако данные об этом появились значительно позже. Имеющиеся к настоящему времени факты свидетельствуют о том, что экзогенные эстрогены при длительном их применении женщинами в период менопаузы повышают риск развития рака эндометрия в 4,5–13,9 раз. По некоторым сообщениям, повышается вероятность развития и рака молочной железы. Тем не менее сведения об этом, как и о канцерогенности эстрогенов вообще, отличаются противоречивостью. Предполагается также, что у девочек, родившихся у матерей, принимавших эстрогены во время беременности, в последующей жизни высока вероятность развития аденокарциномы влагалища или рака шейки матки. Имеются также сообщения о канцерогенных свойствах некоторых синтетических эстрогенов, в частности диэтилстильбэстрола, который даже после введения в матку повышает вероятность развития в последующем рака влагалища и шейки матки. До настоящего времени нет убедительных данных, свидетельствующих о большей канцерогенной активности синтетических эстрогенов по сравне-

нию с природными. Тем не менее применение некоторых синтетических эстрогенов нестероидной структуры является ограниченным.

При приеме эстрогенов риск развития злокачественных опухолей в некоторых органах, в частности рака эндометрия, зависит от их дозы и длительности применения. В связи с этим в периоде менопаузы эстрогены следует назначать в небольших дозах (для конъюгированных эстрогенов — 0,3–0,625 мг), в сочетании с гестагенами и в течение, по возможности, короткого времени. Кроме того, их нельзя назначать на длительный срок без соответствующего врачебного контроля. Большинство клиницистов рекомендуют проводить обследование пациентки, получающей эстрогены, каждые 6 мес. для решения вопроса о возможности завершения лечения. Во всех случаях назначение эстрогенов на период больше 1 года без периодического обследования пациентки недопустимо. При этих периодических обследованиях, а также до назначения эстрогенов особое внимание должно быть уделено состоянию молочных желез. Эстрогены не назначают при выявлении фиброзных узлов или наличии в семейном анамнезе о раке молочной железы. Особую осторожность необходимо проявлять и в тех случаях, когда эстрогены назначают при кровотечениях в менопаузе, поскольку они могут быть обусловлены наличием рака эндометрия.

Если сведения о канцерогенности эстрогенов отличаются противоречивостью и более определенные заключения по этому вопросу можно будет сделать на основании результатов дальнейших широкомасштабных исследований, то большинство клиницистов единодушно признают способность гестагенов не только уменьшить возможную стимуляцию эстрогенами развития рака эндометрия, но и способствовать снижению его частоты в общей популяции.

Действие эстрогенов на плод. Женские половые гормоны, в т.ч. эстрогены, нередко назначают с целью сохранения беременности. Однако известно, что в зависимости от дозы и длительности введения, а также сроков беременности эстрогены могут вызвать различные аномалии развития плода, в частности, дефекты сердца. Поэтому эстрогены и гестагены не должны назначаться беременным женщинам. В том случае, когда женщина принимала эстрогены во время беременности (например, в составе ОК в случаях, когда она не знала о наступившей беременности), ей необходимо объяснить потенциальную опасность для плода и решить весьма непростой для подобных ситуаций вопрос о прерывании беременности.

Таблица 3

Побочные эффекты эстрогенсодержащих препаратов (в т.ч. и ОК), требующие немедленного вмешательства

Симптом	Возможные причины
Выраженные боли в грудной клетке, внезапная одышка, кровохарканье	Тромбоз эмболия легочной артерии
Боли в икрожных мышцах, повышение местной температуры, отек	Тромбоз эмболия, тромбоз флебит
Сдавливающие боли в груди, одышка	Ишемическая болезнь сердца, тромбоз коронарных сосудов
Внезапная головная боль, тошнота, слабость, нарушение зрения, парестезии, потеря сознания	Инсульт (ишемический или геморрагический)
Внезапная полная или частичная потеря зрения	Тромбоз сосудов сетчатки глаза
Сильные боли или дискомфорт в животе	Разрыв поверхностной аденомы печени с внутренним кровотечением
Нарушение сна, аппетита, слабость, апатия, адинамия	Депрессия
Желтуха	Нарушение функции печени, холестаз
Увеличение массы тела	Отеки (задержка жидкости в организме)

По данным эпидемиологических исследований, риск аномалий развития плода не повышен, если женщина принимала эстрогены (в т.ч. и в составе ОК) только до беременности.

О главных возможных побочных эффектах эстрогенов или эстрогенсодержащих препаратов, в т. ч. и комбинированных ОК, пациентка должна быть осведомлена с тем, чтобы при первых же их признаках без промедления обратиться к врачу (табл. 3).

Выбор препарата эстрогенов и принципы дозирования

В настоящее время для клинического применения выпускается множество препаратов природных эстрогенов и их синтетических аналогов. Однако по своим показаниям, противопоказаниям и спектру побочных эффектов они принципиально мало отличаются друг от друга. В связи с этим выбор препарата обосновывается, прежде всего, приемлемостью для конкретного пациента рекомендуемого режима дозирования, способа введения и имеющихся сведений о степени его эффективности. В частности, известно, что эстрогенная активность наиболее выражена у эстрадиола и этинилэстрадиола (этинилэстрадиол \geq эстрадиол $>$ местранол $>$ диэтилстильбэстрол $>$ конъюгированные эстрогены $>$ эстропипат $>$ металлэнестрил $>$ хлоротрианисен). Эквивалентные по эффективности парентеральные дозы составляют 50 мкг для эстрадиола и этинилэстрадиола, 80 мкг для местранола и 5 мг для диэтилстильбэстрола и конъюгированных эстрогенов.

Назначение препаратов эстрогенов внутрь более предпочтительно, поскольку после приема их действие начинается достаточно быстро, причем в случае необходимости, в отличие от парентерально вводимых препаратов, действующих, как правило, длительно, оно может быть прекращено сравнительно быстро путем отмены. Однако при необходимости продолжительного лечения большими дозами эстрогенов, например при некоторых злокачественных опухолях, предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия.

Одним из самых рациональных и полностью обоснованных режимов дозирования препаратов эстрогенов является так называемое циклическое введение (циклическая терапия), при котором прием препарата ежемесячно прерывается на 1 нед. (3 нед. — прием препарата, 1 нед. — перерыв).

Антиэстрогенные препараты

Антиэстрогенные препараты, связываясь со специфическими рецепторами, чувствительными к эстрогенам, в соответствующих дозах блокируют их действие и тем самым не только изменяют степень их биологической активности, но и способствуют, по крайней мере частично, за счет механизма обратной связи изменению синтеза и секреции гонадотропинов аденогипофизом.

Из антиэстрогенов, применяемых в клинической практике, особого внимания заслуживают тамоксифен и кломифен.

Тамоксифен — один из наиболее активных антиэстрогенов — применяется в основном в качестве противоопухолевого средства при эстрогензависимых опухолях (рак молочной железы у женщин, рак эндометрия), а также при ановуляторном бесплодии, тогда как кломифен — главным образом при эндокринных нарушениях овуляции, раке молочной железы.

КЛОМИФЕН

(*Clomipheni citras, Clomifeni citras*)

Кломифен рассматривается как один из основных антиэстрогенных препаратов. По химической структуре он близок к хлоротрианисену (синтетический препарат, обладающий эстрогенной активностью) и тамоксифену (препарат, обладающий антиэстрогенной активностью).

Механизм антиэстрогенного действия кломифена заключается в конкурентном связывании в гипоталамусе и в яичнике с эстрогенными рецепторами и препятствовании таким образом образованию эстроген-рецепторного комплекса с эндогенным агонистом — 17β -эстрадиолом. В результате блокирования эстрогенных рецепторов по механизму обратной связи стимулируется секреция гонадотропных гормонов (пролактина, ФСГ и ЛГ) и, как следствие, функция яичников и индуцируется овуляция. Однако стимуляция овуляции кломифеном проявляется только при применении его в небольших дозах, в больших дозах препарат может вызвать угнетение секреции гонадотропинов.

Кломифен является антиэстрогенным препаратом по механизму действия на уровне эстрогенных рецепторов, тогда как по вызываемым им конечным эффектам он может быть отнесен к стимуляторам секреции гонадотропинов, функции яичника и, следовательно, к стимуляторам синтеза эстрогенов. Установлено, что при недостаточном содержании эстрогенов в крови кломифен повышает их синтез, однако при высоком их уровне в крови синтез эстрогенов под влиянием препарата уменьшается. Кломифен не обладает ни андрогенной, ни гестагенной активностью, при приеме внутрь быстро и полностью всасывается в кровь, метаболизируется в печени, экскретируется с желчью, подвергаясь энтерогепатической рециркуляции и имеет достаточно большой период полувыведения ($T_{1/2}$ 5–7 дней).

Показания к назначению: индукция овуляции у женщин с ановуляторным циклом и связанное с этим бесплодие, дисфункциональные маточные кровотечения, дисгонадотропные формы аменореи, галакторея (при исключении ее опухолевого генеза), синдром поликистозных яичников, а также андрогенная недостаточность и олигоспермия у мужчин. Препарат может быть

применен и для исследования гонадотропной функции гипофиза.

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота, депрессия, повышенная возбудимость, бессонница, увеличение массы тела, вазомоторные симптомы, «приливы», диарея, преходящие нарушения зрения, более редко — выпадение волос, аллергические дерматиты, боли в области молочных желез, дисменорея, полиурия, поллакиурия, тромбозамблические осложнения. Прием кломифена, как и других стимуляторов овуляции, повышает вероятность наступления многоплодной беременности.

Особое внимание при лечении кломифенцитратом должно быть уделено изучению функции яичников, т.к. препарат способен вызвать их гиперстимуляцию и гипертрофию. Клинически гиперстимуляция и гипертрофия яичников проявляются увеличением их размеров, болям внизу живота, метеоризмом, меноррагией, повышением концентрации эстрогенов в крови (кариопикнотический индекс более 70–80%, экскреция эстрогенов более 200 мкг/сут).

В связи с возможностью развития вышеуказанных побочных эффектов больные, получающие кломифен, должны находиться под врачебным контролем. Кроме того, необходимо при каждом курсе лечения препаратом выяснять степень его эффективности. В частности, наступление овуляции подтверждается при наличии двухфазной базальной температуры тела, средним циклическим увеличением содержания ЛГ и прогестерона в крови. В тех случаях, когда произошла овуляция, но беременность не наступила, требуется повторить курс лечения кломифеном (в тех же дозах, что и во время предшествующего курса). Необходимо проявлять осторожность, особенно когда после состоявшейся овуляции отсутствуют менструальное кровотечение: не исключено, что это обусловлено

наступившей беременностью. Во всяком случае, решение о проведении нового курса лечения препаратом должно приниматься только после исключения возможной беременности.

Если после трех курсов терапии кломифеном лечебный эффект отсутствует, дальнейшее применение препарата (в виде повторных трех 5-дневных курсов) допустимо после 3-месячного перерыва. В том случае, когда и после этого эффекта не наблюдается, дальнейшее применение препарата бесполезно.

Кломифен противопоказан при беременности, нарушении функции печени и почек, маточных кровотечениях неясной этиологии, кисте яичника, новообразованиях половых органов.

Гормоны желтого тела и их аналоги (прогестины, или гестагены)

Главным природным гормоном желтого тела является прогестерон. Он синтезируется не только в яичниках, но и в надпочечниках (корковый слой), в плаценте, а у мужчин — в яичках и в надпочечниках.

Биосинтез прогестерона — сложный процесс, в который вовлечены многие ферментные системы (см. рис. 1), причем активность ферментов изменяется в зависимости от фазы менструального цикла. Так, в секреторную фазу цикла концентрация прогестерона в крови женщин достигает максимального уровня (2 мкг/дл), тогда как вне этой фазы она является низкой и примерно равна концентрации, выявляемой в крови мужчин (около 0,03–0,05 мкг/дл).

Прогестерон обеспечивает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а в случае оплодотворения — переход эндометрия в состояние, при котором ста-

новятся возможными нидация оплодотворенной яйцеклетки и ее развитие. Прогестерон, кроме того, уменьшает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб.

Известно, что прогестерон является предшественником эстрогенов, андрогенов и некоторых гормонов коры надпочечника, однако ни сам гормон, ни его аналоги, состоящие из 20 углеродных атомов, не проявляют эстрогенной и андрогенной активности (прогестерону свойственна антиэстрогенная активность). Вместе с тем многие аналоги (производные 19-нортестостерона) оказывают андрогенное, или антиэстрогенное, либо эстрогенное, а в некоторых случаях — анаболическое действие.

Гестагены применяются в качестве ОК, в т. ч. и комбинированных эстроген-гестагенных, их назначают при многих заболеваниях и патологических состояниях, обусловленных недостаточностью функции желтого тела, при эндометриозе, дисфункциональных маточных кровотечениях (табл. 4).

Высокая клиническая эффективность гестагенов доказана не при всех указанных выше заболеваниях. В частности, гестагены нередко применяют при привычном аборте, но они оказываются эффективными только в тех случаях, когда содержание прогестерона в крови снижено. Некоторые исследователи полагают, что уменьшение количества прогестерона в организме при привычном аборте является отражением повреждения плода или плаценты, что само по себе ведет к прерыванию беременности скорее, чем уменьшение содержания гормона.

Многие гестагены противопоказаны во время беременности, поскольку они могут вызвать маскулинизацию плода женского пола и стать причиной развития врожденных аномалий.

Препараты гестагенов

Препарат	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Progesterone 1 и 2,5% раствор (10 и 25 мг) в масле в ампулах по 1 мл. Вводят под кожу и внутримышечно	Аменорея, ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие (лечение проводят после применения эстрогенов), недонашивание беременности при недостаточности функции желтого тела, гипогенитализм, альгодисменорея, привычный аборт (до 4 мес. беременности)	Нарушение функции печени, гепатит, рак молочной железы и половых органов, склонность к тромбозам	Повышение артериального давления, отеки
Hydroxyprogesterone caproate 12,5% (0,125 г) и 25% (0,25 г) раствор в масле в ампулах по 1 мл. Вводят внутримышечно (аналоги: Duralutin и др.)	Патологические процессы, обусловленные недостаточностью желтого тела (угрожающий или начинающийся выкидыш в первой половине беременности); аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения; рак матки и молочной железы	Нарушения функции печени, гепатиты	Одышка, аллергические реакции
Ethisterone (Pregnumin) Таблетки по 0,01 г (под язык)	Патологические процессы, обусловленные недостаточностью желтого тела; аменорея; альгоменорея; бесплодие (лечение после предварительного применения эстрогенов)	Нарушения функции печени, гепатиты, опухоли молочной железы и половых органов, склонность к тромбозам	Нарушения сна, диспепсия, гепатит, тромбозно-оболочечные осложнения, гипертрихоз, увеличение массы тела, нагрубание молочных желез
Norethisterone Таблетки по 0,005 г (5 мг) для приема внутрь (аналоги: Norcolut, Norlutin, Nor-Q.D и др.)	Предменструальный синдром, мастодиния, дисфункциональные маточные кровотечения, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, эндометриоз (лечение длительное — до 6 мес.), аденомиоз, климактерический синдром, дисменорея с укорочением секреторной фазы, угнетение лактации, контрацепция в период лактации	Опухоли молочной железы и половых органов, склонность к тромбозам, нарушение функции печени, гепатит, беременность, маточные кровотечения неясной этиологии	Тошнота, аллергическая кожная сыпь, парестезии, диспепсия, прорывные кровотечения, увеличение массы тела, нагрубание молочных желез

Препарат	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Allylestrenol (Turinal) Таблетки по 0,005 г	Угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, угроза преждевременных родов	Нарушение функции печени, синдром Дубина—Джонсона и Ротора, указание в анамнезе на тошноту или герпес в период беременности	Головная боль, головокружение, диспепсия, гипертрихоз, отеки, увеличение массы тела
Dydrogesterone (Dufaston) Таблетки по 0,005 и 0,01 г	Бесплодие, угрожающий аборт, дисменорея, эндометриоз, нерегулярный менструальный цикл, вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения	Нарушение функции печени, гепатиты	Иногда обильные маточные кровотечения (при этом необходимо увеличить дозу препарата)
Norethisterone (Micronor) Таблетки по 0,35 мг (Primolut-Nor) Таблетки по 0,5 и 10 мг	Контрацепция в период лактации, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз, прогестинная недостаточность	Беременность, тромбозы, тромбозы, нарушение мозгового кровообращения, кровотечения из половых путей неясной этиологии, гормонозависимые опухоли, в т. ч. молочной железы	Нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, кровянистые выделения из влагалища, диспепсия, кожная сыпь, парестезии
Medroxyprogesterone Acetate Таблетки 2,5; 5 и 10 мг	Аменорея, маточные кровотечения	Нарушение функции печени, рак эндометрия и почек	Аллергические реакции, тромбозы
Раствор Depo-Provera: 100 и 400 мг/мл (аналоги: Amep, Curre tab, Cycrin, Provera)	Рак эндометрия и почек, эндометриоз, контрацепция	Эндометриоз, опухоли молочной железы и половых органов	Головная боль, тошнота, дисменорея, маточные кровотечения
Norethindrone Acetate Таблетки по 0,005 г (аналоги: Aygestin, Norlutate)	Аменорея, маточные кровотечения, эндометриоз	См. Norethisterone	См. Norethisterone
Линестрол (Orgametrit — Organon) Таблетки по 0,005 г	Дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз, мастопатия, необходимость отсрочки менструации	Беременность, тяжелые заболевания печени, вагинальные кровотечения неясной этиологии	Прорывные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства

Гестагены длительного действия, например медроксипрогестерон, подавляют овуляцию на длительный период, и одной из главных проблем, связанных с их применением, является медленное восстановление овуляции после завершения лечения. Так, после однократного внутримышечного введения *Depo-Provera* средняя длительность его действия от последней инъекции до возобновления овуляции равна примерно 6 мес. В связи с этим гестагены длительного действия не следует назначать женщинам, которые планируют беременность в ближайшее после окончания лечения время.

К серьезным побочным эффектам прогестинов относятся беспорядочные маточные кровотечения, маточные кровотечения после отмены препарата (через 3–4 дня после прекращения приема), задержка жидкости в организме, аменорея, изменение либидо и др.

МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН (*Medroxyprogesteron*)

Медроксипрогестерон является производным прогестерона, обладающим прогестиновой активностью, но не проявляющим ни андрогенного, ни эстрогенного действия. Основное действие медроксипрогестерона заключается в предотвращении овуляции вследствие угнетения секреции гонадотропных гормонов (особенно ЛГ). Кроме того, он подавляет процессы, подготавливающие эндометрий к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, повышает вязкость слизи шейки матки, препятствуя проникновению сперматозоидов, а также уменьшает интенсивность вазомоторных реакций у женщин в менопаузе.

Созданы многочисленные лекарственные препараты, содержащие в качестве действующего вещества медроксипрогестерон.

Депо-Провера (*Depo-Provera*, фирма Upjohn, США). Стерильная суспензия для внутримышечного применения. В 1 мл *Depo-Provera* 150 мг/мл и *Depo-Provera* 50 мг/мл содержится соответственно 150 и 50 мг медроксипрогестерона ацетата. Отличительное свойство Депо-Провера, являющегося гестагеном для парентерального применения, — сравнительно большая длительность действия: после внутримышечного введения он всасывается медленно, создавая низкие, но постоянные концентрации в крови. Так, максимальная концентрация медроксипрогестерона в крови после однократного внутримышечного введения достигается через 4–20 дней, а остаточная концентрация его в плазме крови выявляется даже через 7–9 мес. после инъекции.

В плазме крови медроксипрогестерон на 90–95 % связан с белками, причем препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко. Метаболизируется медроксипрогестерона ацетат в печени; примерно $\frac{1}{2}$ введенного в организм его количества выводится с желчью в неизменном виде, а $T_{1/2}$ составляет около 2 мес.

Основными показаниями к применению Депо-Провера являются эндометриоз и контрацепция. При эндометриозе препарат назначают в дозе 50 мг 1 раз в неделю или по 100 мг 1 раз в 2 нед. в течение 6 мес., в качестве контрацептива — в дозе 150 мг каждые 3 мес. (первая инъекция рекомендуется на 5-й день менструального цикла или на 6-й неделе после родов).

Основные побочные эффекты Депо-Провера — аллергическая сыпь, анафилактическая реакция, тромбоз эмболические осложнения, бессонница, сонливость, нервозность, головная

боль, тошнота, аменорея, нарушения менструального цикла, увеличение массы тела, снижение толерантности к глюкозе. Возникающие при приеме препарата беспорядочные маточные кровотечения можно устранить дополнительным кратковременным назначением эстрогенов (например, 0,1 мг этинилэстрадиола) с 7-го по 21-й день цикла. При прекращении лечения возможен синдром отмены — маточные кровотечения, аменорея.

Провера (*Provera*, фирма Upjohn, США). Таблетки, содержащие 0,005 и 0,001 г медроксипрогестерона. Назначают при дисфункциональных маточных кровотечениях, а также с целью коррекции нежелательного воздействия эстрогенных препаратов на эндометрий, для дифференциальной диагностики первичной и вторичной аменореи и при эндометриозе.

При ановуляторных маточных кровотечениях Провера назначают в дозе 5–10 мг/сут в течение 10 дней, при эндометриозе — по 10 мг 3 раза в сутки в течение 90 дней, начиная с 1-го дня менструального цикла.

Фарлутал (*Farlutal*, фирма Pharmacia, Швеция). Таблетки, содержащие 0,5 г медроксипрогестерона ацетата, и суспензия для инъекций по 2,5 и 5 мл (1 мл — 0,2 г) во флаконах.

Разработаны специальные лекарственные формы медроксипрогестерона для применения в онкологии (при гормонозависимых формах рецидивирующего рака молочной железы у женщин в менопаузе, раке эндометрия) — *Provera for usage in oncology* (Upjohn, США), *Depo-Provera for usage in oncology* (Upjohn, США).

Кроме того, медроксипрогестерон является одним из компонентов некоторых комбинированных (эстроген-гестагенных) ОК.

Антагонисты прогестерона

Антагонисты прогестерона представляют собой сравнительно новую, весьма перспективную фармакологическую группу соединений, которые обладают выраженным антипрогестагенным свойством и способны прерывать беременность практически независимо от ее сроков. Многие вопросы, касающиеся механизма их действия и клинического применения, находятся в стадии интенсивного изучения, однако один из их представителей (синтетический стероид мифепристон) уже используется в клинике для прерывания беременности в ранние ее сроки (срок беременности не должен превышать 63 дня).

МИФЕПРИСТОН (*Mifepriston*)

Синонимы: *Mifegyne, RU-486*

Мифепристон — синтетический стероид, обладающий выраженным антипрогестативным действием. Механизм его влияния заключается в блокировании специфических рецепторов прогестерона, что сопровождается постепенным усилением сокращений матки и приводит к прерыванию беременности. Однако многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, проведенными в течение последних лет, установлено, что механизм антипрогестативного действия мифепристона намного сложнее, чем просто блокада рецепторов прогестерона. Так, выявлено, что под действием мифепристона уменьшается концентрация препарата в крови. Не исключено, что это обусловлено лютеолитическим действием мифепристона, а также способностью уменьшать концентрацию хорионического гонадотропина в крови. Кроме того, под влиянием мифепристона

происходят изменения и в децидуальной оболочке (гипоплазия, некроз), которые способствуют ее отторжению.

Особого внимания заслуживает тот факт, что мифепристон может стимулировать синтез ПГ в эндометрии. Его повышение, наблюдаемое после введения эффективных доз мифепристона, может рассматриваться как один из возможных механизмов, вызывающих сокращения матки и тем самым прерывание беременности. Во всяком случае, мифепристон и ПГ по действию на беременную матку являются синергистами. Так, установлено, что способность мифепристона вызывать аборт при комбинировании его с препаратами ПГ возрастает в 2–3 раза. Например, если беременным женщинам через 36–60 ч после введения однократной дозы мифепристона (600 мг) назначают синтетический аналог ПГФ_{2α} — 15-метил-ПГФ_{2α} (1 мг в виде вагинальных свечей), аборт происходит в 80–90% случаев.

Таким образом, препарат способствует прерыванию беременности не только путем блокады рецепторов прогестерона, но и вызывает в организме целый ряд изменений, в результате которых могут усиливаться сокращения матки (уменьшение выработки прогестерона и секреции хорионического гонадотропина, увеличение биосинтеза ПГ в эндометрии, лютеолиз желтого тела беременности, изменения в децидуальной оболочке и др.).

Мифепристон применяется в клинической практике только для прерывания беременности сроком, не превышающим 63 дня (считая с 1-го дня последней менструации). Срок беременности должен быть уточнен при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Следует особо отметить, что препарат нельзя назначать, если есть сомнения в результатах определения срока беременности или в наличии беременности вообще. Поэтому перед решением

вопроса о назначении мифепристона необходимо провести УЗИ и/или определить содержание хорионического гонадотропина.

Мифепристон вводят однократно в дозе 600 мг внутрь (3 табл.). Причем препарат пациентка принимает в присутствии врача, после чего она 2 ч должна находиться под врачебным наблюдением и может покинуть клинику только в том случае, если за этот период никаких эффектов не проявляется. Обычно, если через 36–48 ч после приема мифепристона симптомы прерывания беременности отсутствуют, пациентке назначают препарат ПГ, например, гемепрост (*Gemeprost*) в дозе 1 мг в виде вагинальных свечей. В большинстве случаев (96%) через 4 ч после введения ПГ происходит аборт. В этот период повышена вероятность развития выраженной гипотензии, обусловленной ПГ. В связи с этим пациентка после введения ПГ должна в течение 6 ч находиться под врачебным наблюдением. Если через 6 ч аборт не происходит, она может покинуть клинику, но с условием, что сразу же сообщит врачу о первых симптомах аборта (боли, кровотечение). Через 8–12 дней после приема мифепристона пациентка вновь должна быть обследована с тем, чтобы выяснить, произошел ли аборт, умеренное маточное кровотечение может быть признаком неполного аборта.

Противопоказания к назначению мифепристона:

1. Беременность, сроки которой равны или превышают 64 дня; подозрение на эктопическую беременность.
2. Хроническая надпочечниковая недостаточность.
3. Длительная кортикостероидная терапия; аллергия к мифепристону (в анамнезе).
4. Геморрагии и лечение антикоагулянтами.
5. Бронхиальная астма.

6. Курящие женщины в возрасте старше 35 лет.
7. Заболевания сердечно-сосудистой системы.
8. Болезни почек, печени.

После приема мифепристона в течение 8–12 дней, т.е. до времени следующего визита пациентки к врачу, она не должна принимать лекарств, которые способны ингибировать биосинтез ПГ в организме и тем самым уменьшить эффективность мифепристона. Это особенно касается таких известных ингибиторов циклооксигеназы, как нестероидные противовоспалительные средства (аспирин).

Побочные эффекты мифепристона

Кровотечение. В 55% случаев через 48 ч после приема препарата возникает кровотечение, причем у 9% пациенток сильное. У 96% женщин через 4 ч после введения ПГ наблюдается умеренное кровотечение, в 9% случаев — обильное. Обычно длительность умеренного кровотечения после начала лечения не превышает 12 дней.

Боли. Обычно через 48 ч после приема мифепристона возникают боли, но лишь у немногих женщин требуется назначение анальгетиков (парацетамол).

Кровотечение и боли, возникающие после приема мифепристона, можно отнести к побочным эффектам условно, т.к. они являются следствием желаемого действия препарата — усиления сокращений матки и развития аборта.

К числу других возможных побочных эффектов мифепристона относятся развитие воспаления матки и мочевых путей, появление тошноты, рвоты. В том случае, когда после приема мифепристона и ПГ аборт не происходит, беременность следует прервать другим способом из-за повышенной вероятности пороков развития плода (для мифепристона тератогенное действие выявлено в опытах на кроликах).

Со времени создания мифепристона прошло сравнительно немного времени, однако препарат уже нашел широкое применение в клинической практике. Этому способствовали повышенный интерес исследователей к весьма актуальной проблеме по разработке простых и в то же время безопасных способов прерывания беременности, и проведение экспериментального и клинического изучения мифепристона. Считать это изучение полностью завершенным нет оснований: лишь широкомасштабные клинические исследования в последующем помогут уточнить показания и противопоказания к применению препарата, разработать способы повышения его безопасности и эффективности. Уже в настоящее время изучаются возможности применения мифепристона для стимуляции родовой деятельности, в т. ч. и путем комбинирования его с окситоцином, использование препарата в качестве контрацептивного средства, изучается клиническая значимость выявленного недавно антиглюкокортикоидного его действия и др. Нет сомнений в том, что мифепристон является уникальным соединением, поскольку путем модификации его молекулы может быть получен целый ряд более эффективных антагонистов прогестерона.

Некоторые принципы применения женских половых гормонов и гонадотропинов

Одними из главных показаний к применению женских половых гормонов, их синтетических аналогов, а также гормонов являются состояния, сопровождаемые или вызванные дефицитом эстрогенов и гестагенов (женский гипогонадизм, состояние после кастрации, менопаузальный синдром и др.). В этих случаях препараты женских

половых гормонов назначаются с целью заместительной терапии. Однако они используются и при других заболеваниях.

Применение препаратов женских половых гормонов при многих заболеваниях обосновывается своеобразной реакцией эндометрия на изменение концентрации половых гормонов в крови. Эта реакция подчинена двум основным закономерностям:

- 1) при резком уменьшении количества половых гормонов в крови эндометрий независимо от степени его пролиферации реагирует так называемым кровотечением отмены. Именно поэтому через 2–4 дня после прекращения введения в организм препаратов женских половых гормонов, в т. ч. и ОК, как правило, возникает менструальноподобное кровотечение;
- 2) при создании в крови высоких и постоянных концентраций половых гормонов циклические изменения в эндометрии подавляются и менструации и менструальноподобные кровотечения прекращаются.

Специфическая реакция эндометрия на изменения концентрации половых гормонов в крови лежит в основе многих способов регуляции менструального цикла, а также устранения его нарушений (полименорея, олигоменорея, гиперменорея, аменорея, дисменорея, межменструальные кровотечения и др.).

При **полименорее**, проявляющейся частыми менструациями¹, менструальный цикл укорочен вследствие либо кратковременности пролиферативной фазы, либо уменьшения длительности секреторной фазы из-за недостаточной функции

¹ Под термином «полименорея» иногда имеют в виду удлиненное менструальное кровотечение (более 6 дней), поэтому более частые циклы многие авторы определяют термином «пройменорея». Аналогично этому термин «олигоменорея» применяют для определения состояний, при которых срок менструального кровотечения не превышает 2 дней, а ненормально редкие менструации иногда называются «опсоменореей».

желтого тела. Если в пролиферативной фазе назначить эстрогены (период между 2-м и 8-м днем цикла), то и продолжительность может быть увеличена, что связано с угнетением созревания фолликулов и задержки овуляции, тогда как при укорочении секреторной фазы ее можно продлить назначением прогестерона или его аналогов.

При **олигоменорее (опсоменорее)**, проявляющейся увеличением продолжительности менструального цикла до 35 дней и более, как правило, либо удлинена пролиферативная фаза, либо фаза овуляции. В первом случае нормальный менструальный цикл можно восстановить путем вызывания «кровотечения отмены»; с этой целью назначают препарат эстрогенов (или комбинированный эстроген-гестагенный препарат), введение которого отменяют за 2–4 сут до 28-го дня цикла. Во втором случае олигоменорею устраняют путем стимуляции овуляции.

При **гиперменорее** (нарушение, проявляющееся обильными кровотечениями без изменения ритма менструаций) применение гормональной регуляции допустимо только в тех случаях, если она не обусловлена нарушениями свертывающей системы крови или органическими заболеваниями. Нередкими причинами гиперменореи являются интрамуральная лейомиома матки, фиксированная ее девиация, воспалительные заболевания и др. Если гиперменорея является следствием затянувшегося перехода эндометрия в состояние секреторной фазы (удлинение пролиферативной фазы за счет секреторной), эффективными могут оказаться гестагены (их можно назначить с 4–5-го дня перед циклом до 26-го дня цикла). Иногда кровотечение настолько длительно, что оно продолжается вплоть до пролиферативной фазы следующего цикла. При этих формах гиперменореи для ускорения перехода эндометрия в секреторную фазу в течение 2–8 дней могут быть назначены эстрогены.

При **аменорее** гормонотерапия показана только в тех случаях, когда она действительно обусловлена нарушением биосинтеза половых гормонов. Прежде всего, необходимо установить реакцию эндометрия на введение половых гормонов. Следует учесть, что при тяжелых формах первичной аменореи (аплазия, гипоплазия матки и другие аномалии развития половых органов), а также при тяжелых формах вторичной аменореи (разрушение эндометрия туберкулезным процессом или в результате выскабливания) назначение этих препаратов может оказаться неоправданным из-за их неэффективности. В частности, функциональную недостаточность эндометрия можно выявить с помощью прогестероновой пробы: больная в течение нескольких дней получает прогестерон. Если после его отмены возникает кровотечение, то проба считается положительной, положителен и прогноз лечения. При отрицательной прогестероновой пробе можно предположить либо необратимую гибель эндометрия, либо глубокую недостаточность эстрогенообразующей функции яичников. Последнее можно определить с помощью эстрогеновой пробы: эстрогены вызывают «кровотечение отмены» через 4–5 нед. после начала лечения. При положительной пробе аменорея обусловлена эстрогеновой недостаточностью яичников, тогда как отрицательная проба свидетельствует об обусловленности аменореи отсутствием эндометрия или аномалиями развития матки. При положительной эстрогеновой пробе целесообразно провести также гонадотропиновую пробу с тем, чтобы выяснить характер недостаточности яичников: если действительно недостаточность яичников обусловлена нарушением гонадотропной функции гипофиза, то в ответ на введение гонадотропина возникнет кровотечение. Стимуляцию гонадотропной функции гипофиза можно осуществить методом обратного действия — путем циклического введения эстроге-

нов и прогестерона или многомесячным введением ингибиторов овуляции.

Во всех случаях аменореи проведение гормональных проб допустимо только при отсутствии у пациентки беременности.

С помощью препаратов женских половых гормонов можно также отсрочить менструацию, в т. ч. и на длительный период. Длительная отсрочка менструации применяется, в частности, при эндометриозе, геморрагических диатезах или во время лечения антикоагулянтами. Метод заключается в создании высокого и, что очень важно, постоянного уровня половых гормонов в крови путем назначения эстрогенов или гестагенов, а более надежно — комбинированных (эстроген-гестагенных) ОК. Однако поддержание постоянства высокого уровня этих гормонов в крови — достаточно сложная задача, т.к. этот уровень может подвергаться значительным колебаниям, например, из-за пропуска приема препарата или из-за изменения биосинтеза эндогенных половых гормонов. При резком снижении концентрации половых гормонов в крови их дозу необходимо повышать, иначе может проявиться главный недостаток способа — кровотечение прорыва. В ряде случаев половые гормоны применяют для **изменения времени наступления менструации** (например, перед планируемой операцией). Комбинированные ОК подавляют созревание фолликулов и овуляцию, причем за 2–3 дня до желательного срока менструации препарат отменяется (после прекращения приема препарата менструация начинается через 2–3 дня). Подобным образом менструацию можно задержать на 1–2 нед., однако применение этого способа может привести к нарушению менструального цикла.

Особое место занимают гормональные препараты при лечении женщин, страдающих **бесплодием**. В частности, при ановуляторных

формах нарушения функции яичников показаны стимуляторы овуляции, в т.ч. препараты гонадотропинов (см. ниже). Подобная терапия эффективна, если функция яичников нарушена из-за недостатка секреции гонадотропинов. При высоком уровне гонадотропинов в крови назначение стимуляторов овуляции не является обоснованным. Необходимо также учитывать, что не все гонадотропины являются непосредственными стимуляторами овуляции. Так, менопаузальный гонадотропин человека (HMG) подготавливает фолликулы к овуляции, обеспечивая их созревание, однако овуляцию не индуцирует, чем и отличается от хорионического гонадотропина человека (HCG). При ановуляторном бесплодии препараты, стимулирующие выработку в гипофизе обоих гонадотропинов, активируют созревание фолликулов и овуляцию.

В заключение особо следует отметить, что препараты женских половых гормонов и их аналоги, столь широко применяемые в акушерстве и гинекологии, как правило, не должны назначаться во время беременности, т.к. для большинства из них доказана способность оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие.

Оральные контрацептивы (ОК) — гормональные препараты, применяемые для предотвращения наступления нежелательной беременности. Являясь сильными по действию фармакологическими агентами, ОК практически превосходят большинство из известных средств и способов контрацепции. Вместе с тем ОК отличаются от большинства традиционных способов контрацепции способностью при их неправильном применении вызывать нежелательные побочные эффекты, в связи с чем тщательному выбору соответствующего ОК, контролю его действия и предупреждению возможных его побочных эффектов должно уделяться особое внимание.

Отношение к применению ОК неоднозначно и колеблется от необоснованно восторженных («крайне безопасные и эффективные») до столь же необоснованно негативных суждений.

Созданию первого ОК — эновиды (США), представляющего собой комбинированный эстроген-гестагенный препарат (норэтинодрел и местранол), предшествовали многочисленные исследования возможностей предупреждения наступления беременности с помощью гормонов. Однако только после синтеза 19-норстероидов (норэтистерон) — веществ, по биологической активности превосходящих прогестерон, раскрылись

новые перспективы в развитии учения об ОК. В середине 1950-х гг. Пинкус и соавт. и Рок и соавт. установили ингибирующее влияние 19-норстероидов на овуляцию, предложив их применение в составе эстроген-гестагенных ОК. Первые препараты комбинированных ОК содержали эстрогены и гестагены в больших дозах. Так, созданные в 1967–1970 гг. препараты инфекундин и бисекурин (Gedeon Richter, Венгрия) содержали в каждой таблетке соответственно по 2,5 мг норэтинодрела и 1 мг этинодиола диацетата (прогестины) и по 100 мкг местиранола и 50 мкг этинилэстрадиола (эстрогены). Однако значительно позже выяснилось, что содержание гормонов в этих и других препаратах первого поколения было излишне высоким, т.к. контрацептивное действие эстроген-гестагенных ОК полностью сохраняется при минимальных дозах гормонов. В связи с этим выпуск ОК, содержащих в качестве эстрогенного компонента этинилэстрадиол в дозе более 0,05 мг (50 мкг), был прекращен, а в препаратах последнего поколения в качестве гестагенного компонента применяются новые прогестины в значительно меньших дозах, что позволило в значительной степени уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

В настоящее время ОК представляют собой одну из самых обширных групп лекарств, в состав которых включены эстрогены или гестагены либо и те, и другие (табл. 5).

Таблица 5

Монофазные ОК

Препарат	Гестаген	Эстроген	Фирма
Neocon 1/35	<i>Norethisterone</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Ortho
Ortho-Novin 1/50	<i>Norethisterone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Ortho
Ovysmen 0,5/35	<i>Norethisterone</i> 0,5 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Ortho
Norimin	<i>Norethisterone</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Synthex

Препарат	Гестаген	Эстроген	Фирма
Norinyl-1	<i>Norethisterone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Synthex
Anovlar	<i>Norethisterone</i> 4,0 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	
Brevinor	<i>Norethisterone</i> 0,5 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Synthex
Noviday	<i>Norethisterone</i> 0,35 мг	–	Synthex
Non-Ovlon	<i>Norethisterone acetate</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Jenapharm
Loestrin	<i>Norethisterone acetate</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,02 мг	Parke-Davis
Cilest 250/35	<i>Norgestimate</i> 0,25 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Ortho
Marvelon	<i>Desogestrel</i> 0,15 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Organon
Mercilon	<i>Desogestrel</i> 0,15 мг	<i>EE</i> 0,02 мг	Organon
Conova 30	<i>Ethinodiol diacetate</i> 2,0 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Searle
Demulen 1/35	<i>Ethinodiol diacetate</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,035 мг	Searle
Demulen 1/50	<i>Ethinodiol diacetate</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Searle
Bisecurin	<i>Ethinodiol diacetate</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Gedeon Richter
Continuin	<i>Ethinodiol diacetate</i> 0,5 мг	–	Gedeon Richter
Femulen	<i>Ethinodiol diacetate</i> 0,5 мг	–	Searle
Eugynon 30	<i>Levonorgestrel</i> 0,25 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Schering
Microgynon 30	<i>Levonorgestrel</i> 0,15 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Schering
Ovran	<i>Levonorgestrel</i> 0,25 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Wyeth
Minisiston	<i>Levonorgestrel</i> 0,125 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Jenapharm
Ovranette	<i>Levonorgestrel</i> 0,15 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Wyeth
Ovran 30	<i>Levonorgestrel</i> 0,25 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Wyeth
Levlen 21	<i>Levonorgestrel</i> 0,15 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Berlex
Ovidon	<i>Levonorgestrel</i> 0,25 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Gedeon Richter
Rigevidon	<i>Levonorgestrel</i> 0,15 мг	–	Gedeon Richter
Postinor	<i>Levonorgestrel</i> 0,75 мг	–	Gedeon Richter
Microval	<i>Levonorgestrel</i> 0,03 мг	–	Wyeth
Norgeston	<i>Levonorgestrel</i> 0,03 мг	–	Schering
Neogest	<i>Levonorgestrel</i> 0,75 мг	–	Schering
Femodene	<i>Gestodene</i> 0,075 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Schering
Ovcon 50	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>EE</i> 0,05 мг	Mead Johnson
Ovcon 35	<i>Norethindrone</i> 0,4 мг	<i>EE</i> 0,03 мг	Mead Johnson
Ortho-Novum1/50	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Ortho Pharm
Ortho-Novum1/80	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Ortho Pharm
Ortho-Novum 2 мг	<i>Norethindrone</i> 2,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Ortho Pharm

Препарат	Гестаген	Эстроген	Фирма
Modicon	<i>Norethindrone</i> 0,5 мг	EE 0,035 мг	Ortho Pharm
Genora 0,5/35	<i>Norethindrone</i> 0,5 мг	EE 0,035 мг	Rugby
Genora 1/35	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	EE 0,035 мг	Rugby
Genora 1/50	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Rugby
Brevicon	<i>Norethindrone</i> 0,5 мг	EE 0,035 мг	Syntex
Norethin 1/35	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	EE 0,035 мг	Schiapparelli Searle
Norethin 1/50	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Schiapparelli Searle
Norlestrin 1/50	<i>Norethindrone acetate</i> 1,0 мг	EE 0,05 мг	Parke-Davis
Norlestrin 2,5/50	<i>Norethindrone acetate</i> 2,5 мг	EE 0,05 мг	Parke-Davis
Norinyl 1/50	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	<i>Mestranol</i> 0,05 мг	Syntex
Loestrin 21 1/20	<i>Norethindrone acetate</i> 1,0 мг	EE 0,02 мг	Parke-Davis
Loestrin 21 1,5/30	<i>Norethindrone acetate</i> 1,5 мг	EE 0,03 мг	Parke-Davis
Nor-QD	<i>Norethindrone</i> 0,35 мг	—	Syntex
Micronor	<i>Norethindrone</i> 0,35 мг	—	Ortho
Lo/Ovral	<i>Norgestrel</i> 0,3 мг	EE 0,03 мг	Wyeth-Ayerst
Ovral	<i>Norgestrel</i> 0,5 мг	EE 0,05 мг	Wyeth-Ayerst
Infecundin	<i>Norethindrone</i> 1,0 мг	EE 0,05 мг	Gedeon Richter
Exluton	<i>Lynestrenol</i> 0,5 мг	—	N.V. Organon

Примечание: EE — Ethinyl estradiol.

В качестве эстрогенов в ОК включается, как правило, один из двух их представителей: либо этинилэстрадиол (*Ethinyl estradiol*), либо местранол (*Mestranol*). И этинилэстрадиол и местранол являются синтетическими стероидами, по структуре близкими к эстрадиолу. Иногда в качестве компонентов ОК применяются и другие синтетические аналоги эстрадиола и намного реже — нестероидные синтетические эстрогены, например диэтилстильбэстрол (*Diethylstilbestrol*).

В качестве гестагенов в ОК включаются производные 17 α -этинилтестостерона (*17 α -Ethinyl testosterone*), например диметистерон (*Dimethisterone*), либо производные 19-нортестостерона (*19-Nortestosterone*), в частности норэтинодрел (*No-*

rethinodrel), норэтиндрон (*Norethindrone*), норэтиндрона ацетат (*Norethindrone acetate*), этинодиола диацетат (*Ethinodiol diacetate*), dl-норгестрел (*dl-Norgestrel*), L-норгестрел (*L-Norgestrel*), дезогестрел (*Desogestrel*), гестоден (*Gestodene*), норгестимат (*Norgestimate*). В организме некоторые из дериватов 19-нортестостерона (норэтинодрел, линестренол, этинодиола диацетат), превращаются в норэтистерон и частично в эстрогены, поэтому они оказывают не только гестагенное, но и в определенной степени эстрогенное действие, вследствие чего некоторые их побочные эффекты трудно отличить от таковых эстрогенов.

По способности подавлять овуляцию гестагены отличаются друг от друга, причем наиболее широко применяемыми в ОК гестагенами являются левоноргестрел, норэтинодрел, норэтиндрон, этинодиола диацетат. В сравнительно новые препараты входят более активные гестагены, эффективные дозы которых в значительной степени меньше (гестоден, норгестимат, дезогестрел, норгестрел). Так, по способности подавлять овуляцию гестоден превосходит норэтистерон примерно в 10 раз.

Все ОК могут быть подразделены на несколько типов (рис. 2):

- а) комбинированные эстроген-гестагенные препараты (каждая из таблеток ОК этого типа содержит и эстрогены и гестагены);
- б) последовательно назначаемые таблетки: вначале содержащие эстрогены, затем эстрогены и гестагены;
- в) ОК, содержащие в сравнительно больших дозах либо эстрогены, либо гестагены;
- г) гестагенные препараты (каждая таблетка содержит микродозы гестагена — мини-пили).

Наиболее эффективны по контрацептивной активности комбинированные ОК, особенно трехфазные. Однако самыми проверенными, надеж-



Рис. 2. Основные виды ОК

ными и доступными являются комбинированные низкодозированные монофазные ОК, такие, как жанин, логест и диане-35.

Комбинированные моно-, двух- и трехфазные ОК принимают циклично, начиная либо с 5-го дня менструального цикла, считая его первым (день 5 — старт), либо в первое воскресенье после начала менструации (воскресный старт), в течение 21 дня с последующим перерывом в 7 дней (перерыв в приеме таблеток совпадает с днями менструальноподобной реакции).

Каждый вид таблеток комбинированных двух- и трехфазных ОК отличается от других видов по цвету. К большинству препаратов прилагается также 7 инертных таблеток (содержат только инертные ингредиенты или препараты железа и витаминов), предназначенных для приема в период 7-дневного перерыва.

ОК принимают ежедневно перед сном, желательно в одни и те же часы. Интервал между приемами таблеток не должен превышать 24 ч.

Комбинированные эстроген-гестагенные таблетки содержат как эстрогены, так и гестагены. В **монофазных ОК** доза

эстрогенов (этинилэстрадиол или местранол) и гестагенов постоянная. Как правило, монофазные комбинированные ОК принимают в течение 21 дня, начиная с 5-го дня менструального цикла, затем следует перерыв в 7 дней, т.е. режим приема монофазного ОК рассчитан на женщин, у которых длительность менструального цикла составляет 28 дней. Поскольку при этом перерыв в приеме таблеток начинается за 2 дня до предполагаемой менструации, при иной продолжительности менструального цикла рекомендуется изменять день начала перерыва в приеме таблеток в соответствии с этой закономерностью. Так, если менструальный цикл составляет 26 дней, то прием препарата начинают с 5-го дня после начала менструации и продолжают 20 дней.

Первые 10 таблеток двухфазных ОК содержат только эстрогены, после приема которых следует прием 11 таблеток, содержащих эстрогены и гестагены.

Трехфазные ОК состоят из таблеток трех видов, которые принимают последовательно в соответствии с фазами менструального цикла (так, в фолликулярную фазу в течение 5 дней принимают ежедневно 1 табл. первого вида; в перiovуляторную фазу в течение 6 дней назначают ежедневно 1 табл. второго вида; в лютеиновую фазу цикла в течение 10 дней женщина принимает ежедневно 1 табл. третьего вида). В таблетках первого и третьего видов доза эстрогенов, как правило, одинаковая. В таблетках второго вида она несколько выше, тогда как доза гестагенов от таблеток первого вида к таблеткам третьего вида ступенчато возрастает. В некоторых трехфазных ОК таблетки всех трех видов содержат одинаковое количество эстрогенов (табл. 6).

Таблица 6

Двух- и трехфазные ОК

ДВУХФАЗНЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ**B1 Novum (Ortho-Cilag)**

	Гестаген <i>Norethisterone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 7 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 14 табл.	1,0 мг	0,035 мг

Nuvelle (Schering)

	Гестаген <i>Levonorgestrel</i>	Эстроген <i>Estradiol valerate</i>
I фаза — 16 табл.	—	2,0 мг
II фаза — 12 табл.	0,075 мг	2,0 мг

Ortho-Novum 10/11 (Ortho Pharm)

	Гестаген <i>Norethindrone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 11 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 10 табл.	1,0 мг	0,035 мг

Divina (Orion Pharm. Intern.)

	Гестаген <i>Medroxyprogesterone Acetate</i>	Эстроген <i>Estradiol valerate</i>
I фаза — 11 табл.	—	2,0 мг
II фаза — 10 табл.	10,0 мг	2,0 мг

Anteovin (Gedeon Richter)

	Гестаген <i>Levonorgestrel</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 11 табл.	0,05 мг	0,05 мг
II фаза — 10 табл.	0,125 мг	0,05 мг

ТРЕХФАЗНЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ**Loginon (Schering), Trinordiol (Wyeth), Triphasil-21 (Wyeth-Ayerst), Tri-Regol (Gedeon Richter), Tri-Levlen (Berlex), Triqvilar-28 (Schering)**

	Гестаген <i>Levonorgestrel</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 6 табл.	0,05 мг	0,03 мг
II фаза — 5 табл.	0,075 мг	0,04 мг
III фаза — 10 табл.	0,125 мг	0,03 мг

Trinovum (Ortho-Cilag)

	Гестаген <i>Norethisterone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 7 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 7 табл.	0,75 мг	0,035 мг
III фаза — 7 табл.	1,0 мг	0,035 мг

Synphase (Syntex Pharm. LMT)

	Гестаген <i>Norethisterone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 7 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 9 табл.	1,0 мг	0,035 мг
III фаза — 5 табл.	0,5 мг	0,035 мг

Triadene (Schering), **Tri-Minulet** (Wyeth)

	Гестаген <i>Gestodene</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 6 табл.	0,05 мг	0,03 мг
II фаза — 5 табл.	0,07 мг	0,04 мг
III фаза — 10 табл.	0,1 мг	0,03 мг

Ortho-Novum 7/7/7 (Ortho Pharm.)

	Гестаген <i>Norethindrone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 7 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 7 табл.	0,75 мг	0,035 мг
III фаза — 7 табл.	1,0 мг	0,035 мг

Tri-Norinyl (Syntex)

	Гестаген <i>Norethindrone</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 7 табл.	0,5 мг	0,035 мг
II фаза — 9 табл.	1,0 мг	0,035 мг
III фаза — 5 табл.	0,5 мг	0,035 мг

Tristep (Asche)

	Гестаген <i>Levonogestrel</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 6 табл.	0,05 мг	0,03 мг
II фаза — 5 табл.	0,05 мг	0,05 мг
III фаза — 10 табл.	0,125 мг	0,04 мг

Trisiston (Jenapharm)

	Гестаген <i>Levonogestrel</i>	Эстроген <i>Ethinyl estradiol</i>
I фаза — 6 табл.	0,05 мг	0,03 мг
II фаза — 6 табл.	0,075 мг	0,04 мг
III фаза — 9 табл.	0,125 мг	0,03 мг

Прием трехфазных ОК сопровождается такими изменениями в содержании эстрогенов и гестагенов в крови, которые характерны для нормального менструального цикла, что позволяет в большинстве случаев уменьшить (по сравнению с моно- и двухфазными ОК) общую дозу гестагенов, принимаемых за один цикл (табл. 7).

Таблица 7

**Количество гестагенов и эстрогенов
в составе некоторых ОК**

Препарат	Количество гестагена, мг	Количество эстрогена, мг	Всего гестагенов и эстрогенов, мг	Тип ОК
Loestrin	21,0	0,42	21,42	МФ
Ortho-Novin	21,0	1,05	22,05	МФ
Demulen 1/50	21,0	1,05	22,05	МФ
Ovran	5,25	1,05	6,30	МФ
Ovidon	5,25	1,05	6,30	МФ
Cilest	5,25	0,735	5,985	МФ
Marvelon	3,15	0,63	3,78	МФ
Minulet	1,575	0,63	2,205	МФ
Rigevidon	3,15	0,63	3,78	ДФ
Anteovin	1,800	1,05	2,85	ДФ
Loginon	1,925	0,68	2,605	ТФ
Trinordiol	1,925	0,68	2,605	ТФ
Triphasil	1,925	0,68	2,605	ТФ
Tri-Regol	1,925	0,68	2,605	ТФ
Tri-Minulet	1,65	0,68	2,33	ТФ
Triadene	1,65	0,68	2,33	ТФ

Примечание: МФ — монофазные; ДФ — двухфазные; ТФ — трехфазные.

По сравнению с комбинированными эстроген-гестагенными ОК, **гестагенные** контрацептивы типа **мини-пили** менее эффективны, но они имеют целый ряд преимуществ. Во-первых, эти препараты могут применяться у женщин старшего репродуктивного возраста, которым назначение эстрогенсодержащих препаратов нежелательно и у которых вероятность наступления беременности значительно меньшая, чем у женщин более молодого возраста. Во-вторых, гестагенные контрацептивы не влияют на лактацию и потому, в отличие от комбинированных ОК, могут назначаться женщинам, кормящим грудью. Следует добавить, что гестагенные контрацептивы, как правило, содержат меньшие количества прогестинов, чем комбинированные таблетки, и при их применении исключаются

побочные эффекты, которые могут быть обусловлены эстрогенами. Следовательно, их можно назначать в тех случаях, когда эстрогенсодержащие препараты противопоказаны (опасность сердечно-сосудистых осложнений, утяжеление течения сахарного диабета и др.). Не менее важна и способность гестагенных контрацептивов уменьшать интенсивность болей во время менструации. Вместе с тем гестагенные контрацептивы не лишены и весьма серьезных недостатков. Прежде всего, практически все препараты этой группы могут вызывать нерегулярные, иногда обильные маточные кровотечения.

Беспорядочные межменструальные маточные кровотечения (ациклические метроррагии) являются осложнением применения гестагенных препаратов, из-за которого многие женщины отказываются от их приема, тем более что регулярность менструаций для них желательна как показатель отсутствия беременности. Кроме того, длительный прием гестагенных контрацептивов повышает риск развития кист в яичниках и наступления внематочной беременности. В связи с этим препараты этой группы (мини-пили) противопоказаны, если в анамнезе есть указания на внематочную беременность или функциональные кисты яичников.

Гестагенные контрацептивы должны приниматься строго в одно и то же время суток, поскольку период их действия весьма небольшой. Установлено, что даже если прием очередной таблетки мини-пили задержан на 3 ч, вероятность зачатия и наступления беременности оказывается такой же, как и до начала приема этих препаратов. В связи с этим, если по каким-либо причинам прием таблетки мини-пили пропущен, то в течение ближайших 24 ч при половом сношении должны быть использованы альтернативные способы контрацепции (презервативы), а на следующий день с очередной

таблеткой должна быть дополнительно принята и пропущенная.

Кроме указанных в табл. 5 ОК разработаны лекарственные формы гестагенов — норэтиндрона и левоноргестрела, имплантируемые под кожу, например биодеградирующие имплантаты или гранулы (капропор и др.).

Гестагенные препараты (мини-пили) содержат микродозы гестагенов (0,3–0,5 мг гестагена в каждой таблетке).

Циклические (назначаемые последовательно) ОК представляют собой таблетки двух типов: в течение 10 дней (первая фаза цикла) женщина принимает ежедневно 1 табл., содержащую только эстрогены, а затем в последующую фазу менструального цикла в течение 11 дней она принимает ежедневно 1 табл., содержащую как эстрогены, так и гестагены.

Посткоитальные таблетки содержат сравнительно большие дозы эстрогенов (этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол) или гестагенов (левоноргестрел), которые принимают не позднее чем через 24–48 ч после полового сношения. Так, каждая таблетка постинора (*Postinor*) содержит 0,75 мг левоноргестрела, обладающего выраженной прогестагенной и антиэстрогенной активностью и способностью предотвращать зачатие в наиболее ранней фазе.

Обычно посткоитальные таблетки, в т. ч. постинор, являются средством выбора для женщин, живущих нерегулярной половой жизнью или которым эстрогенсодержащие ОК противопоказаны. Систематическое применение препаратов этой группы недопустимо. В частности, 1 табл. постинора может быть принята в течение месяца только 4 раза.

Механизм действия оральных контрацептивов

Принятые внутрь комбинированные ОК подавляют овуляцию, что, по-видимому, является главным механизмом их действия. Подавление овуляции связывают со способностью ОК ингибировать высвобождение рилизинг-гормонов, что в конечном итоге приводит к уменьшению высвобождения ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, причем эстрогены ингибируют высвобождение ФСГ, гестагены — ЛГ. При длительном применении ОК снижаются или исчезают характерные для различных фаз менструального цикла изменения концентрации ФСГ и ЛГ в крови (пики циклической секреции). Все это сопровождается уменьшением размеров яичников, увеличением в них числа атретических фолликулов и даже развитием в них фиброза. Весьма существенные изменения происходят также в эндометрии (ускоренная регрессия в пролиферативной фазе, гипоплазия, редуцирование возможности имплантации) и шейке матки (изменение под влиянием гестагенов качества цервикальной слизи с уменьшением ее проницаемости для сперматозоидов), а также во влагалище.

После начала приема комбинированных ОК угнетение овуляции развивается постепенно, через 2–3 мес. Через 1–3 мес. после завершения их приема у 70–97% женщин овуляция восстанавливается и лишь у 2% длительно сохраняется аменорея (нередко с галактореей).

Степень эффективности ОК. Различают теоретическую и клиническую эффективность ОК. Теоретическая эффективность весьма высока и практически равна 100%, что касается клинической эффективности ОК, то она ниже теоретической. Это объясняется погрешностями в режиме их дозирования (например, однодневный пропуск приема препарата). Обычно клиническую

эффективность ОК оценивают по так называемому индексу Перла — частоте наступления беременности у 100 женщин в течение года. Так, по некоторым данным, при приеме трехфазных ОК индекс Перла равен 0,5–1. По мнению ряда авторов, он не отражает истинную клиническую эффективность ОК.

Побочные эффекты оральных контрацептивов

К настоящему времени имеются данные о достаточно многочисленных побочных эффектах, которые могут вызвать ОК (табл. 8). По мнению некоторых исследователей, побочные эффекты ОК, действительно, многочисленны, но они в большинстве случаев не являются опасными. Согласно другим данным, применение ОК сопряжено с высокой степенью вероятности развития хотя и редких, но тяжелых осложнений.

Противоречивость мнений о побочных эффектах ОК, по крайней мере частично, можно объяснить тем, что разные авторы свои выводы обосновывают результатами клинического изучения частоты побочных эффектов различных ОК, нередко отличающихся друг от друга не только по составу, но и по содержанию в них эстрогенов и гестагенов. Не исключено также, что некоторые нежелательные явления, связанные с приемом ОК, не представляют собой побочные эффекты — они могли бы возникнуть и без применения ОК. Однако в ряде случаев действительно трудно, а иногда практически невозможно отвергнуть их в качестве таковых. В связи с этим представляется целесообразным побочные эффекты, выявляемые в период применения ОК, условно разделить на две группы: **1)** обусловленные ОК, **2)** обусловленность которых эстрогенсодержащими ОК не подтверждена, но и не отвергнута (например, катаракта, вагинит, порфирия, нарушение функции почек и др.).

Таблица 8

Основные побочные эффекты ОК

Известные	Возможные
Эстрогензависимые	
Головная боль, аггравация мигрени	Боль в животе
Тошнота, рвота	Кровотечение прорыва
Раздражительность	Гиперкальциемия
Головокружение	Изменения аппетита
Тромбозэмболизм	Нервозность
Инфаркт миокарда	Колит
Церебральная геморрагия	Узловая эритема
Церебральный тромбоз	Нарушение функции почек
Тромбоз сосудов сетчатки	Аггравация порфирии
Гипертензия	Гемолитический уремический синдром
Нагрубание молочных желез	Цервикальные эрозии
Вагинальный кандидоз	Вагинит
Дисменорея, аменорея	Катаракта
Холестатическая желтуха	Изменение кривизны роговицы глаза и переносимость контактных линз, возможно, из-за отека (роговицы)
Холелитиаз	
Аденома печени	
Отеки	
Гиперпигментация кожи, хлоазма	
Дефицит витаминов В ₆ , В ₂ , В ₁₂ , фолиевой кислоты	
Гестагензависимые	
Быстрая утомляемость	
Депрессия	
Снижение либидо	
Акне, кожная сыпь	
Холестатическая желтуха	
Увеличение массы тела	
Скудные менструации	
Повышение агрегации тромбоцитов	

Рассматривая проблему, связанную с побочными эффектами ОК, следует особо отметить, что бытующие две крайние, взаимоисключающие оценки (необоснованно только положительные с недопустимой недооценкой опасности вызываемых ими побочных эффектов и столь же необоснованно только отрицательные с излишней гиперболизацией опасности вызываемых ими побочных

эффектов) одинаково неприемлемы. ОК, как и любые другие лекарства, не лишены способности вызывать побочные эффекты, и каждое решение об их назначении должно приниматься лишь после тщательного обследования пациентки с целью определения соотношения польза/риск.

Действие ОК на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что действие ОК на сердечно-сосудистую систему характеризуется некоторым стимулированием сокращений миокарда, развитием гиперволемии и другими эффектами. Повышая высвобождение ренина, они приводят к увеличению количества альдостерона и, как следствие, задержке в организме натрия и воды. Эти изменения сопровождаются обратимым повышением уровня ангиотензина в крови, что находится в прямой зависимости от дозы эстрогена и длительности приема таблеток. По-видимому, возбуждение ренин-ангиотензиновой системы в ряде случаев является причиной наблюдаемого иногда при приеме ОК повышения артериального давления, а также гестоз (в анамнезе), болезни почек, сахарный диабет, гиперлипидемия.

До настоящего времени нет окончательных выводов о влиянии ОК на частоту инфаркта миокарда. Во всяком случае, нет единого мнения о том, что ОК могут обусловить развитие инфаркта миокарда у молодых женщин в возрасте до 35 лет, однако имеются достаточно убедительные данные о способности ОК повышать в 2 раза риск инфаркта миокарда у женщин старше 35 лет, особенно при наличии других факторов риска (гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение). В то же время не вызывает сомнений, что одним из самых главных факторов риска в этом отношении является курение. В частности, по данным некоторых исследований, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда) в возрастной группе до 35 лет составляет 10–20 случаев на

100 000 курящих женщин, принимающих ОК, тогда как в 35–44 года она возрастает более чем в 2 раза. В возрастной группе старше 44 лет этот показатель равен 150–170:100 000. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наблюдаемых при приеме ОК, высок также и у курящих молодых женщин. Так, смертность на 100 000 курящих и принимающих ОК женщин в возрасте 15–24 лет составляет 10–20 случаев, в контрольных группах (некурящие; женщины, не принимающие ОК, но курящие; женщины, принимающие ОК, но не курящие) смертность от сердечно-сосудистых болезней весьма низка. Установлено, что если ОК у некурящих женщин в возрасте старше 35 лет повышают частоту инфаркта миокарда в 2 раза, то у курящих женщин (15 сигарет в день и более) того же возраста — в 11–12 раз. Риск развития инфаркта миокарда при приеме ОК находится в прямой зависимости от дозы содержащихся в них эстрогенов (чем выше доза эстрогенов, тем выше риск) и длительности приема препаратов (риск значительно возрастает, если ОК используются в течение 5 лет и более).

До настоящего времени остается невыясненной причина повышения вероятности инфаркта миокарда при приеме ОК, в т. ч. у курящих. Предполагается, что в этом процессе определенную роль играют ускорение развития атеросклероза, уменьшение биосинтеза простаглицлина в интима сосудов (особенно у курящих), понижение толерантности к углеводам и количества липопротеидов высокой плотности, повышение агрегации тромбоцитов, а возможно, и спазм коронарных артерий.

Длительный прием ОК способствует также повышению риска развития у женщин в возрасте старше 35 лет инсульта (тромбоэмболического или геморрагического), причем степень вероятности этого осложнения находится в прямой зависимости от величины артериального давления.

К тяжелым осложнениям, которые могут развиться при приеме ОК, относится тромбоэмболия поверхностных и глубоких вен. Еще в 1961 г. было выявлено, что частота этого заболевания у женщин, принимающих ОК, составляет 3:1000 в год, тогда как в контрольной группе — 1:1000. Вероятность развития венозного тромбоэмболизма особенно высока в первые месяцы после начала применения ОК и уменьшается (но не устраняется полностью) после прекращения их приема. Она практически не связана с возрастом женщины, а возможно, и с курением, но находится в прямой зависимости от дозы эстрогенов (роль гестагенов в развитии этого осложнения не ясна), а также от генетической предрасположенности. Это заболевание встречается более часто у женщин с группами крови А, В, АВ и при больших хирургических операциях. Установлено, что вероятность развития тромбоэмболических осложнений (в т.ч. и фатальной тромбоэмболии) при приеме ОК минимальна, если доза эстрогенов (этинилэстрадиол) не превышает 30–35 мкг, но возрастает в 4–8 раз, если она равна или превышает 50 мкг. Именно поэтому содержание эстрогенов практически во всех современных ОК, за редким исключением, не превышает 30–35 мкг.

Развитие при приеме ОК тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия конечностей, легочная тромбоэмболия и др.), по-видимому, обусловлено многими патофизиологическими механизмами. К ним относят уменьшение венозного кровотока, повышение свертываемости крови вследствие стимуляции эстрогенами факторов VII, VIII, X, уменьшение в крови концентрации антитромбина III, пролиферация эндотелия сосудов и др.

Весьма сложной представляется проблема так называемого персистирующего риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, но не тромбоэмболия) у женщин, когда-либо принимавших ОК. Имеются данные, что

высокая степень вероятности развития инфаркта миокарда у женщин в возрасте 40–49 лет, которые ранее в течение 5 лет и более принимали эстрогенсодержащие ОК, сохраняется, по крайней мере, в течение 9 лет после прекращения приема этих препаратов. Повышенный риск не выявлен в других возрастных группах. По другим данным, степень вероятности развития осложнений со стороны сосудов головного мозга (инсульт и др.) сохраняется после прекращения приема эстрогенсодержащих ОК, по крайней мере, в течение 6 лет. Особо следует отметить, что все исследования по изучению связи эстрогенсодержащих ОК и риска развития сердечно-сосудистых осложнений проведены относительно препаратов, при приеме которых суточная доза эстрогенов превышает 50 мкг.

Анализируя характер побочных эффектов комбинированных ОК, можно сделать вывод о нецелесообразности их назначения курящим женщинам в возрасте старше 35 лет и, особенно, курящим женщинам в возрасте старше 35 лет, а также о необходимости весьма осторожного подхода при решении вопроса о назначении ОК пациенткам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Это в первую очередь относится к тем ОК, в которых содержание эстрогенного компонента превышает 35 мкг.

Обмен веществ и ОК. Характер влияния ОК на метаболизм зависит от их композиции и от количества содержащихся в них эстрогенов и гестагенов. Установлено, что гестагены могут модифицировать действие эстрогенов. В частности, норгестрел уменьшает способность эстрогенов вызывать метаболические изменения в печени или предотвращать переход местранола путем деметилирования в этинилэстрадиол и тем самым уменьшать его метаболическое действие.

Известно, что эстрогенный компонент ОК может снижать толерантность организма к глюко-

зе. Эта способность эстрогенов под влиянием производных 17α -гидроксипрогестерона значительно уменьшается, но под влиянием других гестагенов, например норэтистерона, наоборот, усиливается, что должно быть принято во внимание при назначении ОК больным сахарным диабетом.

Гипергликемизирующий эффект эстрогенов является преходящим, зависит от их дозы и длительности применения ОК и не является противопоказанием (при соответствующей коррекции углеводного метаболизма) к их назначению молодым женщинам, у которых выявлена нетяжелая форма сахарного диабета и отсутствуют другие факторы риска. Предлагается также уменьшать при этом гипергликемизирующее действие ОК одновременным назначением пиридоксина фосфата (витамин B_6).

Эстрогенный компонент ОК в зависимости от дозы может снижать содержание в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП). В этом отношении многие гестагены (особенно, 19-норстероиды) являются их антагонистами, т.е. повышают содержание ХЛПНП в крови. Имеющиеся по этому вопросу данные противоречивы, однако гестагены — левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат, норгестрел (но не норэтистерон) — при высоком уровне ХЛПНП в крови не противопоказаны.

С действием эстрогенов связывают способность ОК повышать содержание билирубина в крови, активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и развитие холелитиаза. Тот факт, что ОК могут вызывать холестатическую желтуху и холелитиаз, объясняется, по крайней мере частично, тем, что эстрогены замедляют продвижение желчи по желчным путям, уменьшают переход некоторых веществ из печени в желчь, повышают степень насыщения желчи холестерином, причем пропорция холевой кислоты в желчных кислотах под их влия-

нием увеличивается, а хенодесоксихолевой кислоты — уменьшается.

Эстрогены, содержащиеся в комбинированных ОК, уменьшают в организме количество витаминов В₂, В₆, В₁₂, С и фолиевой кислоты. Предполагается, что депрессия, наблюдаемая у некоторых женщин, принимающих ОК, обусловлена нарушением и метаболизма триптофана, серотонина и норадреналина в тканях мозга. Дефицит триптофана эффективно предотвращается или устраняется одновременным назначением с ОК витамина В₁ (30 мг в сутки).

К недостаткам ОК относятся также наблюдаемые при их приеме **аменорея или скудные менструации** из-за уменьшения толщины эндометрия, кровянистые выделения и межменструальные кровотечения, что является иногда поводом для отказа от применения препаратов. Снижение концентрации эстрогенов в крови может привести к маточным кровотечениям, в этих случаях следует подобрать ОК с относительно более высокой дозой эстрогена (но не более 35 мкг).

Частота побочных эффектов ОК варьирует при применении различных препаратов, но она является наименьшей при приеме трехфазных ОК.

После прекращения приема ОК фертильность восстанавливается обычно через 2–3 мес., у некоторых женщин — сразу после отмены ОК. Допускается, что вероятность наступления беременности из-за более интенсивной овуляции возрастает, если перерыв в циклическом приеме ОК уменьшить с 7 до 4–5 дней.

ОК и канцерогенез. Комбинированные ОК испытывались (и испытываются) в аспекте изучения их канцерогенных свойств. Несмотря на большое число исследований, посвященных этой проблеме, в настоящее время сделать окончательные выводы невозможно, поскольку их результаты

противоречивы. Необходимо отметить, что особая настороженность клиницистов относительно возможной канцерогенности ОК объясняется, по крайней мере частично, сведениями о способности эстрогенов стимулировать развитие рака эндометрия и молочной железы. Вместе с тем отождествление действия сравнительно больших доз эстрогенов с действием ОК нельзя признать оправданным. Во-первых, в комбинированных ОК содержание эстрогенов минимальное (как правило, 30–35 мкг, редко — 50 мкг в каждой таблетке); во-вторых, при приеме этих препаратов действие эстрогенов сочетается с влиянием гестагенов.

Большинство авторов признают, что комбинированные ОК не только не проявляют канцерогенных свойств, но и способствуют уменьшению частоты развития рака молочной железы, матки и яичников. Вместе с тем полагают, что комбинированные ОК могут повысить частоту развития рака молочной железы у женщин после операции по этому поводу или у женщин, в семейном анамнезе которых есть указание на данное заболевание. Вероятно, что ОК при длительном применении и при наличии факторов риска (раннее начало половой жизни и частая смена половых партнеров) повышают вероятность развития рака шейки матки. Эти предположения, однако, не нашли подтверждения в проведенных исследованиях.

Комбинированные ОК, содержащие сравнительно большие дозы эстрогенов, особенно метстранола, у женщин в возрасте старше 30 лет могут стимулировать развитие гепатоцеллюлярных аденом, которые после прекращения приема ОК подвергаются обратному развитию.

При развитии побочных эффектов ОК решение вопроса о дальнейшем их применении возможно лишь после тщательного обследования женщины и с учетом того, что некоторые, казалось бы, не угрожающие ее жизни побочные эффекты на

самом деле могут быть предвестниками опасных осложнений.

С целью предупреждения побочных эффектов ОК пациентки, принимающие эти препараты, должны периодически (не реже 3 раз в год) проходить обследование (измерение артериального давления, цитологическое исследование мазков из шейки матки, определение активности аминотрансфераз в крови, изучение свертывающей системы крови и др.). При некоторых побочных эффектах, вызванных ОК, последние должны быть отменены, при других же возможна коррекция их действия либо замена другими ОК, которые подобных побочных эффектов не вызывают (табл. 9).

Таблица 9

Некоторые побочные эффекты ОК и способы их коррекции

Побочный эффект	Компоненты ОК, ответственные за развитие побочного эффекта	Способ коррекции
Тромбофлебит и тромбоэмболические осложнения	Эстрогены	Отменить ОК
Холестатическая желтуха	Эстрогены	Отменить ОК
Увеличение массы тела, повышение аппетита.	Гестагены	Заменить ОК на препарат, содержащий гестаген с меньшим анаболическим действием или без такового (триквилар)
Снижение либидо		
Гирсутизм, акне, повышение жирности кожи	Гестагены	Назначить ОК, содержащий гестаген с меньшей андрогенной активностью (демулен, марвелон)
Тошнота (чаще при первом цикле или в первые дни нового цикла), масталгия, увеличение молочных желез	Эстрогены	Заменить ОК на препарат, содержащий гестаген, обладающий андрогенным свойством; не назначать циклические ОК; исключить беременность. Рекомендовать прием таблеток ОК на ночь перед сном
Агравация сахарного диабета	Эстрогены	Отменить ОК

Депрессия	Гестагены	Назначить витамин В ₆ или заменить препарат, содержащий только гестагены (мини-пили), или отменить назначение ОК
Гепатоцеллюлярная карцинома	Эстрогены	Отменить ОК
Гипертензия	Эстрогены (гестагены?)	Отменить ОК
Кровотечения прорыва	Эстрогены	Рекомендовать прием ОК в одни и те же часы суток либо заменить ОК на препарат, содержащий большее количество гестагенов и меньше — эстрогенов
Сильная, упорная или повторяющаяся головная боль, аггравация мигрени	Эстрогены	Отменить ОК (опасность цереброваскулярных осложнений, в т. ч. инсульта)
Боль в животе	Эстрогены	Отменить ОК, консультация хирурга (не исключен разрыв поверхностной аденомы печени с внутренним кровотечением)
Хлоазма («маска беременности»)	Эстрогены	Заменить ОК препаратом, содержащим меньшее количество эстрогенов (особенно при назначении женщинам со смуглой кожей или длительно находящимся на солнце)
Отеки	Эстрогены	Заменить ОК препаратом, содержащим меньшее количество эстрогенов
Угнетение лактации	Эстрогены	Отменить ОК или заменить препаратом, содержащим только гестаген (мини-пили)

Во всех случаях назначению любого ОК должны предшествовать тщательное обследование женщины и оценка соотношения польза/риск. При выборе ОК предпочтение должно отдаваться препаратам, содержащим минимальные эффективные дозы эстрогенов и гестагенов. Кроме того, пациентки должны быть не только детально ознакомлены с режимом дозирования ОК, но и с возможными побочными эффектами, с тем, чтобы при их появлении без промедления обратиться к врачу. Каждое назначение любого ОК должно осуществляться с учетом противопоказаний к их применению.

Дроспиренон (*Drospirenone*) — относительно новый уникальный прогестин. Для оральной контрацепции используется комбинация 3 мг дроспиренона с 30 мкг этинилэстрадиола. Для терапии менопаузальных расстройств дроспиренон в дозе 2 мг используется в сочетании с 1 мг эстрадиола в виде непрерывной схемы. Препарат значительно отличается от других прогестинов, поскольку является производным не тестостерона, а спиронолактона и обладает прогестагенными, антиандрогенными свойствами, а также антиальдостероновой активностью и при этом лишен эстрогенных, андрогенных и глюкокортикоидных свойств. Дроспиренон как прогестин в 2–4 раза активнее самого прогестерона. В связи с этим он обеспечивает надежный контроль цикла при использовании его в комбинации с этинилэстрадиолом с контрацептивной целью (отсутствие кровянистых выделений, гиперплазии эндометрия). Для режима гормональной терапии дроспиренон используется в комбинации с низкой дозой эстрадиола (1 мг).

Противопоказания к назначению ОК

1. Тромбофлебит и тромбоэмболическая болезнь.
2. Тромбофлебит и тромбоэмболическая болезнь в анамнезе.
3. Заболевания сердечно-сосудистой системы (цереброваскулярные нарушения, ишемическая болезнь сердца, гипертензия).
4. Рак молочной железы и злокачественные опухоли репродуктивных органов (в т.ч. подозрение на наличие этих заболеваний).
5. Рак эндометрия, эстрогензависимые опухоли.
6. Болезни печени, в т.ч. аденома, гепатоцеллюлярный рак, цирроз.
7. Холестатическая желтуха беременности в анамнезе, холелитиаз, синдром Дубина—Джонсона (конституциональная желтуха с липохромным гепатозом).

8. Беременность, в т. ч. и подозреваемая.
9. Маточные кровотечения неясной этиологии.
10. Эпилепсия.
11. Нарушение функции почек.
12. Порфирия.
13. Гемоглобинопатии.
14. Курящие женщины в возрасте старше 35 лет.

Применение комбинированных оральных контрацептивов с лечебной целью

Комбинированные ОК нередко назначают с лечебной целью при некоторых заболеваниях (табл. 10). Выбор препарата при этом должен осуществляться с учетом количественного соотношения между эстрогенным и гестагенным компонентом, входящими в состав ОК, а также фармакологических свойств гестагенов (степень андрогенного, антиэстрогенного, антиандрогенного, анаболического действия).

Механизм лечебного действия ОК выяснен не при всех указанных выше заболеваниях. В частности, известно, что ОК оказывают лечебное действие при ревматоидном артрите и при средиземноморской семейной лихорадке (периодическая болезнь), однако остается невыясненным, какими компонентами ОК оно обусловлено. При некоторых заболеваниях механизм действия ОК в основном понятен. Так, при эндометриозе длительное введение комбинированных ОК или ОК, содержащих только гестагены, предотвращает периодическую отслойку эндометрия, способствуя иногда развитию эндометриального фиброза.

Эстрогены, входящие в состав ОК, способны вызвать ремиссию при раке молочной железы у женщин в менопаузе.

Таблица 10

Применение ОК с лечебной целью

Заболевание	Назначение
Эндометриоз	Комбинированные ОК, содержащие сравнительно большие дозы гестагенов, или назначение гестагеновых ОК (мини-пили)
Остеопороз, в т. ч. менопаузальный	Комбинированные ОК
Гирсутизм, акне	Комбинированные ОК, содержащие гестагены с антиандрогенным действием
Нарушения менструального цикла альгодисменорея, гиперплазия эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения	Комбинированные ОК, содержащие сравнительно большие количества гестагенов
Фиброзно-кистозная мастопатия (но, не фиброаденома)	Комбинированные ОК, содержащие сравнительно большие количества гестагенов
Менопаузальный синдром средней и тяжелой степени	Комбинированные ОК, содержащие эстрогены и гестагены (гестагены предотвращают гиперплазию эндометрия и уменьшают риск развития ее карциномы). Если матка удалена — ОК, содержащие только эстрогены
Менопаузальный атрофический вагинит, вульвит, цистит	ОК, содержащие только эстрогены, (назначают короткими курсами)

Особое внимание следует уделить применению ОК у женщин, страдающих бесплодием. Парадоксальный на первый взгляд подход к лечению этих женщин обосновывается тем, что после прекращения приема ОК в первые 1–2 мес. вероятность наступления беременности в значительной степени возрастает т.к. прекращается тормозящее влияние ОК на гипоталамо-гипофизарную систему, что сопровождается повышенным высвобождением гонадотропинов и стимуляцией овуляции. Возвратный эффект (rebound-effect) после отмены ОК настолько отчетлив, что женщинам, которые в течение длительного периода применяли эти препараты, после прекращения их приема в первые

2–3 мес. с целью предупреждения беременности рекомендуется использовать другие методы контрацепции.

Выбор ОК. При назначении ОК, в т.ч. и с лечебной целью, следует руководствоваться прежде всего показателями гормонального статуса пациентки. Его определению могут помочь некоторые клинические признаки, выявляемые при избытке или дефиците эстрогенов и гестагенов в организме (рис. 3). Препараты, имеющие гестагенный перевес (например, ригевидон), могут быть назначены женщинам, в организме которых доминируют эстрогены, тогда как при избытке прогестинов более подходят препараты с эстрогенным перевесом.



Рис. 3. Некоторые клинические признаки, возникающие при избытке или дефиците эстрогенов и гестагенов в организме

Многие из современных ОК содержат незначительные количества эстрогенов и гестагенов, а потому могут назначаться женщинам с любым гормональным фоном.

Взаимодействие ОК с другими лекарствами. Многие лекарства, назначаемые одновременно с ОК, способны уменьшить их контрацептивную активность (табл. 11). Особенно отчетливо это свойство проявляется при назначении препаратов, которые могут активировать микросомные ферменты печени и тем самым стимулировать метаболизм эстрогенов в печени и их экскрецию (барбитураты, рифампицин и др.), что в конечном итоге может привести к снижению контрацептивной эффективности ОК.

Таблица 11

Фармакологическое взаимодействие ОК с другими лекарственными препаратами

Лекарства, способные уменьшать эффективность ОК	Лекарства, эффективность которых уменьшается под влиянием ОК
Ампициллин	Антидиабетические средства
Барбитураты	Глюкокортикоиды
Изониазид	Ацетаминофен
Индометацин	Витамины
Неомицин	Гуанетидин
Рифампицин	Кофеин
Тетрациклин	Метилдофа
Фенилбутазон	Оральные антикоагулянты
Карбамазепин	Антиконвульсанты
Гризеофульвин	Транквилизаторы (диазепам)
Нитрофурантоин	Трициклические антидепрессанты
Сульфаниламиды	Антигипертензивные средства
Хлорамфеникол	Теofilлин
Пенициллин	
Фенитоин	

Особую осторожность необходимо проявлять также при одновременном назначении ОК и антибиотиков, в частности воздействующих на кишечную микрофлору, поскольку они могут

уменьшить всасывание эстрогенов из кишечника и тем самым затруднить достижение их эффективных концентраций в крови. Механизм подобного действия антибиотиков связан с особенностями фармакокинетики эстрогенов: после всасывания из кишечника в кровь эстрогены подвергаются конъюгированию в печени и в виде конъюгатов с желчью вновь поступают в кишечник, где под влиянием вырабатываемых микробами ферментов высвобожденный гормон подвергается гидролизу и вновь всасывается в кровь. Однако некоторые антибиотики (например, ампициллин) угнетают размножение микробов в кишечнике, вследствие чего активность гидролитических ферментов оказывается недостаточной, а всасывание эстрогенов в кровь существенно уменьшается. В связи с этими особенностями действия антибиотиков при их назначении женщинам, принимающим ОК, рекомендуется увеличить дозу последних на весь период приема и в течение 2 нед. после окончания антибиотикотерапии.

Следует также принимать во внимание способность ОК уменьшать эффективность некоторых лекарств.

Взаимодействие ОК с другими лекарствами не может в настоящее время считаться достаточно изученным. Однако не вызывает сомнения, что имеющиеся факты о взаимовлиянии ОК и ряда лекарственных средств являются достаточным основанием для обязательного выяснения при сборе анамнеза вопроса о применении пациентками ОК.

Особые контрацептивные препараты

ПРОГЕСТАСЕРТ (*Progestasert*)

Прогестасерт (Alza Corp., США) представляет собой внутриматочно вводимую прогестероновую контрацептивную систему, высвобождающую прогестерон в течение 1 года со скоростью 65 мкг в день. Это Т-образная система из этиленвинил-ацетатного сополимера (EVA), содержащая диоксид титана. В резервуаре системы в силиконовой жидкости содержится 38 мг прогестерона вместе с бария сульфатом для рентгеноконтрастности. Прогестерон высвобождается в полость матки из резервуара мембрано-регулируемой диффузией.

Его контрацептивный механизм объясняется местным действием, поскольку изменений концентрации гормона в крови не происходит. Под влиянием прогестерона, который потенцирует контрацептивное действие самой Т-системы, угнетается пролиферация эндометрия (антиэстрогенный эффект); не исключено, что ингибируется также выживаемость и оплодотворяющая активность спермы.

Прогестасерт вводят в полость матки каждые 12 мес. Его применяют для предупреждения наступления беременности только у женщин, которые имеют по крайней мере одного ребенка и в анамнезе которых нет указаний на воспалительные заболевания органов таза.

Назначению прогестасерта должно предшествовать тщательное исследование здоровья пациентки, особенно внимательно должно быть оценено соотношение польза/риск. Дело в том, что в отличие от ОК прогестасерт не угнетает овуляцию, его действие ограничивается только полостью

матки, а потому не исключается возможность наступления эктопической беременности. В течение 1 года риск эктопической беременности у женщин, которым ввели систему, равен примерно 5:1000 (или 1 эктопическая беременность на 200 потребителей). Риск эктопической беременности у женщин, в полость матки которых введен прогестасерт, не выше, чем у сексуально активных женщин, которые не применяют этот препарат, но выше, чем у применяющих ОК или барьерные методы предупреждения беременности. Вероятность наступления эктопической беременности на фоне применения прогестасерта значительно возрастает при эндометрите, эндометриозе, при наличии большого количества сексуальных партнеров, ретроградной менструации, а также при наличии в анамнезе эктопической беременности или операций на матке либо маточных трубах.

В связи с возможностью эктопической беременности при применении прогестасерта пациентка должна быть осведомлена о ее клинических признаках с тем, чтобы при их появлении обратиться к врачу (ненормальные или нерегулярные кровотечения или отсутствие менструаций, боли, чаще односторонние в нижних отделах живота и др.). Окончательный диагноз должен быть поставлен врачом, в т.ч. и с помощью специальных методов исследования (положительные тесты на беременность, возросший уровень β -HCG, данные УЗИ и др.).

Применение прогестасерта сопряжено и с другой, не менее важной проблемой — развитием инфекции. Как и любая внутриматочная система прогестасерт может способствовать внесению инфекции в полость матки, причем инфицирование может привести к серьезным осложнениям (тубоовариальный абсцесс, окклюзия маточных труб с последующим бесплодием, изменение труб с развитием в них процессов, способствующих в

последующем эктопической беременности, перитонит или состояния, требующие гистерэктомии).

Для предупреждения возможности инфекционных осложнений при применении прогестасерта необходимо перед введением системы профилактически назначить антибиотики и отказаться от его применения в том случае, если у пациентки ранее были воспалительные заболевания органов таза (возможность обострения скрытой инфекции) либо имеется много половых партнеров, т.к. эти инфекции часто передаются половым путем. К сожалению, предусмотреть все факторы риска, предрасполагающие к развитию инфекции после введения прогестасерта, невозможно. Поэтому каждое назначение этой системы должно не только тщательно обосновываться, но и в последующем тщательно контролироваться. В тех случаях, когда выявляется инфекционное осложнение, необходимо без промедления начать антибактериальную терапию и только затем удалить систему. Эффективность антибиотикотерапии будет выше, если есть возможность и время для проведения бактериологического исследования и определения чувствительности микробов к антибиотикам или другим химиотерапевтическим препаратам.

При применении прогестасерта возможность наступления нормальной (не эктопической) беременности не исключается.

Применение прогестасерта абсолютно противопоказано при беременности или предполагаемой беременности, воспалительных заболеваниях органов таза (в т.ч. и наличие их в анамнезе), при гонорее, хламидиозе и др. Прогестасерт противопоказан также при неполной инволюции матки после родов или после аборта, послеродовом эндометрите или состоянии после септического аборта, эктопической беременности в анамнезе, при пред-

шествующих операциях на маточных трубах, эндометриозе, наличии злокачественных опухолей матки, кроме того, противопоказаниями являются маточные кровотечения неясной этиологии, вагинит, цервицит, генитальный актиномикоз, болезни, предрасполагающие к развитию инфекций (сахарный диабет, лейкемия, эндокардит, СПИД, длительная терапия глюкокортикоидами и др.), лекарственная зависимость, требующая внутривенного введения лекарств, ненормальные размеры матки (менее 6 или более 10 см в длину), а также при наличии у пациентки большого количества сексуальных партнеров.

Через 3 мес. после введения системы прогестасерта в матку женщина должна быть обследована, причем особое внимание должно быть уделено выявлению возможных побочных эффектов или осложнений, связанных с применением препарата (воспаление органов малого таза, септицемия, вагинит, наличие белей, эктопическая беременность и др.).

Восстановление фертильности после прекращения приема оральных контрацептивов

После отмены комбинированных ОК более 85–90% женщин могут забеременеть в течение 1 года, что соответствует биологическому уровню фертильности. Применение этих препаратов до зачатия не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности (ВОЗ, 1981). Случайный прием комбинированных ОК на ранних стадиях беременности неопасен и не является основанием для аборта, но при первом подозрении на беременность женщина должна сразу прекратить их прием и обратиться к врачу.

Гонадотропины и антигонадотропные препараты — стимуляторы овуляции

Глава 3

Гонадотропины — пептидные гормоны передней доли гипофиза, синтез и высвобождение которых контролируется системой гипоталамических нейрогормонов (рилизинг-гормонов) по механизму обратной связи.

Из экстрактов передней доли гипофиза выделено три гонадотропина: ФСГ (стимулирует развитие яичников, рост и созревание фолликулов), ЛГ (стимулирует овуляцию и развитие желтого тела) и пролактин (усиливает функцию желтого тела и стимулирует секрецию молока в молочных железах в послеродовом периоде).

Основными показаниями к назначению препаратов гонадотропинов являются аменорея, ановуляция и обусловленное ими бесплодие.

Для стимуляции овуляции применяют несколько препаратов гонадотропинов (табл. 12): НМГ, НСГ и урофоллитропин (*Urofollitropin*).

Применение этих препаратов, как и других стимуляторов овуляции (кломифена и др.), требует тщательного и систематического контроля действия и точного соблюдения режима дозирования.

Препараты гонадотропинов

Препарат	Форма выпуска	Показания	Дозирование
Менопаузальный гонадотропин человека (Human Menopausal Gonadotropin) Препараты: Menotropine, Pergonal	Ампула содержит по 75 МЕ ФСГ, 75 МЕ ЛГ и 10 мг лактозы. К каждой ампуле прилагается ампула с растворителем (1 мл)	Бесплодие, обусловленное ановуляцией и аменореей	Для индукции роста и развития фолликулов в яичнике и стимуляции овуляции вводят 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3–12 дней, после чего однократно назначают 10 000 МЕ HCG. Курс можно повторить дважды с месячным интервалом (в том случае, если овуляция произошла, но беременность не наступила). При повторном курсе доза может быть увеличена в 2 раза (по 150 МЕ ФСГ и 150 МЕ ЛГ), причем инъекции проводят в течение 3–12 дней, а затем вновь однократно вводят 10 000 МЕ HCG
Урофоллитропин (Urofollitropin) Препараты: Metrodin и др.	Порошок для инъекций в ампулах по 75 и 150 МЕ ФСГ; к каждой ампуле прилагается ампула с растворителем (1 мл 0,9% раствора натрия хлорида)	Стимуляция созревания фолликулов и овуляции при гипоталамо-гипофизарной дисфункции (аменорея, олигоменорея) и для подготовки яичников к экстракорпоральному оплодотворению	75–150 МЕ ФСГ внутримышечно или под кожу 1 раз в сутки в течение 7–12 дней, через 24–48 ч после последней инъекции метродина однократно вводят 10 000 МЕ HCG
Хорионический гонадотропин человека (Human Chorionic Gonadotropin) Препараты: Profasi и др.	Порошок для инъекций в ампулах по 500, 1000, 2000, 5000 и 10 000 МЕ, прилагается ампула с растворителем	Ановуляция, подготовка яичников к экстракорпоральному оплодотворению	Для стимуляции овуляции вводят через 24–48 ч после последней инъекции пергонала или метродина

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (*Human Menopausal Gonadotropin*)

Препараты: пергонал (*Pergonal*), менотропин (*Menotropin*), хумегон (*Humegon*), пергогрин (*Pergogrin*).

НМГ представляет собой очищенный препарат гонадотропинов, экстрагированных из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. Пергонал обладает биологической активностью обоих гонадотропинов — и фолликулостимулирующим и, в меньшей степени, лютеинизирующим свойствами, однако по фармакологическому действию он принципиально отличается от других стимуляторов овуляции, в частности от кломифена. Кломифен стимулирует секрецию гонадотропинов, индуцируя развитие фолликулов в яичнике и овуляцию с последующим развитием желтого тела, и поэтому может применяться самостоятельно, тогда как пергонал индуцирует развитие фолликулов, но не может стимулировать овуляцию. В связи с этим при применении пергонала с целью стимуляции овуляции при ановуляторных формах бесплодия нередко допускается принципиальная ошибка: препарат применяют в течение определенного периода, но после окончания его курса не назначают соответствующие лекарства, способные вызвать овуляцию. При применении пергонала или других препаратов НМГ необходимо прежде всего учитывать, что они являются стимуляторами овуляции лишь постольку, поскольку, вызывая развитие и созревание фолликулов, подготавливают их к овуляции. Сама овуляция должна быть непосредственно индуцирована препаратами, в которых преимущественным компонентом является ЛГ, например препаратами HCG (*Profasi* и др.) (рис. 4).

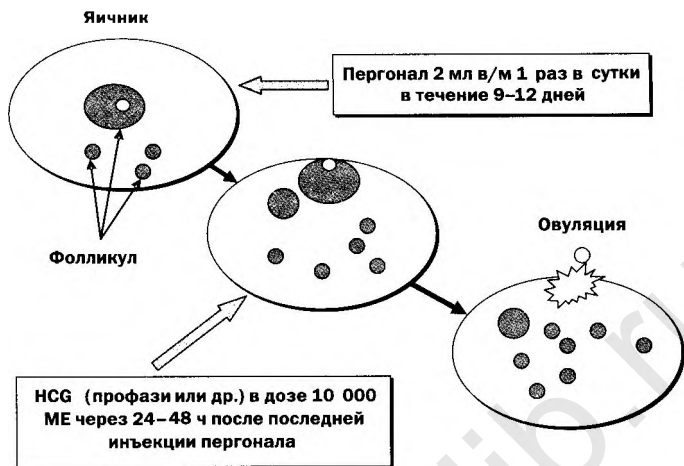


Рис. 4. Стимуляция созревания фолликулов пергоналом и индукция овуляции НCG

Основным показанием к назначению пергонала является бесплодие у женщин, обусловленное аменореей или ановуляцией (в последнем случае возможны регулярные и нерегулярные циклы). Кроме того, препарат показан для вызывания так называемой суперовуляции при подготовке к операции оплодотворения яйцеклетки в пробирке, когда стимулируется одновременное созревание большого числа фолликулов. Пергонал применяют также для стимуляции сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом (при первичной тестикулярной недостаточности пергонал неэффективен).

При назначении пергонала особое внимание должно быть уделено выбору режима его дозирования. В настоящее время, по результатам клинических исследований, рекомендуется один из двух способов дозирования препарата: 1) инъекции проводят каждый день, 2) инъекции проводят через день.

При первом способе, применяемом при низкой эндогенной эстрогенной активности, перго-

нал вводят внутримышечно ежедневно по 2 ампулы (доза при необходимости может быть либо увеличена, либо уменьшена с недельным интервалом до достижения адекватной дозы) в течение 9–12 дней. Через 24–48 ч после последней инъекции пергонала внутримышечно назначают 10 000 МЕ профази (препарат HCG). В день введения и на следующий день после инъекции профази рекомендуется половое сношение. Если в результате лечения овуляция происходит, но беременность не наступает, лечение пергоналом можно повторить через месяц. В том случае, когда в течение месячного курса терапии овуляции не происходит, препарат следует отменить.

При применении альтернативного способа дозирования пергонал вводят в той же дозе внутримышечно через день. Профази (10 000 МЕ) назначают через 1 нед. после первой инъекции пергонала. Альтернативный режим дозирования применяется при лечении женщин, у которых в крови выявляется некоторая активность эндогенных эстрогенов.

При первом способе дозирования максимальная разовая доза пергонала не должна превышать 5 ампул, при втором — 3 ампулы.

Применение пергонала, как и других препаратов гонадотропинов, недопустимо без соответствующего мониторинга их действия. Систематическое определение эффективности лечения пергоналом необходимо для уточнения его доз и длительности курса, а также для предотвращения возможных осложнений.

Эффективность лечения можно установить по определению содержания эстрогенов в крови и моче и с помощью УЗИ. Критериями оптимального действия пергонала являются следующие показатели:

- а) содержание эстрогенов в моче находится в пределах от 180 (50 мкг/сут) до 514 нмоль/сут (140 мкг/сут);

- б) содержание 17β -эстрадиола в плазме крови колеблется в пределах от 1100 (300 пг/мл) до 3000 пмоль/л (800 пг/мл);
- в) диаметр фолликулов равен 16–25 мм.

Если показатели меньше указанных, значит фолликулостимулирующая эффективность пергонала недостаточна и может потребоваться продолжение лечения. Показатели, превышающие эти параметры, свидетельствуют о значительном риске гиперстимуляции яичников и о необходимости прекращения введения пергонала. В том случае, когда при УЗИ выявляется множество созревших фолликулов, то после отмены препарата во избежание множественной овуляции, а следовательно, возможности наступления многоплодной беременности профазы вводить не следует. Исключение составляют случаи, когда пергонал вводят с целью стимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении.

Пергонал применяют не при всех формах бесплодия, а только обусловленных аменореей и ановуляцией, но он неэффективен при первичной яичниковой недостаточности.

Противопоказан пергонал при окклюзии маточных труб, кроме его применения с целью подготовки яичников к экстракорпоральному оплодотворению, менопаузе, нарушениях функции щитовидной железы, аномалиях развития половых органов и лейомиоме матки, маточных кровотечениях неясной этиологии, персистирующем увеличении яичников, надпочечниковой недостаточности, опухолях гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки и молочной железы, а также беременным и кормящим грудью женщинам.

К основным побочным эффектам пергонала относится, прежде всего, неосложненное увеличение яичников (20%) без болей или сопровождающихся болями в животе. В редких случаях при неправильном дозировании пергонал может вызвать

умеренную или даже тяжелую гиперстимуляцию яичников. Клинически она проявляется чувством напряжения и вздутием живота, болями в животе, тошнотой, рвотой, асцитом, плевральным выпотом, уменьшением объема крови, олигурией, электролитным дисбалансом и иногда кардиоваскулярным шоком. Диаметр яичников обычно превышает 12 см, в них выявляется более одного доминирующего фолликула. Лечение при гиперстимуляции яичников заключается в немедленной отмене пергонала, восстановлении объема крови и предотвращении развития шока. Признаки гиперстимуляции яичников исчезают постепенно, в течение 20–40 дней, если же оплодотворение произошло — значительно позже.

К другим возможным побочным эффектам пергонала относятся аллергические реакции (редко), повышение вероятности наступления многоплодной беременности (10–40%, но при тщательном мониторинге — редко), развитие поликистозных яичников, артериальной тромбоэмболии (редко).

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (*Human Chorionic Gonadotropin*)

Препараты: *Profasi, Pregnyl, Gonadotrophon LH, Choriogonin, Entromon, Follutein, Chorex, Gonic, Chorigon, Primogonyl* и др.

HCG — гормональный полипептид, продуцируемый плацентой, экстрагируемый из мочи беременных женщин (I триместр беременности) и обладающий, в отличие от HMG, преимущественно лютеинизирующим действием.

Показаниями к применению препаратов HCG являются ановуляция (лечение с целью высвобождения яйцеклетки после предварительной

стимуляции созревания фолликулов кломифеном, пергоналом или метродином), подготовка яичников к экстракорпоральному оплодотворению (лечение после гиперстимуляции яичников пергоналом, метродином).

При ановуляции обычно вводят 10 000 МЕ (под кожу или внутримышечно) однократно через 24–48 ч после последней инъекции пергонала, метродина или кломифена.

По противопоказаниям и побочным эффектам сходен с HMG (пергонал и др.).

УРОФОЛЛИТРОПИН (*Urofollitropin*)

Препараты: метродин (*Metrodin high puriti*).

Метродин — препарат ФСГ, полученного путем очистки гонадотропных экстрактов из мочи женщин в постменопаузе. В отличие от пергонала препарат не содержит ЛГ (активный компонент — 75 или 150 МЕ ФСГ).

Препарат показан для стимуляции развития фолликулов и овуляции у женщин с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, проявляющейся олигоменореей или аменореей, а также для стимуляции созревания фолликул с целью подготовки к экстракорпоральному оплодотворению.

Дозирование метродина проводится таким образом, чтобы стимулировать созревание одного (доминирующего) фолликула, из которого затем под влиянием HCG может высвободиться яйцеклетка.

Раствор препарата вводят под кожу или внутримышечно ежедневно. При наличии менструаций лечение начинают с первых 7 дней цикла, а в случае оптимального эффекта спустя 24–48 ч после последней инъекции метродина однократно вводят HCG (10 000 МЕ). Пациентке рекомендуется

половое сношение в день введения HCG и на следующий день после него.

Как и при применении пергонала, необходим тщательный мониторинг действия метродина во избежание гиперстимуляции яичников (за исключением случаев, когда препарат применяется для подготовки яичников к экстракорпоральному оплодотворению) и для достижения оптимального эффекта.

Противопоказания к назначению метродина аналогичны таковым для пергонала. Как и пергонал, метродин повышает вероятность наступления многоплодной беременности.

Эндометриоз — заболевание, характеризующееся развитием эпителиальных желез и стромы эндометрия в виде гормонозависимых очагов или узлов, расположенных вне его. В различные фазы менструального цикла в них происходят изменения, аналогичные таковым в нормальной слизистой оболочке матки. Весьма важно, что эти гетеротопические очаги имеют сходство с эндометрием не только морфологическое, но и функциональное, особенно отчетливо проявляющиеся в соответствующие фазы менструального цикла. В зависимости от фазы цикла в этих очагах происходят изменения, схожие с циклическими изменениями эндометрия. В полости эндометриоидных гетеротопических очагов, имеющих округлую или неправильную форму и размеры которых в зависимости от длительности заболевания варьируют от 1–5 мм до 10–20 см, выявляется вязкая, тягучая жидкость темного цвета от распада гемоглобина, а иногда образуются кисты («шоколадные кисты»).

Ведущими клиническими проявлениями эндометриоза в зависимости от локализации гетеротопических очагов являются дисменорея, альгоменорея, боли в животе и области таза (боли имеют периодический характер и усиливаются в предменструальные дни или во время менструации), бесплодие, половые расстройства (диспареуния).

Несмотря на то что предложено множество теорий, патогенез эндометриоза остается невыясненным. По мнению ряда исследователей, наиболее вероятно, что эндометриоз является следствием регургитации менструальной крови через маточные трубы с последующей гетеротопической имплантацией элементов эндометрия.

Эндометриозидные гетеротипии в порядке убывания частоты выявляются в яичниках, маточных трубах, теле матки, крестцово-маточных связках, в органах желудочно-кишечного тракта, мочевом пузыре и в более редких случаях — в отдаленных органах, например в легких, плевре, в области кожных рубцов и др. С позиций клинической фармакологии весьма важно, что, независимо от локализации — генитальной или экстрагенитальной — очагов эндометриоза, они являются гормонозависимыми образованиями, обладающими рецепторами к эстрогенам и прогестерону, кроме того, эндометриоз является болезнью женщин репродуктивного возраста, как правило, подвергающаяся регрессу после наступления естественной или искусственно вызванной менопаузы.

При эндометриозе применяют многие комбинированные (эстроген-гестагенные) препараты, в т. ч. и ОК, однако в настоящее время для лечения женщин, страдающих эндометриозом, созданы лекарства, подавляющие синтез и секрецию гонадотропинов непосредственно (*Danazol, Gestrinon*) или путем угнетения высвобождения в гипоталамусе рилизинг-гормона ЛГ (*Goserilini acetate, Leuprorelin, Nafarelin*).

ДАНАЗОЛ (*Danazol; Danoval, Danol*)

Представляет собой синтетический стероид, по структуре близкий к этистерону. Основной механизм действия заключается в обратимом по-

давлении продукции гипофизом гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) как у мужчин, так и у женщин. Для даназола характерна способность угнетать ферменты стероидогенеза (3β -гидроксистероиддегидрогеназа, 17β -гидроксистероиддегидрогеназа, 17-гидроксилаза) и изменять композицию протеинов плазмы крови (увеличение концентрации протромбина, плазминогена, антитромбина III, α_2 -макроглобулина, эритропоэтина, уменьшение концентрации фибриногена и глобулинов, связывающих тиреоидин и половые гормоны). Эстрогенным или гестагенным свойством даназол не обладает, но проявляет слабую андрогенную и анаболическую активность.

Основными показаниями к назначению даназола являются состояния, при которых целесообразно блокировать высвобождение гонадотропинов и тем самым уменьшить активность эндогенных эстрогенов и прогестерона.

Даназол особенно эффективен при эндометриозе, в т.ч. с сопутствующим бесплодием, при преждевременном половом созревании, гинекомастии, доброкачественных опухолях молочной железы. По имеющимся данным, он эффективно уменьшает размеры молочных желез и их нагрубание при идиопатической и индуцированной лекарствами гинекомастии, уменьшает или устраняет боли при тяжелой циклической масталгии, не купируемой анальгетиками.

При эндометриозе начальная суточная доза составляет 400 мг в 4 приема, затем при необходимости ее можно увеличить до 800 мг. Курс лечения, как правило, не должен превышать 6 мес. Первый прием препарата следует приурочить к 1-му дню менструального цикла. Выпускается в капсулах по 100 и 200 мг.

Побочные эффекты даназола частично обусловлены его андрогенным и анаболическим действием (акне, угри, усиленная секреция сальных

желез, огрубение голоса, гирсутизм, гипертрофия клитора, задержка жидкости в организме), а также антиэстрогенным влиянием (приливы крови к лицу, эмоциональная лабильность, приступы обильного потоотделения, уменьшение молочных желез), иногда отмечается головная боль, головокружение, тахикардия, тошнота, выпадение волос, кожная сыпь.

Препарат противопоказан при беременности и при порфирии. С особой осторожностью решается вопрос о назначении даназола при наличии болезней почек, печени, сердца, сахарного диабета (даназол повышает потребность организма в инсулине), а также в тех случаях, когда больная принимает противосудорожные лекарства или антикоагулянты (даназол обладает фибринолитической активностью). Особо следует отметить, что в качестве контрацептивного средства этот препарат применять не следует.

Поскольку даназол при эндометриозе проявляет большую эффективность, чем эстроген-гестагенные препараты, во многих странах он признан в качестве основного средства терапии этого заболевания. По имеющимся данным, при эндометриозе даназол дает быстрый лечебный эффект, во многих случаях способствуя регрессу эндометриозидных гетеротопий. При эндометриозе в зависимости от показаний даназол может применяться в сочетании с хирургическими методами лечения (например, предоперационное лечение до гистероскопической эндометриальной абляции).

ГЕСТРИНОН (*Gestrimone*)

Синонимы: *Dimetrioise, Nemestran*.

Гестринон — синтетический стероидный гормон, производное 19-норстероидов, обладающее сильным антипрогестинным свойством.

Механизм действия гестринона отличается от такового аналогов гонадолиберина (гозерелин, лейпромид, нафарелин и др.): он не только уменьшает высвобождение гонадотропина и тем самым угнетает синтез стероидов в яичнике, но и проявляет прямое антагонистическое действие непосредственно в эндометриоидной ткани в отношении эстрогенов и прогестерона путем блокирования их рецепторов.

Гестринон показан только для лечения больных эндометриозом, в т.ч. осложненного бесплодием. При его курсовом применении наблюдается интенсивная регрессия эндометриальных очагов, уменьшаются боли и другие проявления заболевания.

Характерные побочные эффекты, которые возможны при применении гестринона, обусловлены его андрогенным действием (акне, жирная кожа, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, гирсутизм, огрубение голоса). Из других побочных эффектов возможны транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), изменение либидо, «приливы» к голове, уменьшение молочных желез, нервозность или депрессия, изменение аппетита, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

Препарат не может быть использован в качестве контрацептива. Противопоказан при беременности, лактации, болезнях печени, почек и сердца.

Гестринон выпускается в капсулах по 2,5 мг. Лечение гестриноном начинают в 1-й день менструального цикла (назначают внутрь по 2,5 мг 2 раза в неделю), второй прием — на 4-й день. Длительность курса лечения — 6 мес.

ГОЗЕРЕЛИНА АЦЕТАТ (*Goserelini acetate*)

Синонимы: *Zoladex*.

Гозерелин является синтетическим аналогом природного рилизинг-гормона гонадотропинов (РГ-Гн, или гонадолиберин). По активности гозерелин превосходит РГ-Гн и вызывает блокирование его высвобождения, что приводит к уменьшению синтеза половых гормонов (эстрадиола) и понижению их концентрации в крови. Являясь агонистом по отношению к рецепторам РГ-Гн, в начальной стадии лечения гозерелин способен вызвать кратковременное повышение концентрации половых гормонов в крови, однако уже через 3 нед. после начала введения препарата вследствие десенсибилизации рецепторов в гипофизе содержание эстрадиола в крови снижается до уровня, характерного для постклимактерического периода. Уменьшение концентрации эстрадиола в крови способствует улучшению течения эндометриоза и даже регрессу, поскольку рост и развитие эндометриоидной ткани являются эстрогензависимыми процессами, а также сопровождается замедлением прогрессирования гормонозависимых форм рака молочной железы и лейомиомы матки.

Основными показаниями для назначения гозерелина являются эндометриоз, гормоночувствительные формы рака молочной железы у женщин в пре- и климактерическом периодах, лейомиома матки (вспомогательное лечение в сочетании с хирургическими методами лечения).

К характерным побочным эффектам гозерелина относятся симптомы, являющиеся следствием «выпадения» действия половых гормонов («приливы», приступы обильного потоотделения, диспареуния, головная боль, лабильность настроения, депрессия, сухость слизистой оболочки влагалища, обострение остеопороза, иногда уменьшение молочных желез). У больных раком молочной железы в начальной стадии лечения гозерелином возможно усиление боли, что может потребовать проведения симптоматической терапии. В некоторых

случаях гозерелин может способствовать частично обратимой деминерализации костной ткани.

Гозерелин противопоказан при беременности, лактации и в детском возрасте.

Гозерелина ацетат выпускается в виде депо-препарата со шприцевым аппликатором разовой дозы (3,6 г гозерелина). Одна доза депо-препарата вводится подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней в течение не более 6 мес. Дозу препарата при почечной или печеночной недостаточности изменять не следует.

ЛЕЙПРОРЕЛИНА АЦЕТАТ (*Leuprorelin*)

Синонимы: *Luprondepot, Prostag.*

Лейпрорелина ацетат является, как и гозерелин, синтетическим аналогом РГ-Гн, причем по активности превосходит его. По механизму действия, фармакологическим свойствам и основным побочным эффектам сходен с гозерелином и применяется в основном при эндометриозе (для уменьшения болевого синдрома и регрессии внутриматочных патологических изменений).

Препарат выпускается в виде гранулята по 0,00375 и 0,0075 г в ампулах для приготовления суспензии (суспензия вводится внутримышечно 1 раз в месяц).

НАФАРЕЛИНА АЦЕТАТ (*Nafarelin*)

Синонимы: *Synarel.*

Нафарелин — синтетический аналог РГ-Гн. Являясь агонистом его рецепторов, нафарелин, как и другие аналоги РГ-Гн (гозерелин, лейпрорелин и др.), вначале стимулирует секрецию гонадотро-

пинов гипофиза (ЛГ и ФСГ), что сопровождается усилением стероидогенеза в яичниках, однако при многократном применении препарата синтез стероидов в яичниках подавляется.

По фармакологическим свойствам и возможным побочным эффектам сходен с гозерелином и другими синтетическими аналогами РГ-Гн. Нафарелин применяют только для лечения больных эндометриозом.

Выпускается в виде раствора (0,002 г/мл) во флаконах по 10 мл (на 30 дней лечения). Суточная доза — 400 мкг (вводят по 200 мкг интраназально 2 раза — утром и вечером), причем лечение следует начинать между 2-м и 4-м днями менструального цикла и продолжать в течение 6 мес. Препарат противопоказан при беременности, лактации и гормонозависимых новообразованиях.

Гладкие мышцы матки отличаются от таковых других органов не только высокой степенью спонтанной электрической и сократительной активности, но и весьма своеобразной, несвойственной другим гладким мышцам, чувствительностью к гормональным, нейрогенным и фармакологическим воздействиям. Это своеобразие заключается прежде всего в том, что спонтанная активность матки и сократительная, стимулируемая различными механизмами, зависят от многих факторов: возраста женщины, фазы овуляторного цикла, сроков беременности, степени растяжения матки. В частности, эстрогены усиливают сокращения матки, тогда как прогестерон выраженно угнетает их. Чувствительность матки к стимулирующему воздействию эстрогенов значительно возрастает в период полового развития и во время овуляторного цикла.

Многообразие факторов, способных изменить чувствительность матки к различным, в т. ч. и фармакологическим, воздействиям, по-видимому, является одной из причин принципиальных противоречий результатов исследований влияния лекарственных средств на матку.

Если механизмы спонтанной и стимулируемой сократительной активности матки сложны, то еще более сложными представляются физиологи-

ческие механизмы, вовлеченные в процессы сокращения матки во время родов, особенно их инициации. Известно, что важную роль в этом процессе выполняют ионы кальция, изменения в функциональных взаимоотношениях между симпатическими и парасимпатическими нервными структурами, имеющимися в матке, в т. ч. двумя типами адренорецепторов в миометрии. α_1 -рецепторы опосредуют возбуждающие сокращения воздействия и β_2 -рецепторы опосредуют влияния, угнетающие сокращения. В этом процессе принимают участие и простагландины (ПГЕ_2 и $\text{ПГФ}_2\alpha$), серотонин, окситоцин и др. Особое внимание привлекают окситоцин и ПГ, которые в механизмах инициации родов и сокращений матки могут быть признаны синергистами.

Триггерная роль в инициации родов ни для окситоцина, ни для ПГ не может считаться окончательно установленной. В частности, стимулирующие эффекты окситоцина на гладкие мышцы матки характеризуются сильными их сокращениями, начинающимися от дна матки и практически не отличающимися по амплитуде, длительности и частоте от сокращений матки, наблюдаемых во время спонтанных родов. Однако имеются данные, отрицающие прямую связь между эндогенным окситоцином и началом родов. Так, возбуждение родовой деятельности путем искусственного разрыва плодных оболочек не сопровождается увеличением концентрации окситоцина в крови. Роды, хотя и более пролонгированные, протекают нормально даже у рожениц, в крови которых окситоцин не выявляется. Кроме того, в начале спонтанных родов значительное повышение концентрации окситоцина в плазме крови отсутствует. Вместе с тем в инициации и поддержании сокращений матки во время родов, по-видимому, важно не столько увеличение концентрации окситоцина в плазме крови, сколько максимальное повышение

чувствительности матки к нему в конце беременности вследствие увеличения в ее тканях (а также в плаценте) количества рецепторов, чувствительных к окситоцину.

Если в последние недели беременности воздействие эндогенного окситоцина на матку обусловлено не увеличением его концентрации в плазме крови, а повышением к нему чувствительности матки, то в отношении действия ПГ подобная закономерность не выявлена. Усиление действия ПГ на матку в эти сроки беременности и в начале родов обусловлено прежде всего увеличением их биосинтеза. В отличие от окситоцина, чувствительность матки к которому прогрессивно возрастает со сроком беременности, достигает своего максимума в начале родов и сохраняется некоторое время повышенной после родов, чувствительность матки к ПГ остается практически постоянной в течение всей беременности. Однако с возрастанием сроков беременности в амнионе повышается специфическая активность фосфолипазы и циклооксигеназы, вовлеченных в процессы биосинтеза ПГ. Не исключено, что увеличение их биосинтеза амнионом в последние недели беременности и непосредственно перед родами является результатом накопления некоторых веществ (сурфактант, катехоламины), поступающих от плода. Вместе с тем до раскрытия шейки матки, несмотря на начало родов, количество ПГ и их метаболитов в плазме крови, как правило, не возрастает. Правда, эти изменения не полностью отражают количественные изменения в биосинтезе ПГ, происходящие в матке.

Одним из доказательств роли ПГ в инициации родов является весьма важный не только с теоретической, но и с практической точки зрения факт, согласно которому ингибиторы биосинтеза ПГ (ингибиторы циклооксигеназы) способны задержать начало родов и пролонгировать их (см. ниже).

В инициации родов и поддержании нормальных сокращений матки важна роль и стероидных гормонов. Так, эстрогены, ответственные за возбудимость матки, повышают ее чувствительность к окситоцину и увеличивают количество ПГ в плодных оболочках. Важная роль стероидных гормонов в инициации родов подтверждается и тем, что в конце беременности в плазме крови и в амниотической жидкости количество эстрогенов возрастает, тогда как концентрация прогестерона уменьшается из-за увеличения в плодных оболочках прогестеронсвязывающих протеинов.

Препараты, способные стимулировать сокращения матки, назначают главным образом для возбуждения и поддержания регулярной родовой деятельности, устранения послеродовой гипотонии матки и кровотечений, стимуляции сокращения матки после кесарева сечения и других операций на матке, для производства искусственного возбуждения аборта. Так, возбуждение родов показано, когда продолжение беременности является большим риском для матери и плода, особенно если этот риск выше, чем от медикаментозного родовозбуждения, в частности, при сахарном диабете матери, изоиммунизации, гипертензии, анемии, перенесенной беременности с плацентарной недостаточностью. Однако перед назначением стимуляторов сокращений матки женщина должна быть тщательно обследована. Применение этих средств противопоказано при клинически узком тазе, неправильных положениях плода, его дистрессе, при предлежании плаценты, и наличии рубца на матке.

ОКСИТОЦИН (*Oxytocinum*)¹

Синонимы: *Syntocinon*, *Pitocin*.

¹ Охутоцин от греч. *oxys* — быстрый, *tokos* — роды.

Окситоцин является пептидным гормоном нейрогипофиза, впервые выделенном в чистом виде в 1949 г. Как и все другие гормоны нейрогипофиза он состоит из девяти аминокислот (нонапептид) и образуется преимущественно в паравентрикулярных и частично в супраоптических ядрах гипоталамуса (нейросекреция, или нейрокриния).

Как и вазопрессин, после синтеза окситоцин, будучи связанным с протеином, называемым окситоцин-нейрофизином, накапливается в нейросекреторных гранулах перикариона, сами же гранулы, мигрируя по нервным волокнам, достигают терминалей нейрогипофиза, где депонируются до высвобождения в кровь под влиянием соответствующих импульсов.

Механизм биосинтеза окситоцина весьма сложен. Предполагают, что окситоцин и вазопрессин имеют различные прекурсоры. В настоящее время окситоцин получают синтетическим путем.

Основная физиологическая активность окситоцина проявляется избирательной стимуляцией ритмических сокращений гладких мышц матки (утерокинетическое действие). Он вызывает ритмические сокращения матки, возрастает их частота, тонус. Сила и характер действия препарата на матку во многом зависят от его дозы и изменений чувствительности матки. В соответствующих дозах во время беременности окситоцин может повысить сократимость матки от умеренного возрастания частоты и силы спонтанной двигательной активности до сильных тетанических сокращений. Особенно важно, что чувствительность матки к окситоцину прогрессивно возрастает соответственно срокам беременности и достигает максимального уровня к концу беременности (непосредственно перед родами). Предполагается, что это зависит от концентрации специфических окситоцинчувствительных рецепторов миометрии, которая увеличи-

вается в течение беременности, достигая максимума к началу родов.

Механизм действия окситоцина на матку весьма сложен и не может считаться до конца выясненным. Тем не менее понятно, что это действие во многом обусловлено способностью препарата повышать проницаемость мембран клеток миометрия для ионов K^+ , что сопровождается повышением его возбудимости, и для ионов Ca^{2+} . Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} способствует повышению активности Ca^{2+} -зависимого фосфорилирующего фермента — миозинкиназы, а следовательно, образованию сократительного белка актомиозина, активность которого в конечном итоге и влияет на сократимость матки.

Действие окситоцина на матку во многом зависит от присутствия эстрогенов: при недостаточной их концентрации матка резистентна к действию препарата. Если эстрогены повышают чувствительность матки к окситоцину, то прогестерон ее понижает, что обеспечивает рефрактерность матки к окситоцину во время беременности.

До настоящего времени остается дискуссионным весьма сложный вопрос о взаимоотношениях окситоцина и ПГ при их действии на матку. Известно, что окситоцин способствует высвобождению ПГ в миометрии, а последние потенцируют действие окситоцина на матку. Однако остается неясным, является ли увеличение количества высвобожденных в миометрии ПГ результатом первичного действия окситоцина или это следствие вызванных окситоцином сокращений матки. Непонятно также, могут ли ингибиторы биосинтеза ПГ (например, аспириноподобные ингибиторы циклооксигеназы) изменить ответы матки на действие окситоцина. Имеющиеся данные весьма противоречивы.

Фармакокинетика. После введения в организм окситоцин распределяется в основном во

внеклеточной жидкости. Период полужизни в плазме крови ($T_{1/2}$) небольшой — 3–6 мин. После парентерального введения утерокинетическое действие окситоцина проявляется через 3–5 мин и продолжается примерно 3 ч. Из организма препарат выводится почками, метаболизируется в печени и лишь незначительные его количества выводятся из организма в неизмененном виде с мочой. До плода доходит небольшое количество окситоцина.

Активность фермента, разрушающего окситоцин (окситоциназа) в течение беременности возрастает в 10 раз. Окситоциназа выявлена в миометрии, а также в плаценте. Не исключено, что она участвует в регуляции локальной концентрации окситоцина в миометрии, а также в инактивации антидиуретического гормона (вазопрессина).

Высвобождение окситоцина и антидиуретического гормона угнетается под влиянием этанола, что дало основание некоторым исследователям предложить его применение в качестве токолитического агента, например, при угрожающем аборте. Однако имеющиеся данные недостаточны для оценки клинической значимости подобной рекомендации.

Показания для применения. Показания к назначению окситоцина определены достаточно четко.

Его применяют для возбуждения родовой деятельности по медицинским показаниям, в частности, при преждевременном излитии околоплодных вод, гестозе и других осложнениях беременности, при наличии у беременной сахарного диабета, резус-конфликта беременной.

Окситоцин назначают для усиления родовой деятельности при ее слабости. Кроме того, препарат может быть использован во II триместре беременности в случае неполного аборта для стимуляции сокращений матки.

В послеродовом периоде окситоцин используют в основном для того, чтобы вызвать сокращения матки с целью контроля гипотонического кровотечения.

По каким показаниям не был бы назначен окситоцин, его применение допустимо лишь при адекватном врачебном контроле, только в стационаре. Врач должен иметь высокую квалификацию и опыт, а также быть готовым оказать помощь при любом возможном осложнении, обусловленном действием препарата.

При соответствующих показаниях окситоцин следует вводить таким образом, чтобы стимулируемые им сокращения матки не отличались от таковых при нормальных родах. Особенно опасна (и для матери, и для плода) чрезмерная стимуляция сокращений матки, причем подобное действие окситоцина не всегда является результатом неправильного дозирования. Чрезмерные сокращения матки могут возникнуть даже при точном его соблюдении. Вероятность чрезмерного действия окситоцина особенно высока при повышенной индивидуальной чувствительности к препарату. Так, у некоторых женщин после внутривенного введения минимальной дозы окситоцина (например, 1 ЕД) развиваются резкие и сильные сокращения матки, что сопровождается внутриутробной гипоксией плода.

За исключением особых обстоятельств, окситоцин не следует назначать без предварительной оценки соотношения польза/риск, особенно в тех случаях, когда возможно развитие гипертонических и тетанических сокращений матки. Имеются сообщения о случаях смерти матери в результате применения окситоцина из-за повышенной к нему чувствительности (развитие субарахноидального кровоизлияния, разрыв матки), а также о гибели плода. Поэтому при назначении окситоцина должны учитываться все известные противопоказания.

Противопоказания. Окситоцин противопоказан при несоответствии между размерами таза матери и головки плода, неправильных видах его положения и предлежании. Противопоказан окситоцин также при предлежании пуповины или при ее выпадении, при предлежании плаценты.

К безусловным противопоказаниям относятся также состояния, при которых оценка соотношения польза/риск (и для матери, и для плода) свидетельствует о предпочтительности хирургических методов лечения. В частности, препарат не применяют при угрожающем разрыве матки, наличии на матке рубца, в т.ч. после перенесенного раннее кесарева сечения. Кроме того, окситоцин противопоказан при активном генитальном герпесе, инвазивной цервикальной карциноме, а также при гипертонической матке и повышенной чувствительности к препарату. При инертной матке или тяжелом гестозе длительная инфузия окситоцина недопустима. Сособой осторожностью следует решать вопрос о назначении препарата при многоплодной беременности.

Побочные эффекты. Основные наиболее характерные побочные эффекты окситоцина представлены в табл. 13.

Водная интоксикация, вызываемая окситоцином, — относительно редкое, но тяжелое осложнение. Она может развиваться только в тех случаях, если окситоцин вводят в течение примерно 24 ч (медленная внутривенная инфузия). Вероятность развития водной интоксикации значительно возрастает, если длительное введение препарата сопровождается приемом женщиной большого количества жидкости, а скорость его введения высока (40–50 мЕД/мин). Этот побочный эффект окситоцина обусловлен его антидиуретическим действием: окситоцин по химической структуре отличается от вазопрессина всего двумя амино-

кислотами и может усиливать реабсорбцию воды из гломерулярного филтратата. По антидиуретическому эффекту окситоцин, безусловно, значительно уступает вазопрессину, но при определенных условиях (длительность и скорость инфузии) он может вызвать значительную задержку жидкости в организме. Особенно тяжело водная интоксикация протекает без одновременного с окситоцином введения электролитов. В этих случаях водная интоксикация проявляется головной болью, анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, сонливостью, судорогами, комой. Имеются сообщения о смерти пациенток от водной интоксикации на фоне приема окситоцина.

Таблица 13

Побочные эффекты окситоцина

У матери	У плода
Анафилактическая реакция	Брадикардия
Аритмии	Аритмии
Фатальная афибриногенемия	Повреждение мозга
Послеродовые кровотечения	Гибель плода
Тошнота, рвота	Неонатальная желтуха
Гипертонические, спастические или тетанические сокращения матки (при передозировке или повышенной чувствительности к окситоцину)	Кровоизлияние в сетчатку глаза
Разрыв матки	Низкая оценка состояния по шкале Ангар
Тяжелая водная интоксикация с судорогами и комой при длительной (до 24 ч) инфузии окситоцина	

Лечение при водной интоксикации, вызванной окситоцином, симптоматическое: необходимо прекратить инфузию препарата и введение жидкостей, назначить диуретики, внутривенно — гипертонические солевые растворы, провести коррекцию электролитного дисбаланса, при судорогах показаны барбитураты, диазепам, при коме проводится специфическое лечение.

Особую опасность представляет чрезмерное усиление сокращений матки (гиперстимуляция матки). Гипертонические или длительные тетанические сокращения матки, когда тонус мышц матки в покое (между сокращениями) превышает 15–20 мм вод. ст., не всегда являются результатом передозировки окситоцина и могут быть следствием сверхчувствительности матки к препарату. Именно поэтому точная дозировка и скорость введения раствора окситоцина должны определяться индивидуально и корректироваться с учетом реакции матки на воздействие препарата. Гиперстимуляция матки, вызываемая окситоцином, и слишком сильная родовая деятельность опасны в связи с развитием бурных, стремительных родов разрывами мягких тканей, кровотечением после родов. В родах могут наблюдаться гипоперфузия матки и плаценты, нарушения сердечной деятельности плода, развитие гипоксии, гиперкапнии и даже его гибель.

Окситоцин и артериальное давление. В отличие от вазопрессина, окситоцин практически не способен повышать артериальное давление. Однако это действие модифицируется под влиянием некоторых лекарств. В частности, возможно развитие выраженной гипертензии, если окситоцин вводят на фоне вазоконстрикторов, в т.ч. и адреномиметиков, например, добавленных с профилактической целью к местноанестезирующим средствам. Известно также, что модификатором окситоцина является циклопропан: на фоне его действия окситоцин может вызывать понижение артериального давления, брадикардию, нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Галактокинетическое действие окситоцина. Установлено, что раздражение сосков молочных желез стимулирует высвобождение окситоцина в кровь из нейрогипофиза. Исследование этого феномена позволило выявить так назы-

ваемое галактокинетическое действие окситоцина: он способствует формированию молоковыбрасывающего рефлекса.

Как известно, секреция молока контролируется, в основном, лактогенным гормоном — пролактином. Он синтезируется маммотропными клетками передней доли гипофиза, причем вне периода лактации активность этих клеток подавляется пролактинингибирующим фактором (ПИФ). Однако после родов подавляющее действие ПИФ устраняется, а синтез пролактина усиливается. Интересно, что сам акт сосания сопровождается рефлексом, подавляющим секрецию ПИФ, а следовательно, усиливающим синтез пролактина. Однако раздражение сосков молочных желез сопровождается не только образованием молока (лактопоэтический рефлекс), но и рефлексом, способствующим выбрасыванию или выдавливанию молока из альвеол молочной железы в молочные синусы и протоки (галактокинетический рефлекс). В основе этого рефлекса лежит сложный механизм высвобождения окситоцина и его воздействия на так называемые миоэпителиальные клетки, которые под влиянием окситоцина сокращаются. Как известно, подобно другим экзокринным органам, каждая альвеола молочной железы окружена корзинчатой клеткой, от тела которой отходят многочисленные отростки, охватывающие альвеолу. Поскольку эти клетки имеют эпителиальное происхождение, но, подобно гладкомышечным клеткам, содержат в цитоплазме сократительные филаменты, они называются миоэпителиальными. В период между кормлениями в молочной железе секреция молока продолжается, молоко накапливается в полости альвеол. При акте сосания афферентная импульсация достигает паравертебральных ядер гипоталамуса, в ответ на что происходит высвобождение окситоцина из нейросекреторных клеток в кровь, а сам окситоцин вызывает сокращение миоэпители-

альных клеток молочных желез, что способствует выбрасыванию (выдавливанию) молока из альвеол в молочные синусы и протоки (рефлекс «молокоотдачи»). Доказан и условнорефлекторный механизм галактокинетического рефлекса (условнорефлекторное повышение концентрации окситоцина в крови). Действие окситоцина на миоэпителиальные клетки молочной железы избирательно. Так, миоэпителиальные клетки потовых желез к окситоцину не чувствительны.

Несмотря на то что до настоящего времени нет убедительных данных, свидетельствующих о способности окситоцина увеличивать продукцию молока, тем не менее препарат оказывает определенное действие на этот процесс. Так, после введения окситоцина изменяется форма и число капелек жира в секреторных клетках молочной железы, стимулируется поглощение молочной железой глюкозы и ускоряется ее утилизация.

Галактокинетическое действие окситоцина имеет и практическое значение: окситоцин применяют для облегчения начального выделения молока из молочных желез в раннем послеродовом периоде при условии, что образование молока происходит нормально.

Окситоцин и некоторые его аналоги, в частности дезаминокситоцин (*Desaminoxytocin*), применяют для стимуляции выделения молока из молочной железы, но не для стимуляции лактации, как ошибочно в литературе иногда определяют галактокинетическое действие окситоцина. С этой целью на 2–6-й день после родов за 5 мин до кормления ребенка рекомендуется вводить кормящей матери 25–60 ЕД дезаминокситоцина 2–4 раза в сутки. С этой же целью созданы специальные лекарственные формы окситоцина, в частности окситоциновые растворы в виде назальных аэрозолей (спреев). Интраназальная аппликация окситоцинового спрея — весьма эффективный и удоб-

ный с практической точки зрения метод, поскольку галактокинетический эффект проявляется через 2–3 мин после аппликации и непродолжителен ($T_{1/2}$ окситоцина в плазме крови — 3–6 мин), но достаточен для стимуляции выбрасывания молока из молочных желез.

Галактокинетический эффект окситоцина применяется не только при кормлении ребенка, но и при сцеживании молока.

Способы введения и дозирование окситоцина

Как правило, окситоцин вводят внутривенно капельно. Величина дозы зависит от показаний. При родовозбуждении 1 мл синтетического окситоцина (5 ЕД; в некоторых странах выпускаются препараты с содержанием 10 ЕД окситоцина в 1 мл) разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы или 10 ЕД в 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Конечная концентрация окситоцина в обоих случаях равна 1 ЕД в 100 мл раствора. Полученный раствор вводят внутривенно капельно, причем скорость инфузии должна строго контролироваться, поэтому предпочтение следует отдавать применению перфузионных насосов. В течение инфузии необходимо периодически определять силу сокращения матки и частоту сердцебиения плода. Начальная доза окситоцина не должна превышать 5–8 капель в минуту, затем их количество постепенно увеличивают каждые 5–10 мин на 5 капель. Скорость инфузии увеличивают до установления энергичной родовой деятельности, однако максимальная допустимая скорость инфузии не должна превышать 40 капель в минуту. При установлении достаточной родовой деятельности скорость введения раствора можно уменьшить до минимальной поддерживающей, причем раствор окситоцина можно вводить в течение всего периода родов. Обычно введение окситоцина с самого начала можно комбинировать

(раздельное введение!) с анальгетиками (промедол) или спазмолитиками.

Для возбуждения родов окситоцин применяется в значительно меньших дозах, при этом его можно вводить внутримышечно. Обычно в этих случаях внутримышечно вводят 0,5–2,0 ЕД окситоцина, при необходимости инъекции повторяют каждые 30–60 мин. При полном открытии шейки матки и наличии условий для быстрого родоразрешения допускается одномоментное внутривенное введение окситоцина в дозе 1 ЕД (0,2 мл) в 20 мл 40% раствора глюкозы. В случае введения окситоцина с целью родовозбуждения его комбинируют с препаратами ПГ, которые потенцируют действие препарата.

Одним из показаний к назначению окситоцина является гипотоническое кровотечение после родов. Сразу после рождения последа или его ручного отделения 3 ЕД окситоцина вводят внутримышечно или в шейку матки. Для профилактики гипотонических маточных кровотечений препарат вводят внутримышечно по 3–5 ЕД 2–3 раза в сутки ежедневно в течение 2–3 дней. Иногда окситоцин применяют при кесаревом сечении (3–5 ЕД вводят в стенку матки после удаления последа).

Контролирование гипотонических кровотечений в послеродовом периоде с помощью окситоцина можно осуществить и путем его внутривенного введения: 10–40 ЕД препарата добавляют к 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводят внутривенно со скоростью, при которой кровотечение прекращается. При неполном аборте окситоцин назначают внутривенно (10 ЕД окситоцина в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 500 мл 5% раствора декстрозы, скорость введения 20–40 капель в минуту).

Нередко окситоцин применяют в сочетании с алкалоидами спорыньи. В настоящее время в клинической практике с этой целью используют гото-

вые комбинированные лекарственные формы, например синтометрин (см. ниже).

Аналоги окситоцина

ДЕЗАМИНООКСИТОЦИН (*Desaminooxytocin*)

Синтетический полипептид, структурно близкий к окситоцину, не обладающий вазопресорным действием, но отличающийся от него большей устойчивостью. Выпускается в таблетках по 50 ЕД, назначают трансбуккально: таблетку держат за щекой до полного рассасывания. Применяют для родовозбуждения. Максимальная доза составляет 500 ЕД (10 табл.), редко — больше (таблетки при необходимости принимают с интервалом 30 мин). При появлении регулярных сильных схваток разовую дозу можно уменьшить в 2 раза или увеличить интервал между приемами таблеток до 1 ч. При отсутствии эффекта повторное возбуждение родов можно повторить через 24 ч. Противопоказания к назначению препарата такие же, как у окситоцина.

МЕТИЛОКСИТОЦИН (*Methyloxytocin*)

Синтетический аналог окситоцина по действию, показаниям и противопоказаниям сходный с ним. Вводят внутривенно капельно (растворяют 50 или 100 мкг препарата в 500 мл 5% раствора глюкозы или в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида) с начальной скоростью введения 10 капель в минуту; при необходимости через 10–20 мин скорость введения можно увеличить до 40 капель в минуту. Для быстрого завершения родов допускается однократное внутримышечное введение препарата в дозе 25–50 мкг.

ПИТУИТРИН ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (*Pituitrinum pro injectionibus*)

Питуитрин для инъекций по действию аналогичен гландуитрину (*Glanduitrin*), гипофену (*Hypofen*), гипофизину (*Hypophysin*), питону (*Piton*), питу-гландолу (*Pituglandol*) и др. В отличие от окситоцина питуитрин, являющийся препаратом, получаемым из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней, обладает не только окситоциновой, но и вазопрессорной активностью. Главными показаниями к назначению питуитрина являются первичная и вторичная слабость родовой деятельности, перенашивание беременности, гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде, субинволюция матки в послеродовом и послеабортном периодах. Препарат вводят под кожу или внутримышечно по 0,2–0,25 мл (1,0–1,25 ЕД) каждые 15–30 мин до 4–6 раз. При гипотонических кровотечениях можно вводить внутривенно капельно (5 ЕД в 500 мл 5% раствора глюкозы).

Питуитрин противопоказан при гипертензии (вазопрессорный компонент суживает капилляры, повышая артериальное давление), выраженном атеросклерозе, миокардите, тромбофлебите, сепсисе, наличии рубца на матке (угроза разрыва матки), неправильном положении плода, узком тазе и др. Быстрое введение питуитрина может привести к спазму сосудов мозга, нарушению гемодинамики, коллапсу. Вазопрессин участвует в регуляции осмотического давления крови путем увеличения реабсорбции воды в извитых канальцах почек и угнетения реабсорбции хлоридов (антидиуретическое действие). Благодаря этому свойству питуитрин применяют при энурезе и несахарном диабете.

Близкий к питуитрину препарат гифоточин (*Hypphotocin; Pituitrin M*), являющийся экстрактом задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней, содержит окситоцин и незначительное ко-

личество вазопрессина, однако по основным показаниям и противопоказаниям он мало отличается от питуитрина.

Препараты спорыньи и ее алкалоидов

Спорынья, или маточные рожки (*Secale cornutum*), представляют собой мицелий гриба *Claviceps purpurea* (Fries) семейства *Pyrenomycetes*, произрастающего на колосьях злаков, чаще всего на колосьях ржи (*Secale*). Спорынья имеет вид трехгранных изогнутых наростов (или рожков) черного цвета, длиной до 3–4 см и придающих колосьям «рогатый» вид. Действие спорыньи, в частности на течение беременности, было известно более 2000 лет тому назад, а применять ее препараты с медицинской целью начали несколько веков тому назад. Однако лишь значительно позже (в XX в.) удалось выяснить, что спорынья содержит многочисленные вещества, обладающие сложными и даже уникальными фармакологическими свойствами. Среди алкалоидов спорыньи и их полусинтетических аналогов различают аминокислоты (D-лизергиновая кислота, D-изолизергиновая кислота, эргоновин, или эргометрин, лизергол), аминокислотные алкалоиды (эргопептиды) — эрготамин, эргозин, эргостин, эрготоксиновую группу (эргокорнин, эргокринин, α -эргокриптин, β -эргокриптин) и полусинтетические производные (дигидроэрготамин, дигидроэргокриптин, бромокриптин, метилэргонин, метизергид, лизурид, лерготрил, метерголин, диэтиламид лизергиновой кислоты — LSD). Все алкалоиды спорыньи являются производными тетрациклического соединения β -метилэрголина (D-лизергиновая кислота).

В частности, биологически активные вещества, содержащиеся в спорынье, в свое время небезосновательно были подразделены на две группы:

- а) вещества, не содержащиеся в других источниках

и свойственные только спорынье (в т.ч. и многочисленные алкалоиды); б) соединения с различной химической структурой, которые не являются свойственными только спорынье и выявлены также в других животных и растительных организмах (в т.ч. различные амины — гистамин, тирамин).

Фармакологическое действие. При введении в организм алкалоиды спорыньи проявляют весьма сложное действие на различные органы, объяснить которое воздействием на один тип каких-либо из известных рецепторов не представляется возможным. В некоторых случаях действие алкалоидов на один и тот же орган осуществляется одновременно различными механизмами. Так, эрготамин обладает способностью угнетать вазомоторный центр, вызывать периферическую адренергическую блокаду и вместе с тем периферическую вазоконстрикцию. Предполагается, что алкалоиды спорыньи являются частичными агонистами и антагонистами многих типов рецепторов (α -адренорецепторы, триптаминергические и дофаминергические рецепторы), а окончательный фармакологический эффект во многом зависит от их дозы и других факторов. Подтверждением этого положения является тот факт, что фентоламин (α -адреноблокатор) способен блокировать действие алкалоидов спорыньи (эрготамина) на матку в дозах, аналогичных норадреналину, тогда как α -адреноблокаторы не способны блокировать действие на матку окситоцина.

В целом же особенностью алкалоидов спорыньи является их α -адреноблокирующая способность, особенно у дегидрированных аналогов (дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин), что проявляется снижением тонуса гладких мышц сосудов и величины артериального давления. Однако негидрированные алкалоиды спорыньи (эрготамин, эрготоксин), хотя и могут блокировать α -адренорецепторы, вызывают сужение сосудов и

повышение артериального давления. Сложное действие оказывают алкалоиды спорыньи на ЦНС: эрготамин, эрготоксин и их дигидрированные аналоги обладают седативным действием и уменьшают проявления гиперсимпатикотонии. Диэтиламид лизергиновой кислоты — один из самых сильных галлюциногенов (LSD₂₅).

Особого внимания заслуживает влияние алкалоидов спорыньи на матку. Практически все природные алкалоиды могут стимулировать сокращения матки, в т.ч. и небеременной. Чувствительность матки к алкалоидам спорыньи возрастает со сроком беременности; непосредственно перед родами их небольшие дозы могут вызвать сильные ритмические сокращения матки без значительных побочных эффектов (повышается сила и увеличивается частота сокращений, чередующихся с периодами расслабления). Следовательно, теоретически в небольших дозах алкалоиды спорыньи могут быть применены для возбуждения или стимуляции родовой деятельности. Однако понятие «небольшие дозы» в отношении к алкалоидам спорыньи и их аналогам неопределенное. В зависимости от многих факторов, прежде всего от степени индивидуальной чувствительности матки к ним, они могут вызвать даже в небольших дозах не ритмичное сокращение матки, а непредсказуемое тетаническое ее сокращение или частичный спазм мускулатуры нижнего сегмента матки. В некоторых случаях под влиянием алкалоидов спорыньи тонус мышцы матки и возбудимость возрастают чрезвычайно. Поэтому алкалоиды спорыньи и их аналоги (табл. 14) применяют главным образом в послеродовом, иногда в послеабортном периодах для предупреждения и остановки кровотечений. Кроме того, эти препараты в послеродовом периоде применяют с целью ускорения обратного развития матки, особенно при ее субинволюции. Назначают их также при меноррагиях и маточ-

ных кровотечениях, не связанных с нарушениями менструального цикла. Все алкалоиды спорыньи и их аналоги противопоказаны при беременности и в родах (опасность асфиксии плода из-за тетанического сокращения матки). Их не следует вводить для стимуляции родовой деятельности, а также в послеродовом периоде.

Алкалоиды спорыньи отличаются друг от друга по силе действия на матку. Наиболее активным утерокинетическим свойством обладают эргоновин (эргометрин) и его полусинтетические аналоги (метилэргоновин и др.). Препарат оказывает не только более сильное, чем эрготамин, действие на матку, но и относительно менее токсичен по сравнению с ним и может назначаться внутрь. Именно этим можно объяснить, что в акушерстве и гинекологии из многочисленных алкалоидов спорыньи применяют в основном эргоновин или его аналоги.

Из многочисленных фармакологических эффектов алкалоидов спорыньи, кроме воздействия на матку, заслуживает внимания их влияние на сердечно-сосудистую систему. Это действие весьма сложное. Известно, что эрготамин и дигидроэрготамин вызывают сокращения гладких мышц, артерий и вен, а поскольку для дигидроэрготамина более характерно действие на вены, чем на артерии, его назначают при постуральной гипотензии. В то же время дигидроэрготоксин (дегидрированный аналог эрготоксина) вызывает гипотензию.

Препараты алкалоидов спорыньи

Препарат	Форма выпуска	Показания	Дозирование
Эргоновина малеат (Ergonovine maleate) Синонимы: <i>Ergometrine maleate, Ergometrini maleas, Ergotrate maleate</i>	Таблетки 0,0002 г (0,2 мг) Раствор для инъекций 0,1 и 0,2 мг/мл в ампулах по 0,5 и 1 мл	Кровотечения после ручного отделения последа, ранние послеродовые кровотечения, субинволюция матки в послеродовом периоде, кровотечения после кесарева сечения и при миоме матки	Разовая доза при внутривенном и внутримышечном введении 0,1–0,2 мг; внутрь по 1 табл. (иногда по 2 табл.) 2–3 раза в день
Метилэргоновина малеат (Methylergonovine maleate) Синонимы: <i>Methylergometrine, Methergin</i>	Раствор для инъекций 0,2 мг/мл в ампулах по 1 мл Таблетки 0,2 мг для приема внутрь	См Ergonovine maleate	0,5–1,0 мл (0,1–0,2 мг) под кожу или внутримышечно, по 0,25–1,0 мл внутривенно (в 20 мл 40% раствора глюкозы); внутрь по 1 табл. 2–3 раза в день
Эрготамина гидротартрат (Ergotamine hydrotartrate) Синонимы: <i>Cornutamin</i>	Раствор в ампулах 0,5 мг/мл 1 мл Раствор во флаконах 1 мг/мл 10 мл Таблетки 1 мг	См Ergonovine maleate . Применяется также при мигрени	Внутрь по 10–15 капель раствора во флаконах (1 мг/мл) или по 1 табл. (драже) 1–3 раза в день Под кожу и внутримышечно по 0,5–1,0 мл раствора в ампулах (0,25–0,5 мг)

Алкалоиды спорыньи нашли широкое применение в лечении мигрени (их назначают, главным образом, для предупреждения приступов мигрени). Несмотря на то что патогенез мигрени и механизм положительного действия алкалоидов спорыньи при этом заболевании остаются не до конца выясненными, эти препараты можно причислить к наиболее эффективным средствам, способным уменьшить интенсивность мигреновой боли или устранить ее. Однако не при всех клинических формах мигрени алкалоиды спорыньи эффективны. Эти препараты более активны при так называемой классической форме мигрени, обусловленной необъясняемым (возможно, из-за вазоспазма, обусловленного серотонином) уменьшением кровотока в некоторых участках мозга с развитием локальной ишемии. Обычно при этих формах мигрени приступу предшествуют аура и объективные продромальные неврологические симптомы. После фазы ишемии наступает фаза увеличения кровотока в мозговых и внемозговых сосудах, возрастает амплитуда пульсации мозговых артерий. Установлено, что при любом уменьшении амплитуды пульсации мозговых артерий, в частности менингеальных ветвей наружной сонной артерии (например, путем надавливания на сонную артерию), интенсивность мигреновой боли уменьшается. Предполагается, что эффект эрготамина обусловлен вызываемой им вазоконстрикцией (возможно, он действует как антагонист серотонина), приводящей к уменьшению экстракорпорального кровотока и гиперперфузии в участках мозга, снабжаемых кровью от базилярной артерии (кровоток в полушариях мозга не изменяется), вследствие чего уменьшается и амплитуда артериальной пульсации. К этому следует добавить, что ни седативным, ни непосредственно обезболивающим свойством алкалоиды спорыньи не обладают.

Для прекращения приступа мигрени из алкалоидов спорыньи применяют главным образом эрготамина тартрат (*Ergotamine tartrate*) в дозе 1 или 2 мг. Так, в каждой таблетке *Ligrain* содержится 2 мг эрготамина малеата (назначают сублингвально не более 3 табл. в сутки). Во многих лекарственных формах, применяемых при мигрени, эрготамина тартрат комбинируется со 100 мг кофеина, который потенцирует его действие на сосуды. Так, в каждой таблетке *Migril* содержится 2 мг эрготамина тартрата, 100 мг кофеина и 50 мг антигистаминного средства циклизина гидрохлорида (*Cyclizine hydrochloride*), а в каждой таблетке или свече *Cafergot* — соответственно 1 или 2 мг эрготамина тартрата и 100 мг кофеина. Свечи назначают, когда приступ мигрени сопровождается тошнотой или рвотой. При мигрени применяют также препараты эрготамина в виде суспензий для ингаляций. Так, суспензия (аэрозоль) *Medibaler ergotamine* содержит эрготамина малеат в концентрации 9 мг/мл, причем при каждой ингаляции в организм поступает всего 360 мкг препарата, который очень быстро всасывается и быстро (обычно через 15 мин после ингаляции), если его назначают в самом начале приступа мигрени, прерывает последний.

Указанные выше препараты алкалоидов спорыньи (эргометрина малеат) противопоказаны при беременности (опасность антенатальной гибели плода из-за сокращения матки) и кормлении грудью (эрготамин, особенно при повторных введениях, может значительно уменьшить лактацию, кроме того, он экскретируется с молоком). Как и другие препараты спорыньи, эти средства противопоказаны при ишемической болезни сердца, облитерирующих сосудистых заболеваниях, периферической ишемии, синдроме Рейно, гипертензии, болезнях печени. Нельзя применять эти препараты для предупреждения приступов мигрени, поскольку при их длительном введении в организм повышается риск

эрготаминовых сосудистых заболеваний и даже эрготизма (см. ниже). Не следует также комбинировать их с β -адреноблокаторами из-за повышенного риска развития выраженной периферической вазоконстрикции. Интересно, что периферическая вазоконстрикция и ишемия, вызываемая эрготамином и другими алкалоидами спорыньи, усиливаются под влиянием антибиотиков-макролидов (эритромицин, олеандомицин).

При применении алкалоидов спорыньи с целью купирования приступа мигрени возможны побочные эффекты. Некоторые из них трудно отличить от признаков самой болезни (тошнота, рвота, головокружение). Иногда под влиянием эрготамин малеата возникает парадоксальное усиление головной боли.

Алкалоиды спорыньи способны не только вызывать вазоконстрикцию, но и повреждение эндотелия сосудов. Механизм подобного действия не выяснен. Однако очевидно, что именно это лежит в основе развития осложнений, характерных для отравления спорыньей (сосудистый стаз, тромбоз, гангрена конечностей).

Отравление алкалоидами спорыньи. Отравление спорыньей (острое и хроническое) в виде эпидемий при использовании в пищу пораженного спорыньей зерна в настоящее время являются редкостью.

Острое отравление может быть результатом либо передозировки препаратов, либо повышенной чувствительности к ним. Клинически она проявляется головной болью, сильной и неутолимой жаждой, тошнотой, рвотой, слабостью, болями и чувством жжения в эпигастральной области, поносом, похолоданием кожи, тахикардией, слабым пульсом, депрессией, коллапсом, помрачением сознания, фиксированным миозом, иногда гемиплегией или эпилептиформными судорогами, остановкой дыхания, у беременных выкидышем, асфиксией и гибелью плода.

Хроническое отравление алкалоидами спорыньи возможно при длительном применении препаратов (например, при мигрени) и называются эрготизмом, или рафанией. Различают две клинические формы эрготизма — гангренозную и судорожную (конвульсивную). При обеих формах начальными признаками являются резкая слабость, чувство разбитости, головная боль, головокружение, шум в ушах (*tinnitus*), рвота, тошнота, боли в животе, сонливость.

При гангренозной форме возникают жгучая боль в конечностях и признаки выраженности ишемии конечностей (похолодание пальцев рук и ног), развивается сухая гангрена конечностей; возможны поражение печени, изъязвление кишечника и развитие перитонита. Развитие гангрены обусловлено вазоконстрикцией, повреждением эндотелия капилляров и артериол, образованием в них тромбов и их гиалинового перерождения.

При судорожной форме («злая корча») возникают приступы тонических судорог (начинаются с конечностей, но охватывают практически все группы скелетных мышц, в т.ч. лицевых и дыхательных). Аминокислотные алкалоиды спорыньи более токсичны, чем их дигидрированные аналоги.

Лечение эрготизма: вазодилататоры (натрия нитропруссид), антикоагулянты, при рвоте — антиэметики, атропин.

Показания к применению препаратов спорыньи и ее алкалоидов

1. В послеродовом периоде с целью сокращения матки для профилактики или для остановки маточного кровотечения, в т.ч. и при гипотонии матки.
2. В послеродовом периоде для ускорения инволюции матки (в т.ч. при ее субинволюции) при условии прекращения кормления ребенка гру-

- дью (алкалоиды спорыньи частично выводятся из организма с молоком).
3. В послеабортном периоде для ускорения инволюции матки и предупреждения кровотечения.
 4. При меноррагиях, метроррагиях, в т.ч. обусловленных наличием полипов эндометрия или лейомиом матки.
 5. Профилактически после выскабливания или оперативного удаления лейомиомы матки.
 6. При мигрени для прекращения приступа.
 7. Бромкриптин назначают при паркинсонизме и для угнетения лактации (см. ниже).

Противопоказания к применению препаратов спорыньи и ее алкалоидов

Назначение препаратов спорыньи и ее алкалоидов противопоказано при беременности и в родах (тетаническое сокращение матки может привести к асфиксии плода и его гибели), в частности для вызывания родовой деятельности и в послеродовом периоде.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, мышечная боль, слабость, обострение ишемической болезни сердца (провокация или учащение приступов стенокардии), тахикардия, брадикардия, локальные отеки, депрессия.

Фармакокинетика. Эрготамин, как и другие аминокислотные алкалоиды, медленно и не полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь максимальная концентрация его в плазме крови выявляется через 2 ч, однако кофеин в количестве 100 мг на 1 мг эрготамина повышает скорость его всасывания примерно в 2 раза, поэтому при мигрени применяют комбинированные с кофеином препараты эрготамина.

После внутримышечного введения эрготамин всасывается тоже медленно, латентный период его действия на матку равен примерно 20 мин.

Внутривенная эффективная доза эрготамина в 2 раза меньше внутримышечной, а латентный период значительно короче (около 5 мин).

Эрготамин метаболизируется главным образом в печени и почти все метаболиты выводятся из организма желчью. Несмотря на то что $T_{1/2}$ эрготамина в плазме крови небольшой (2 ч), его действие более длительное — видимо, он накапливается в различных тканях. Бромокриптин, в отличие от эрготамина, после приема внутрь из желудочно-кишечного тракта всасывается быстрее, но выводится из организма медленнее.

Аминоалкалоиды всасываются из желудочно-кишечного тракта быстро и полностью, причем максимальная их концентрация в плазме крови выявляется через 1–1,5 ч, действие на матку после приема внутрь проявляется уже через 10 мин (например, после приема внутрь 0,2 мг эргоновина). Эргоновин выводится из организма быстрее эргометрина ($T_{1/2}$ метилэргоновина в плазме крови — 0,5–2 ч).

Комбинированные препараты, содержащие алкалоиды спорыньи и ОКСИТОЦИН

СИНТОМЕТРИН (*Syntometrine*)

Выпускается в виде раствора для парентерального введения, содержащего в 1 мл 500 мкг эргометрина малеата (*Ergometrine maleate*) и 5 ЕД окситоцина (*Oxytocin*). Вводится внутримышечно. По действию препарат сочетает быстрое действие окситоцина, соответствующее действие эргометрина на матку, поэтому по сравнению с другими препа-

ратами спорыньи имеет короткий латентный период.

Показания и дозирование. Препарат назначают в основном для активации сокращений матки в третьем периоде родов или сразу после рождения последа с целью профилактики или терапии кровотечений.

Действие препарата проявляется быстро, причем, как правило, плацента отделяется при первом же сильном сокращении матки, вызванном синтометрином.

При всех случаях назначения синтометрина его вводят внутримышечно в количестве 1 мл. Внутривенное введение препарата не рекомендуется.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени и почек, окклюзионные сосудистые болезни, сепсис, тяжелая гипертензия, преэклампсия, эклампсия. Препарат противопоказан во время беременности.

Как и другие препараты, способные стимулировать сокращения матки, синтометрин не следует назначать при аномалиях предлежания плода, при многоплодной беременности.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, гиперемия, кожные высыпания, иногда повышение артериального давления, брадикардия, аритмии, загрудинная боль, анафилактическая реакция с развитием коллапса и шока.

Препарат может применяться только в условиях, когда обеспечен постоянный адекватный врачебный контроль.

Синтометрин необходимо хранить при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте. При температуре 25 °С препарат может храниться не более 2 мес.

Простагландины

История учения о ПГ берет начало с первых исследований фармакологической активности семенной жидкости человека, когда нью-йоркские гинекологи Р. Курзрок и К. Либ (1930 г.) сообщили о ее способности вызывать сокращение или расслабление изолированных полосок мышцы матки женщины. В последующем М. Гольдблатт в Англии (1935 г.) и фон Эйлер в Швеции (1935 г.) независимо друг от друга обнаружили в семенной жидкости фактор, обладающий выраженной стимулирующей активностью в отношении гладких мышц и способностью понижать артериальное давление у экспериментальных животных. Несколько позже фон Эйлер доказал, что этим фактором являются весьма нестойкие, термолабильные вещества, обладающие кислотными свойствами. Для большего удобства, а не по ошибке, как принято считать, Эйлер дал этим веществам предварительное название простагландин (от *prostatata* — предстательная железа), которое и закрепилось в литературе. В 1962–1963 гг. в результате серии уникальных исследований ученику Эйлера С. Бергстрему и его сотрудникам удалось выделить в чистом кристаллическом виде первые представители ПГ и установить их химическую структуру, что в дальнейшем дало возможность разработать методы их химического синтеза.

Все природные ПГ являются ненасыщенными жирными кислотами, производными простановой кислоты. Они содержат 20 углеродных атомов и по различиям в циклопентановом кольце подразделяются на несколько основных групп (Е, F, А, В). Весьма высокой биологической активностью обладают не только ПГ, но и образующиеся при их биосинтезе из ненасыщенных жирных кислот интермедиаторные продукты (эндопероксиды), а также тромбоксаны и простаглицлины. Ключевым

ферментом, вовлеченным в процессы биосинтеза ПГ, простаглицлинов и тромбоксанов, является циклооксигеназа, активность которой может быть ингибирована ацетилсалициловой кислотой и аспириноподобными лекарствами (индометацин, мефенамовая кислота и др.).

Среди многих проявлений биологической активности ПГ особое место занимает их влияние на репродуктивную систему. Не вызывает сомнения, что в качестве биологических регуляторов и модуляторов функций они участвуют практически во всех физиологических и биохимических процессах, протекающих в органах репродуктивной системы, в т. ч. при беременности и родах.

Изучению биологической роли ПГ в регуляции функций репродуктивной системы посвящено огромное количество исследований, результаты которых по своей значимости оказались не только фундаментальными, но и позволили создать лекарственные препараты ПГ, применяющиеся в акушерстве и гинекологии (главным образом, групп E и F, оказывающих стимулирующие действие на мышцы матки) (табл. 15).

Препараты ПГ

Препарат	Форма выпуска	Дозирование
Динопростон (Dinoproston) Prostin E ₂ (Upjohn Co)	В ампулах по 0,75 мл этанолового раствора в концентрации 1 мг/мл — для возбуждения родовой деятельности при внутриутробной гибели плода (внутривенно). В ампулах по 0,5 мл этанолового раствора в концентрации 10 мг/мл — для прерывания беременности по медицинским показаниям, при аборте и пузырном заносе. В ампулах по 0,5 мл этанолового раствора в концентрации 10 мг/мл с прилагаемыми флаконами растворителя (50 мл) — для экстраамниального введения с целью прерывания беременности	Для возбуждения деятельности родов и при внутриутробной гибели плода — растворить содержимое ампулы (0,75 мл) в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы для получения конечного раствора динопростона в концентрации 1,5 мкг/мл. Полученный раствор вводят внутривенно со скоростью 0,25 мкг/мин в течение 30 мин, затем скорость введения может быть увеличена или уменьшена. (При внутриутробной гибели плода могут понадобиться большие дозы.) Для прерывания беременности, при несостоявшемся аборте и пузырном заносе содержимое ампулы (0,5 мл) растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы для получения конечного раствора динопростона в концентрации 5 мг/мл. Полученный раствор вводят внутривенно со скоростью 2,5 мкг/мин в течение 30 мин, затем скорость введения может быть увеличена или уменьшена. Для экстраамниального введения с целью прерывания беременности содержимое ампулы (0,5 мл) растворяют в 50 мл растворителя (концентрация полученного раствора 100 мкг/мл). Полученный раствор вводится через катетер Фолея №12–14. Начальная доза 1 мл, затем по 1 или 2 мл каждые 2–4 ч
Динопрост (Dinoprost) Prostin F _{2α}	Раствор в ампулах по 1; 1,5; 4; 5 или 8 мл, содержащих 0,001 г (1 мг) или 0,005 г (5 мг) динопростона в каждом мл раствора	С целью произведения аборта проводят чрезбрюшинную пункцию плодного пузыря, удаляют не менее 1 мл амниотической жидкости, затем очень медленно вводят 40 мг (8 мл) препарата. Если в течение 24 ч после введения первой дозы аборт не состоялся, можно (при целом плодном пузыре) ввести еще 10–40 мг (2–8 мл) препарата. Длительное (более 2 дней) применение препарата не рекомендуется

Препараты простагландина E₂ (ПГЕ₂)

Динопростон (*Dinoproston*),
Энзапрост (*Enzaprost-E*),
Простармон Е (*Prostarmon E*),
Простин E₂ (*Prostin E₂*),
Простенон (*Prostenonum*)

ПГЕ₂ оказывает выраженное стимулирующее действие на миометрий. Оказывая влияние непосредственно на специфические рецепторы, он возбуждает сократительную деятельность матки, в отличие от многих других стимуляторов (окситоцин и др.), независимо от срока беременности и периода родов.

Основными **показаниями** к назначению ПГЕ₂ являются: прерывание беременности в 12–20 нед., необходимость эвакуации содержимого полости матки при несостоявшемся аборте или гибели плода при сроке беременности более 28 нед., лечение неметастатической трофобластной болезни, возбуждении родовой деятельности.

Основные **побочные эффекты** ПГЕ₂: тошнота, диарея, рвота, головная боль, гипертермия. Менее часто наблюдаются сухость в глотке, фарингит, ларингит, изменения речи, парестезии, слабость, тремор, сонливость, чувство страха, транзиторные нарушения зрения (диплопия), шум в ушах, головокружение, гипотензия, боли в грудной клетке, аритмии, брадикардия и др.

Препараты ПГЕ₂ противопоказаны при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза, болезнях сердца, легких, печени, почек, при глаукоме, астме, а также при предшествующих дистрессах плода, в тех случаях, когда препараты окситоцина противопоказаны (см. *Окситоцин*). Поскольку ПГ могут потенцировать действие оксито-

цина, при одновременном применении ПГЕ₂, и окситоцина необходим тщательный мониторинг их действия.

Применение ПГЕ₂, как и других препаратов ПГ, назначаемых для стимуляции сокращений матки, допустимо только в стационарных условиях.

Препараты простагландина F_{2α} (ПГF_{2α})

Динопрост (*Dinoprost*),
Простин F_{2α} (*Prostin F_{2α}*),
Энзапрост F (*Enzaprost-F*),
Простармон F (*Prostarmon F*)

Препараты ПГF_{2α} применяют для родовозбуждения и производства аборта (независимо от сроков беременности), их можно вводить интраамниально, внутривенно, экстраамниально, интравагинально.

Динопрост выпускают в таблетках по 0,5 мг для приема внутрь, в виде геля по 0,5; 1 и 2 мг в аппликаторе для эндоцервикального введения, а также вагинальных таблеток по 3 мг. Для родовозбуждения при внутриутробной гибели плода динопрост вводят внутривенно в течение 30 мин (раствор с концентрацией 15 мкг/мл со скоростью 2,5 мкг/мин). При необходимости скорость введения можно повышать на 2,5 мкг/мин каждый час, но она не должна превышать 20 мкг/мин. В случае отсутствия эффекта в течение первых 12–24 ч, применение препарата следует прекратить. Для возбуждения родовой деятельности назначают вначале по 1 табл. (0,5 мг), затем каждый час по 0,5 мг, а при необходимости — по 1,0 мг. В последующем, в зависимости от эффекта, применяют по 0,5–1,0 мг с интервалом 1 ч до окончания родов. Интравагинальные таблетки (3 мг) вводят высоко во влагали-

ще (повторять каждые 3–5 ч до развития аборта). Для ускорения созревания шейки матки гель динопроста (0,5; 1 или 2 мг) вводят в цервикальный канал специальным аппликатором (при необходимости можно повторить).

По противопоказаниям к назначению и по возможным побочным эффектам ПГФ_{2α} близки к препаратам ПГЕ₂, однако в отличие от последних способны вызывать бронхоспазм, гипертензию, тахикардию, гипертермические реакции, флебит. В некоторых случаях ПГФ_{2α} могут вызвать избыточную сократительную активность матки (с возможной брадикардией у плода) и асфиксию плода. С осторожностью следует применять ПГФ_{2α} у пациентов с бронхиальной астмой, глаукомой, артериальной гипертензией, болезнями сердца и эпилепсией.

Нецелесообразно комбинирование препаратов ПГФ_{2α} с другими стимуляторами сокращений матки.

Токолитики

Токолитики — вещества, тормозящие сократительную деятельность матки и потому применяющиеся главным образом при угрозе преждевременных родов, а также с целью кратковременного прекращения родовой деятельности матки при необходимости проведения других, чаще всего неотложных, лечебных мероприятий. Как правило, токолитики эффективны, если их применяют в самом начале преждевременных родов, когда открытие шейки матки не превышает 4 см, а ее сглаживание составляет менее 80%. Они показаны при сроке беременности 24–33 нед. (по мнению некоторых авторов, в пределах 20–36 нед.); при сроке менее 20 нед. токолитики противопоказаны.

Известно множество лекарств, способных снижать сократительную активность матки, одна-

ко далеко не все из них применяются в клинической практике в качестве токолитиков. Во-первых, многие из этих веществ могут оказать нежелательное и даже фатальное действие на плод. Во-вторых, клиническое применение некоторых из них в акушерско-гинекологической практике не обосновано достаточным фактическим материалом. Так, известно, что антагонисты кальция (нифедипин) и нестероидные противовоспалительные средства — ингибиторы биосинтеза ПГ (индометацин) могут пролонгировать беременность, предотвращая сокращения матки. Однако до сих пор клиническая значимость этих эффектов остается дискуссионной: для антагонистов кальция — из-за недостаточности клинического материала, для нестероидных противовоспалительных препаратов — из-за имеющихся сведений об их неблагоприятном воздействии на плод.

Не менее сложен вопрос, касающийся рекомендуемого рядом авторов применения в качестве токолитика **этилового спирта** (*Ethanol*). Это обосновывается тем, что этанол, угнетает сокращения матки даже в случае незначительной его концентрации в крови (0,12–0,18%), кроме того, он не вызывает респираторного дистресса у плода. Однако рекомендации по применению этанола в качестве токолитика встречают возражения, прежде всего, из-за недостаточности фактического материала, который позволил бы признать предлагаемый метод действительно безопасным для матери и плода.

До недавнего времени в качестве средств, уменьшающих сократительную активность матки и тем самым предотвращающих преждевременные роды, применялись только спазмолитики, холиноблокаторы, седативные средства, магния сульфат. Однако в последние годы наряду с этими лекарствами широкое применение нашли β_2 -адреномиметики, занявшие лидирующее положение в группе токоли-

тиков. Применение β_2 -адреномиметиков обосновано их способностью вызывать расслабление мышцы матки и уменьшать силу и частоту их сокращений. Установлено, что стимуляция β_2 -адренорецепторов или блокада α -адренорецепторов матки сопровождаются угнетением ее сократительной активности, тогда как блокада β_2 -адренорецепторов или возбуждение α -адренорецепторов матки, наоборот, способствует усилению ее сокращений. Эти эффекты агонистов и антагонистов адренорецепторов матки настолько отчетливы, что они применяются для регуляции ее сократительной активности. Так, β -адреноблокатор пропранолол (анаприлин, индерал) применяется для возбуждения и усиления родовой деятельности при ее первичной слабости и для предупреждения послеродовых осложнений, связанных с нарушением сократительной способности матки. Анаприлин назначают по 20 мг 4–6 раз с интервалом 30 мин (80–120 мг в сутки) или с профилактической целью по 20 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Установлено, что β_2 -адреномиметики не только уменьшают сократительную активность матки, но и улучшают маточно-плацентарное кровообращение путем снижения тонуса артериол матки и увеличения кровотока.

β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКИ

В настоящее время в качестве токолитиков из группы β_2 -адреномиметиков в основном применяют фенотерол (партусистен), сальбутамол (сальбутарт), ритодрин, гексопреналин (гинипрал), тербуталин.

Ритодрина гидрохлорид (*Ritodrine hydrochloride*). Раствор в ампулах, каждый миллилитр которого содержит 10 мг (10 мг/мл) или 15 мг (15 мг/мл) ритодрина гидрохлорида; таблетки 10 мг. Назначают при угрозе преждевременных родов. Вводят внутривенно в начальной дозе

50 мкг/мин, затем дозу увеличивают на 50 мкг/мин каждые 10 мин до прекращения сокращений матки. Эффективная доза 150–350 мкг/мин (максимальная доза — 350 мкг/мин). При необходимости внутривенную инфузию можно продолжать в течение 12–48 ч после прекращения сокращений матки. Целесообразно проводить инфузию с помощью перфузионного насоса (концентрация раствора 3 мг/мл), а при отсутствии насоса концентрация раствора должна быть 0,3 мг/мл (раствор готовят с применением декстрозы).

Поддерживающая терапия. Внутрь назначают по 1 табл. (10 мг) за 30 мин до окончания внутривенной инфузии; в первые 24 ч назначают по 1 табл. каждые 2 ч, затем — по 1 табл. каждые 4–6 ч (в зависимости от эффекта); общая суточная доза внутрь — не более 120 мг. Вводят по 10 мг каждые 3–8 ч в течение 12–48 ч после остановки кровотечения.

Партусистен (*Partusisten, Fenoterol*). Таблетки 0,005 г (0,5 мг) для приготовления растворов для внутривенных введений. Назначают при угрозе преждевременных родов. Внутрь по 5 мг каждые 2–3 ч; суточная доза — не более 40 мг (при выраженной тахикардии разовая доза 2,5 мг, а суточная — до 30 мг); курс лечения 1–3 нед. Внутривенно вводят капельно 0,5 мг в 250–500 мл 5% раствора глюкозы по 15–20 капель в минуту для угнетения сокращений матки.

Тербуталин (*Terbutalin*). Раствор для инъекций (1 мл — 0,5 мг) в ампулах; таблетки 2,5 мг. Назначают при угрозе преждевременных родов или самопроизвольного выкидыша после 16 нед. беременности. Внутривенно капельно в течение 8 ч вводят 5 мг тербуталина, предварительно содержимое ампулы разводят в 1 л изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы и вводят со скоростью 10 мкг/мин, затем скорость введения повышают каждые 10 мин на 5 мкг до 25 мкг/мин.

После этого каждые 30 мин дозу уменьшают на 5 мкг до эффективной поддерживающей дозы. Для поддерживающей терапии применяют таблетки (по 5 мг 3 раза в день).

Гинипрал (*Gynipral*). Таблетки 0,5 мг; раствор в ампулах 2 мл (0,005 мг активного вещества в 1 мл). Применяют для быстрого подавления схваток при родах в случае острой внутриутробной гипоксии плода, для расслабления матки перед кесаревым сечением, перед операцией поворота плода при его поперечном положении, а также для предотвращения преждевременных родов. При остром токолизе следует развести 0,01 мг активного вещества (1 ампула) в 140 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы, вводить в течение 5–10 мин. Массивный токолиз — инфузия раствора со скоростью 0,3 мкг/мин. Длительный токолиз — инфузия раствора со скоростью 0,075 мкг/мин; если сокращения матки отсутствуют в течение 48 ч, можно назначить препарат в таблетках (вначале 1 табл., через 3 ч по 1 табл. каждые 4–6 ч; всего 8–4 табл. в сутки).

Сальбутамол (*Salbutamol*). Ампулы 5 мл (1 мл раствора содержит 0,001 г сальбутамола). Применяется при угрозе преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности. Раствор вводят внутривенно капельно (содержимое 1–2 ампул растворить в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы) со скоростью 20–40 капель в минуту (пульс беременной при инфузии не должен превышать 120 уд./мин).

РИТОДРИНА ГИДРОХЛОРИД (*Ritodrine hydrochloride*)

Препараты: *Yutopar* и др.

Ритодрина гидрохлорид — β_2 -адреномиметик, снижающий сократительную активность миометрия и потому относящийся к группе

токолитиков. Препарат применяют главным образом для ослабления родовой деятельности при угрозе преждевременных родов. Эффективность препарата, как и других токолитиков, высока, если его введение начинается как можно раньше после установления диагноза преждевременных родов. Как и другие токолитики, он может быть применен для предотвращения преждевременных родов при беременности, срок которой более 20 нед. и менее 34–36 нед.

Ритодрина гидрохлорид вводят либо внутривенно, либо внутрь. После внутривенного введения препарата со скоростью 0,15 мг/мин в течение 1 ч максимальный его уровень в сыворотке крови небеременных женщин составляет 32–52 нг/мл, частота сердечных сокращений повышается в среднем на 19–40 уд./мин, систолическое давление повышается в среднем на 4 мм рт. ст., диастолическое — снижается в среднем на 12,3 мм рт. ст., $T_{1/2}$ в плазме крови равен 1,7–2,6 ч. После введения внутрь биодоступность ритодрина гидрохлорида составляет примерно 30%, причем после однократного приема 10 мг препарата максимальная концентрация его в крови выявляется спустя 30–60 мин (5 нг/мл). Предполагается, что эффективность ритодрина повышается при комбинировании его с глюкокортикоидами, однако последние способствуют развитию отека легких, вызываемому иногда ритодрином.

Ритодрин **противопоказан** при начавшемся кровотечении, когда требуется быстрое родоразрешение, при хориоамнионите, внутриматочной гибели плода, эклампсии и преэклампсии, гипертензии, отслойке плаценты, разрыве плодных оболочек (опасность инфицирования), дистрессе плода, а также при сердечно-сосудистых заболеваниях, легочной гипертензии, тиреотоксикозе, сахарном диабете (препарат может вызвать гипергликемию).

К наиболее серьезным **побочным эффектам** ритодрина гидрохлорида относится отек легких у беременной, которому способствуют перегрузка жидкостью, многоплодная беременность, болезни сердца, инфекционные процессы. Не исключено, что в развитии отека легких важную роль играет стимуляция ритодрином гидрохлоридом секреции ренина и связанной с этим секреции альдостерона, который, усиливая реабсорбцию ионов Na^+ в почечных канальцах, приводит к задержке жидкости в организме и тем самым повышает степень его гидратации. Отек легких при применении ритодрина наблюдается чаще, если одновременно вводят глюкокортикоиды.

Для предотвращения возможного отека легких необходимо при назначении ритодрина гидрохлорида контролировать степень гидратации, уменьшить количество жидкости, принимаемой женщиной (не более 1,5–2 л в сутки). При первых же признаках отека легких введение ритодрина прекращают и назначают диуретики. Как и все адреномиметики, ритодрина гидрохлорид может вызывать тахикардию (практически у всех больных), нарушения ритма сердца (экстрасистолия и др.), боли в груди и ишемию миокарда (по данным ЭКГ), а также тремор, тошноту, рвоту, транзиторную гипергликемию и гиперинсулинемию. Выраженность тахикардии зависит от дозы препарата, с ее уменьшением тахикардия исчезает. Необходимо, чтобы частота сердечных сокращений в минуту не превышала 140. При применении ритодрина гидрохлорида возможно развитие лейкопении (при длительном внутривенном введении), гипокалиемии, нарушение функции печени (повышение активности аминотрансфераз), а также аллергические реакции.

САЛЬБУПАРТ (*Salbutart*)

Действующее вещество — β_2 -адреномиметик сальбутамол, обладающий и бронхоспазмолитическим свойством. Сальбутарт применяют при угрозе преждевременных родов, а также после операций на беременной матке. По показаниям, противопоказаниям и побочным эффектам сходен с партусистеном (фенотерол).

ГИНИПРАЛ (*Gynipral*)

Действующее вещество — β_2 -адреномиметик гексопреналин. Применяют в качестве токолитика при угрозе преждевременных родов, острой внутриутробной гипоксии плода, при дискоординированной родовой деятельности, для угнетения сокращений матки перед кесаревым сечением, а также перед операцией поворота плода при его поперечном положении. Особенно показан препарат для торможения преждевременных схваток при наличии сглаженной шейки матки.

Препарат **противопоказан** при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях печени и почек, закрытоугольной глаукоме, тяжелых маточных кровотечениях, преждевременной отслойке плаценты, эндометрите. Препарат малоэффективен, если разрыв оболочек произошел, а зев матки раскрыт более чем на 2–3 см.

Поскольку гинипрал может вызвать отеки (диурез уменьшается), при его применении необходимо ограничить прием жидкости и потребление соли, объем растворов, вводимых в виде инфузий, не должен превышать 1,5 л.

Галакторея чаще всего бывает обусловлена гиперпролактинемией — чрезмерным синтезом и высвобождением пролактина (лютеотропного гормона).

Пролактин синтезируется в передней доле гипофиза клетками пролактофорами (пролакто-тропоцитами), представляет собой простой белок с одиночной пептидной цепью и состоит из 198 аминокислот. Число пролактофоров в нормальном гипофизе составляет 10–25 % общего числа клеток, но возрастает до 70 % при беременности. Во время беременности концентрация пролактина в крови возрастает примерно в 20–40 раз. Вне беременности концентрация пролактина в крови женщин равна 5–10 нг/мл, при беременности она возрастает до 200 нг/мл. В амниотической жидкости концентрация пролактина превышает такую в крови, что, видимо, обусловлено синтезом пролактина, а возможно, и других лактогенных субстанций в плаценте. В частности, в плаценте вырабатывается плацентарный лактогенный гормон человека, как и пролактин, по действию сходный с гормоном роста, или соматотропным гормоном (*Chorionic somatomammotropin*), концентрация которого в крови возрастает при увеличении срока беременности. Плацентарный лактогенный гормон стимулирует увеличение молочных желез

и, возможно, принимает участие в процессах роста и развития плода.

Пролактин — лактогенный гормон, ответственный за секрецию молока молочными железами. Поскольку соматотропный гормон (гормон роста) гипофиза также обладает лактогенным свойством, долгое время полагали, что отдельного от гормона роста лактогенного гормона не существует. Однако позже было установлено, что главным лактогенным гормоном человека является пролактин.

Функция молочной железы контролируется многими гормонами (гормоны надпочечника, щитовидной железы, яичника, окситоцин и др.), однако пролактин выполняет ключевую роль: его концентрация в крови в течение беременности возрастает, что сопровождается увеличением молочных желез и подготовкой их к лактации в послеродовом периоде. Во время беременности, несмотря на то что концентрация пролактина в крови прогрессивно увеличивается, его действию противостоят высокие концентрации в крови эстрогенов и прогестинов. После родов содержание половых гормонов в крови уменьшается значительно, действие пролактина усиливается. Заслуживает внимания тот факт, что после родов возросшая в течение беременности концентрация пролактина в крови уменьшается, однако она повышается при каждом кормлении ребенка грудью: у кормящих матерей секреция пролактина, так же как и окситоцина, возрастает в течение 30 мин в 10–100 раз при сосании или механическом раздражении сосков.

Секреция пролактина имеет циркадный ритм: наибольшая ее интенсивность выявляется во время ночного сна (через 2–3 ч после засыпания). Через несколько месяцев после родов (4–6 мес.) базальная и стимулируемая секреция пролактина постепенно уменьшается.

Пролактин стимулирует пролиферацию и дифференциацию эпителия, альвеол и протоков молочных желез, под его влиянием индуцируется синтез РНК и протеинов молока, а также ферментов, необходимых для синтеза лактозы. По способности стимулировать синтез белка в молочной железе пролактин сходен с соматотропным гормоном. Кроме того, он поддерживает функцию желтого тела и в то же время обладает антигонадотропным действием (уменьшая выработку и выделение ФСГ гипофизом). Поэтому в период кормления грудью вероятность зачатия является низкой.

Секреция пролактина регулируется двумя противоположно действующими гормонами — пролактинингибирующим и пролактин-стимулирующим факторами гипоталамуса, в т. ч. и механизмом обратной связи. Самым сильным пролактинингибирующим действием обладает дофамин, тогда как эстрогены стимулируют синтез и высвобождение пролактина в кровь, что, возможно, обусловлено блокадой секреции дофамина.

С маммотропным действием пролактина связывают канцерогенез молочных желез. Так, в экспериментах на крысах и мышах установлено, что канцерогенное действие эстрогенов в отсутствие пролактина не проявляется. Однако пролактин без эстрогенов и прогестинов может вызывать развитие экспериментальных опухолей молочной железы, причем препараты, стимулирующие синтез пролактина (резерпин, галоперидол), повышают риск развития опухолей, а ингибирующие синтез пролактина (алкалоиды спорыньи и их аналоги) — уменьшают. Вместе с тем эти данные о влиянии пролактина на развитие рака молочной железы чрезвычайно противоречивы. Однако нет никаких сомнений, что некоторые новообразования сами продуцируют пролактин. Как правило, это опухоли гипофиза. Эктопический синтез пролактина в

опухолях, находящихся вне гипофиза, встречается редко.

Патологическое увеличение концентрации пролактина в крови у небеременных женщин, или возникающее после завершения периода кормления грудью, или не связанное с предшествующими родами, сопровождается продолжительной секрецией молока молочными железами — галактореей.

Галакторея, как правило, является следствием гиперпролактинемии. Степень гиперпролактинемии может быть различной, как и ее причины. Чаще всего гиперпролактинемия сопровождается гипогонадизмом и/или галактореей и аменореей или бесплодием из-за укорочения лютеиновой фазы, а иногда проявляется остеопорозом из-за дефицита эстрогенов.

Гиперпролактинемия — наиболее частая причина галактореи у женщин, которые не находятся в послеродовом периоде, причем, как правило, она сопровождается аменореей. Причины гиперпролактинемии и обусловленной ею галактореи весьма многочисленны, однако наиболее частыми из них являются продуцирующие пролактин опухоли (аденомы) гипофиза (пролактиномы) и поражения гипоталамуса. Так, галакторея с олиго- или аменореей при синдроме Киари—Фроммеля обусловлена поражением гипоталамуса, при послеродовых синдромах Форбса—Олбрайта, Аргонса—дель Кастильо или Нельсона — обусловлены синтезом пролактина аденомой гипофиза.

Вместе с тем гиперпролактинемия и вызванная ею галакторея, сочетающаяся с аменореей, могут быть следствием и других заболеваний. Так, она выявляется при акромегалии, синдроме Иценко—Кушинга, поликистозных яичниках, а также при хронической почечной недостаточности (уменьшен клиренс пролактина), циррозе

печени (механизм гиперпролактинемии неясен), при уменьшении синтеза или высвобождения дофамина (при поражениях гипоталамуса), который ингибирует секрецию пролактина, а также при состояниях, сопровождающихся уменьшением ингибирующей активности дофамина (дефицит эстрогенов, первичный гипотиреоз). В некоторых случаях галакторея в сочетании с аменореей наблюдается в условиях нормопролактинемии, что, видимо, обусловлено повышенной биологической активностью эндогенного пролактина или повышенной чувствительностью пролактиновых рецепторов.

Галакторея иногда выявляется и у новорожденных младенцев («ведьмино молоко»), что является проявлением действия пролактина матери и довольно быстро проходит самостоятельно.

Особого внимания заслуживает гиперпролактинемия или повышение активности пролактина, вызываемые лекарственными средствами (табл. 16).

Многие из этих лекарств увеличивают секрецию пролактина из-за своего антагонизма по отношению к дофамину. Так, дофаминергическими антагонистами являются метоклопрамид, тиоксантены, многие антипсихотические средства из производных фенотиазина и бутирофенона — хлорпромазин, галоперидол. Кроме того, они могут угнетать синтез пролактина (резерпин и другие алкалоиды раувольфии, α -метилдофа, алкалоиды спорыньи и их синтетические аналоги).

Таблица 16

Изменение секреции и активности пролактина под влиянием лекарств и других факторов

Повышение секреции и/или активности пролактина	Снижение секреции и/или активности пролактина
Антипсихотические средства: производные фенотиазина (хлорпромазин или аминазин), производные бутирофенона (галоперидол), производные тioxантена (хлорпротиксен)	Дофамин Леводопа (L-DOPA) Прогестерон Апоморфин
Метоклопрамид	Агонисты м-холинорецепторов
Резерпин и другие алкалоиды раувольфии	Алкалоиды спорыньи и их дериваты (бромокриптин, метизергид, перголид)
α -Метилдофа (альдомет)	Налоксон
Морфин и другие опиаты	Акт сосания при кормлении ребенка грудью
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.)	
Диазепам (седуксен, реланиум)	
Оральные контрацептивы	
Гистамин	
Эстрогены	
Стресс	
Сон	
Гипогликемия	
Физическая нагрузка	

БРОМОКРИПТИН (*Bromocriptine mesylate; Parlodel*)

Является полусинтетическим производным алкалоида спорыньи — эргокриптина, проявляет выраженное агонистическое действие на постсинаптические дофаминовые (D_2) рецепторы.

Бромокриптин (2-бromo- α -эргокриптин) — дериват лизергиновой кислоты, прототип так называемых эрголинов. Наличие атома брома в молекуле бромокриптина в значительной степени обеспечивает его действие на D_2 -рецепторы. Специфически стимулируя дофаминовые рецепторы в системе гипофиз-гипоталамус, бромокриптин подавляет секрецию пролактина гипофизом.

Как известно, дофаминергические нейроны в тубероинфундибулярном процессе регулируют секрецию пролактина передней долей гипофиза путем активации ПИФ, который, не исключено, является дофамином. Дофамин вовлечен также в процессы регуляции функции полосатого тела, и его дефицит сопровождается нарушениями двигательной активности, в частности, при паркинсонизме. В связи с этим можно объяснить, почему бромокриптин, как и некоторые другие дериваты алкалоидов спорыньи, благодаря своей дофаминергической активности оказывают положительное терапевтическое действие при паркинсонизме и имитируют нейроэндокринные эффекты дофамина на секрецию пролактина и гормона роста (например, при акромегалии).

Эффекты бромокриптина клинически проявляются, прежде всего, выраженным снижением уровня пролактина в крови у пациентов, у которых имеется либо физиологическое, либо патологическое (при гиперпролактинемии) повышение его концентрации. Ингибирование секреции пролактина бромокриптином не сопровождается изменением продукции других гормонов передней доли гипофиза, за исключением соматотропного гормона.

В подавляющем большинстве случаев (более 60–65%, а по некоторым данным — 75%) при синдроме галактореи-аменореи бромокриптин полностью или почти полностью угнетает галакторею и восстанавливает менструальный цикл. Последний восстанавливается раньше, чем прекращается галакторея (примерно через 6–8 нед., иногда через 8 мес. после начала лечения, у некоторых больных — через несколько дней).

Галакторея устраняется бромокриптином в течение более продолжительного периода лечения: как правило (более 70% случаев) для этого необходимо 8–12 мес. Эффективность терапии

зависит от причины, вызвавшей галакторею, и от степени предшествовавшей стимуляции лактации. В тех случаях, когда бромокриптин назначают сразу после родов для предотвращения физиологической лактации, его действие проявляется в течение 2–3 нед. лечения.

Заслуживает внимания тот факт, что угнетающее влияние бромокриптина при повышенном уровне гормона роста в крови у больных акромегалией проявляется быстро и отличается интенсивностью; также быстро действует бромокриптин и при паркинсонизме. В последнем случае препарат непосредственно стимулирует дофаминовые рецепторы в полосатом теле, восполняя этим имеющийся при паркинсонизме дефицит дофамина. У больных паркинсонизмом, резистентным к леводопе или карбидопе (терапевтическое действие этих лекарств проявляется только после их конверсии в дофамин в *substantia nigra*), бромокриптин также малоэффективен. Вместе с тем комбинированное применение бромокриптина и леводопы при паркинсонизме позволяет достичь лучших результатов (взаимное потенцирование) при меньших дозах обоих лекарств, уменьшая тем самым риск развития побочных эффектов.

Бромокриптин, кроме того, уменьшает акинезию, вызванную резерпином и нейролептиками, а также угнетает стимулированные метилэргометрином сокращения матки.

Фармакокинетика. Бромокриптин после приема внутрь всасывается в кровь быстро, но не полностью — всего 28% введенной дозы. Максимальная концентрация бромокриптина в плазме крови после его введения внутрь выявляется через 1–3 ч; $T_{1/2}$ в плазме крови — 3 ч. Примерно 90% связывается с альбуминами. В организме полностью метаболизируется, и не исключено, что его метаболиты имеют определенную активность, они выводятся из организма желчью, только 5,5% их количе-

ства выводится мочой. Практически вся введенная доза бромокриптина в виде метаболитов выводится из организма в течение 120 ч. Дозирование препарата определяется главным образом характером и степенью тяжести болезни (табл. 17).

Таблица 17

Применение бромокриптина (препарат выпускается в таблетках по 2,5 мг, в капсулах по 5 и 10 мг; принимается внутрь во время еды)

Показания	Доза
Дисменорея и женское бесплодие	2,5–3,75 мг в сутки; при необходимости дозу можно увеличить в 2 раза. Лечение продолжается до нормализации менструального цикла и/или наступления овуляции
Пролактинома, в т. ч. сопровождающаяся синдромом аменореи/галактореи	2,5–3,75 мг в сутки; в зависимости от клинического эффекта (понижение концентрации пролактина в плазме крови) дозу можно постепенно увеличить
Акромегалия	2,5–3,75 мг в сутки; иногда суточная доза может быть увеличена до 10–20 мг
Угнетение лактации	5 мг в сутки в течение 14 дней. Лечение необходимо начинать по возможности скорее, но не ранее чем через 4 ч после родов или аборта
Предупреждение нагрубания молочных желез в послеродовом периоде	2,5 мг в сутки
Начинающийся мастит в послеродовом периоде	5 мг в сутки

Показания к назначению бромокриптина

1. Дисфункция, обусловленная гиперпролактинемией:
 - аменорея с галактореей — гиперпролактиновая аменорея;
 - бесплодие, гипогонадизм;
 - пролактинсекретирующая микро- и макроаденома гипофиза.

Пролактинсекретирующая аденома гипофиза может быть основой эндокринопатий, проявляющихся синдромом галактореи/аменореи, бесплодием или гипогонадизмом. Бромокриптин и у

мужчин, и у женщин способен уменьшить размеры опухоли гипофиза (особенно при макроаденоме), что иногда используется перед аденэктомией.

2. Предупреждение или угнетение физиологической лактации:

- после родов, если имеются противопоказания к кормлению грудью (тяжелое состояние матери, преждевременные роды) или в случае гибели новорожденного;
- после родов при отказе матери от кормления ребенка грудью;
- после аборта;
- для предупреждения нагрубания молочных желез, застоя в них молока, лактационного мастита, масталгии.

После прекращения введения бромокриптина у 18–40% женщин секреция молока восстанавливается, застой и боли в молочных железах, если они были до лечения, возобновляются, но бывают менее выраженными.

3. **Акромегалия.** Бромокриптин назначают часто в сочетании с лучевой терапией или хирургическим вмешательством; в терапевтических дозах уменьшает повышенный уровень гормона роста в крови на 50%, но не доводит его до нормальных величин.

4. **Паркинсонизм.** Бромокриптин применяют в качестве дополнения к леводопе (можно сочетать и с ингибиторами декарбоксилазы), особенно при плохой переносимости леводопы, что позволяет уменьшить дозы этих лекарств и предотвратить их побочные эффекты (например, дискинезию).

Побочные эффекты. Многие побочные эффекты бромокриптина обусловлены тем, что он возбуждает дофаминовые рецепторы не только в ЦНС, но и в органах сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др. Первичные побочные эффекты: тошнота, рвота, снижение ар-

териального давления, постуральная гипотензия (феномен «первой дозы» проявляется кардиоваскулярным коллапсом), запор, диарея, повышенная чувствительность к холоду и побледнение пальцев рук и ног вследствие вазоспазма, особенно при охлаждении, набухание слизистой оболочки носа, анорексия, бессонница, галлюцинации (зрительные и слуховые), психозы, боли в животе, нарушения памяти, судороги.

Каждое назначение бромокриптина при галакторее/аменорее или вообще при гиперпролактинемии требует тщательного обследования больной. Следует обсудить этот вопрос с нейрохирургом, поскольку эти явления часто обусловлены опухолью гипофиза. В тех случаях, если пролактинсекретирующая аденома растет быстро и сдавливает зрительный нерв, решение вопроса о дальнейшем лечении должен принять нейрохирург.

Особое внимание необходимо уделять женщинам, у которых после родов выявляется низкое артериальное давление, т.к. бромокриптин может еще более его снизить (иногда он может вызвать гипертензию).

При применении бромокриптина возможны судороги и даже развитие эпилептического статуса, описаны случаи инсульта (предвестники — сильная головная боль, визуальные нарушения) и инфаркта миокарда. До сих пор неясно, способствует ли бромокриптин развитию инсульта или инфаркта миокарда в послеродовом периоде, поскольку число наблюдений небольшое и не исключено простое совпадение. Тем не менее бромокриптин в послеродовом периоде для угнетения физиологической лактации не следует назначать без серьезных показаний и ранее чем через 4 ч после родов, а также при гестозе и больным с пониженным или повышенным артериальным давлением.

Противопоказания: гипотензия, состояния после недавно перенесенного инфаркта

миокарда, аритмия, спастическое состояние периферических сосудов, психозы, болезни желудочно-кишечного тракта. Бромокриптин обладает седативным свойством, поэтому с осторожностью должен назначаться водителям, операторам машин, пилотам. Нельзя применять бромокриптин в первые 3 мес. беременности.

Бромокриптин не следует комбинировать с ОК, ингибиторами МАО, препаратами с седативным действием. При приеме бромокриптина недопустимо употребление алкоголя и назначение других алкалоидов спорыньи.

ЛИЗУРИД (*Lisuride*)

Синонимы: *Lysenyl* и др.

Лизурид, применяемый в виде лизурида гидрогенмалеината, является производным алкалоидов спорыньи, обладающим антисеротониновым и дофаминомиметическим действием. Уменьшает секрецию пролактина и гормона роста, в связи с чем применяется, как и бромокриптин, для ингибирования лактации, в т. ч. и обусловленной патологической гиперпролактинемией, а также при акромегалии, мигрени, паркинсонизме. Для угнетения лактации назначают по 1 табл. (200 мкг — таблетки форте) 3 раза в сутки с 8-часовым интервалом в течение 1–3 нед.; при пролактиноме суточная доза может быть увеличена до 4 мг.

Список литературы

1. *Авакян О.М.* Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. — М., 1988.
2. Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. *В.И. Кулакова*. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005.
3. *Богданова Е.А.* Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000.
4. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология. — М.: МИА, 2000.
5. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология. Кн. 1. — Ереван: Айастан, 1990.
6. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология. Кн. 2. — Ереван: Айастан, 1992.
7. *Бороян Р.Г.* Простагландины и сердце. — Ереван: Айастан, 1985.
8. *Бороян Р.Г.* Простагландины: взгляд на будущее. — М., 1983.
9. *Ворона И.Г., Бергман А.С.* Гормональный гомеостаз у больных неспецифическим сальпингоофоритом. — Рига, 1990.
10. *Вотчал Б.Е.* Очерки клинической фармакологии. — М., 1963.
11. *Глуховец Б.И., Хмельницкий О.К.* Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб., 1994.
12. *Дуда В.И.* и др. Гинекология: Учеб. пособие. — Минск: Интерпрессервис, 2002.
13. *Дуда В.И.* и др. Физиологическое акушерство: Учеб. пособие. — Минск: Вышэйш. шк., 2000.
14. *Дуда И.В.* и др. Клиническая гинекология. В 2 томах. — М.: Высш. шк., 1999.
15. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. *В.Н. Прилепской*. 2-е изд. — М.: МЕДпресс, 2000.
16. *Зорин А.В.* Предупреждение беременности, или 99 советов по контрацепции. — СПб.: Продолжение жизни, 2002.
17. *Кожолина В. Ф.* Детская гинекология: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2001.

18. Кулаков В. И., Овсянникова Т. В. Проблемы и перспективы лечения в бесплодном браке // Акуш. и гинекол. — 1997. — № 3. С. 5–9.
19. Манухин И. Б. и др. Заболевания наружных половых органов у женщин: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2002.
20. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2 томах. — М., 2003.
21. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. — Новосибирск, 1997.
22. Обливанова Л. Н. Современные контрацептивные средства. — М., СПб.: Диля, 2002.
23. Пересада О. А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза: Учеб. пособие. — Минск: Белорусская наука, 2001.
24. Практическая гинекология (Клинические лекции) / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.
25. Пшеничникова Т. Я. Бесплодие в браке. — М.: Медицина, 1991.
26. Руководство по фармакотерапии для врачей и фармацевтов / Под ред. Э. С. Габриеляна, Р. Г. Боряна. — Ереван: Гитутюн НАН РА, 2001.
27. Серов В. Н., Терешин А. Т., Жаров Е. В., Макацария А. Д. Основы женской сексологии. — М.: АВО, 1998.
28. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2000.
29. Справочник синонимов лекарственных средств (с приложением «Готовые комбинированные лекарственные средства») / Под ред. Р. Г. Боряна. — Ереван: Ван, 1991.
30. Фанченко Н. Д. Возрастная эндокринология репродуктивной системы женщины: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1988.
31. Харкевич Д. А. Фармакология. — М., 1996.
32. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии. — Киев, 1980.
33. Besser G. M. et al. Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromergocryptine. Br Med J 3:669, 1972.
34. Boyd A. E. et al. Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Diagnosis and therapy. Ann Intern Med 87:165, 1977.
35. Cambridge Reviews in Human Reproduction. — Cambridge University Press, 1994.
36. Cancer and Steroid Hormone Study, CDC and NICHD. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 257:796, 1987.
37. Cancer and Steroid Hormone Study, CDC and NICHD. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. N Engl J Med 315:405, 1986.
38. Cancer and Steroid Hormone Study, CDC and NICHD. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. N Engl J Med 316:650, 1987.
39. Carter J. N. et al. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med 299:847, 1978.

40. *Chesley L. C.* Hypertensive Disorders in Pregnancy. — New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
41. *Chesley L. C., Anitto J. E.* Pregnancy in the patient with hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 53:372, 1947.
42. *Christiansen C.* Effects of drospirenone/estrogen combinations on bone metabolism. *Climacteric* 8 (Suppl. 3):35–41, 2005.
43. *Comp P. C., Zacur H. A.* Contraceptive choices in women with coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 168:1990, 1993.
44. *Curtis M. G., Overbolt S., Hopkins M. P.* Glass' Office Gynecology. 6th ed. — Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2005.
45. *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI. Vol. I).* — Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 1996.
46. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology.* 3rd ed. — St. Louis: Mosby-Year Book, 1992.
47. *Drugs and Pregnancy.* — New York: Elsevier, 1992.
48. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 4th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
49. *Edmondson H. A., Henderson B., Benton B.* Liver cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 294:470, 1976.
50. *Foidart J.-M.* Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric* 8 (Suppl. 3):28–34, 2005.
51. *Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E. P., Fritzemaier K. H.* The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 54:243–51, 1996.
52. *Gates W., Stone K. M.* Family planning, sexually transmitted diseases, and contraceptives choice: A literature update. *Fam Plann Perspect* 24:75, 1992.
53. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics / A. Goodman Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman (eds).* 7th ed. — New York: Macmillan Publ., 1985.
54. *Greenspan S. L. et al.* Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Int Med* 104:777, 1986.
55. *Grimes D. A.* Whither the intrauterine device? *Clin Obstet Gynecol* 32:369, 1989.
56. *Handbook of Medicine of the Fetus and Mother.* — Philadelphia: Lippincott, 1995.
57. *Harlap S., Kost K., Forrest J. D.* Preventing Pregnancy, Protecting Health: A New Look at Birth Control Choices in the United States. — New York: The Alan Guttmacher Institute, 1991.
58. *Hatcher R. A. et al.* Contraceptive Technology. 16th ed. — New York: Irvington, 1994.
59. *Herbst A. L., Berek J. S.* Impact of contraception on gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 168:1980, 1993.
60. *Hooten T. M. et al.* Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 265:64, 1991.

61. *Horsky J., Presl J.* Ovarian Function and its disorders. *Develop Obstet Gynecol* 3:423, 1981.
62. *Huisjes H.J., Hadder-Algra M., Touwen B. C.L.* Is clonidine a behavioral teratogen in the human? *Early Hum Dev* 14:43, 1986.
63. *Hulley S., Grady D., Bush T. et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280:605–13, 1998.
64. *Inman W.H. et al.* Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 2:203, 1970.
65. *Katzung B.G.* Basic and clinical pharmacology. – Lange Med. Publ., 1984.
66. *Kaunitz A.M.* Injectable contraceptives. *Clin Obstet Gynecol* 32:356, 1989.
67. *Kay C.R., Hannaford P.C.* Breast cancer and the pill: A further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study. *Br J Cancer* 58:675, 1988.
68. *Klibanski A. et al.* Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 303:1511, 1980.
69. *Koppelman C.S. et al.* Hyperprolactinemia, amenorrhea, and galactorrhea. *Ann Intern Med* 100:115, 1984.
70. *Kubnz W., Blode H., Zimmermann H.* Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: *Handbook of experimental pharmacology / M. Oetter, E. Schillinger* (eds.). Vol. 135/II. Estrogens and antiestrogens. – Berlin: Springer-Verlag, 1999. — P. 261–322.
71. *Lee N.C. et al.* Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease revisited: New results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 72:1, 1988.
72. *Lee R., Dillon M.P., Bashler E.* Barrier contraceptives and toxic shock syndrome (letter to the editor). *Lancet* 2:21, 1982.
73. *Lobo R.A.* The rationale for low-dose hormonal therapy. *Endocrine* 24:217–21, 2004.
74. *Lufkin E.G. et al.* Combined testing of anterior pituitary gland with insulin, thyrotropin-releasing hormone, and luteinizing hormone-releasing hormone. *Am J Med* 75:471, 1983.
75. *MacGregor G.A., He F.J.* Importance of controlling blood pressure. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 3): 13–8.
76. *Mattson R.H., Rebar R.W.* Contraceptive methods for women with neurologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 168:2027, 1993.
77. *McGregor J.A., Hammill H.A.* Contraception and sexually transmitted diseases: Interactions and opportunities. *Am J Obstet Gynecol* 168:2033, 1993.
78. *McNicol A.M.* Pituitary adenomas. *Histopathology* 11:995, 1987.
79. *Melmed S.* Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966, 1990.

80. *Mestman J.H., Schmidt-Sarosi C.* Diabetes mellitus and fertility control: Contraception management issues. *Am J Obstet Gynecol* 168:2012, 1993.
81. *Miller D.R. et al.* Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: New findings. *Am J Epidemiol* 129:269, 1989.
82. *Molitch M.E., Russell E.J.* The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 112:925, 1990.
83. *Molitch M.E.* Management of prolactinomas. *Ann Rev Med* 40:225, 1989.
84. *Neuberger J. et al.* Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 292:1355, 1986.
85. *Nichols D.A. et al.* Comparison of magnetic resonance imaging and compute tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 22:380, 1988.
86. *Obstetrics and Gynecology / Ed. by Beck.* — Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997.
87. *O'Connell Y. et al.* Beta-lipotropin-stimulated adrenal steroid production. *Steroids* 61:332, 1996.
88. *Oelkers W.* Drospirenone, a progestogen with antiminerlocortical properties: a short review. *Mol Endocrin Cell Endocrinol* 217:255–61, 2004.
89. *Oelkers W.H.K.* Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 8 (Suppl. 3):19–27, 2005.
90. *Oelkers W.K., Foidart J.M., Dombrovicz N. et al.* Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenon, on the rennin-aldosterone systems, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1816–21, 1995.
91. *Oelkers W.K., Schoneshofer M., Blumel A.* Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone systems in man. *J Clin Endocrinol Metab* 39:882–90, 1974.
92. *Oelkers W.K.* Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 61:166–71, 1996.
93. *Oldfield E.H. et al.* Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897.
94. *Osathanondh R.* Conception control. In: *Kistner's Gynecology / K.J. Ryan, R. Berkowitz, R.L. Barbieri (eds.)*. — Chicago: Year Book, 1990.
95. *Oseko F. et al.* Effects of chronic bromocriptine-induced hypoprolactinemia on plasma testosterone responses to human chorionic gonadotropin stimulation in normal men. *Fertil Steril* 55:355, 1991.
96. *Ostrov S.G. et al.* Hemorrhage within pituitary adenomas: How often associated with pituitary apoplexy syndrome? *AJR* 153:153, 1989.
97. *Porter J.B. et al.* Oral contraceptives and nonfatal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 66:1, 1985.

98. *Porter J.B., Hershel J., Walker A.M.* Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 70:29, 1987.
99. Prolactinomas: Bromocriptine rules O.K.? *Lancet* 1:430, 1982.
100. *Queenen J.T. et al.* (eds.). Natural family planning: Current knowledge and new strategies for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 165:1977, 1991.
101. *Ramcharan S. et al.* The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A prospective study of the side effects of oral contraceptives. *J Reprod Med* 25:360, 1980.
102. *Resenbaum P., Schmidt W., Helmerhorst F.M. et al.* Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 5:16–24, 2000.
103. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptive Study: Incidence of arterial disease among oral contraceptive users. *J R Coll Gen Pract* 33:75, 1983.
104. *Rubig A.* Drospirenone: a new cardiovascularactive progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 6 (Suppl. 3):49–54, 2003.
105. *Rubin P.C.* Beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 305:1323, 1981.
106. *Sakamoto Y. et al.* Normal and abnormal pituitary glands: Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology* 178:441, 1991.
107. *Schlesselman J.J.* Cancer of the breast and reproductive tract in relation to the use of oral contraceptives. *Contraception* 40:1, 1989.
108. *Serri O. et al.* Long term treatment with CV 205 in patients with prolactin secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 71:682, 1990.
109. *Serri O. et al.* Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomectomy in women with prolactinemia. *N Engl J Med* 309:280, 1983.
110. *Shoupe D., Haseltine F. P.* Contraception. — New York: Springer-Verlag, 1993.
111. *Sissam D.A. et al.* The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 48:67, 1987.
112. *Sitruk-Ware R.* Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric* 8 (Suppl. 3):4–12, 2005.
113. *Sivin I.* International experience with Norplant and Norplant-2 contraceptives. *Stud Fam Plann* 19:81, 1988.
114. *Snyder P.J.* Gonadotroph cell pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:755, 1987.
115. *Spark R.F. et al.* Galactorrhea-amenorrhea syndromes: Etiology and treatment. *Ann Intern Med* 84:532, 1976.
116. *Spark R.F. et al.* Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 2:129, 1982.
117. *Spark R.F. et al.* Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersecretion: Requiem for pituitary surgery? *JAMA* 247:311, 1982.

118. *Speroff L., Darney P.D.* A Clinical Guide for Contraception. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
119. *Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.* Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 4th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
120. *Spitz I.M. et al.* The prolactin response to thyrotropin releasing hormone differentiates isolated gonadotropin deficiency from delayed puberty. *N Engl J Med* 308:575, 1983.
121. *Stadel B.V. et al.* Oral contraceptives and premenopausal breast cancer in nulliparous women. *Contraception* 38:287, 1988.
122. *Sullivan J.M., Lobo R.A.* Considerations for contraception in women with cardiovascular disorders. *Am J Obstet Gynecol* 168:2006, 1993.
123. *The infertile couple / R.J. Pepperel, B. Hadson, C. Wood (eds).* — London, New York, 1980.
124. *Thomas D.B.* Oral contraceptives and breast cancer: Review of the epidemiologic literature. *Contraception* 43:597, 1991.
125. *Thorner M.O. et al.* The anterior pituitary. In: Williams Textbook of Endocrinology / J.D. Wilson, D.W. Foster (eds). — Philadelphia: Saunders, 1992. — P. 221.
126. *Tindall G.T., Barrow L.B.* Prolactinomas. In: Neurosurgery / R.W. Wilkins, S.S. Rengachary (eds). — New York: McGraw-Hill, 1985. — P. 852.
127. *Trussell J. et al.* Comparative contraceptive efficacy of the female condom and other barrier methods. *Fam Plann Perspect* 26:66, 1994.
128. *Tucker H.St.G. et al.* Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Follow-up of 45 patients after pituitary tumor removal. *Ann Intern Med* 94:302, 1981.
129. *Tucker H.St.G. et al.* Persistent defect in regulation of prolactin secretion following successful pituitary tumor removal in women with galactorrhea-amenorrhea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 51:968, 1980.
130. *Uterus: Cambridge Review.* In: Human Reproduction. Chard Tim / *Grudzinski J., Gedes (eds).*
131. *Van Schaardenburg D. et al.* Bromocriptine therapy for nonfunctioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 30:475, 1989.
132. *Vance M.L., Harris A.G.* Long-term treatment of 189 acromegalic patients with somatostatin analog octreotide. *Arch Intern Med* 151:1573, 1991.
133. *Vessey M. et al.* A long-term follow-up study of women using different methods of contraception: An interim report. *J Biosoc Sci* 8:373, 1976.
134. *Vessey M.P., Lawless M., Yeates D.* Oral contraceptives and stroke: Findings in a large prospective study. *BMJ* 289:630, 1984.
135. *Wass J.A.H. et al.* Reduction of pituitary tumor size in patients with prolactinomas and acromegaly treated with bromocriptine with or without radiotherapy. *Lancet* 2:66, 1979.
136. *Wingo P.A. et al.* Age-specific differences in the relationship between oral contraceptives and breast cancer. *Obstet Gynecol* 78:161, 1991.

137. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: A multinational study. *Lancet* 338:834, 1991.
138. Writing Group for Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–33, 2002.
139. Year Book of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health / Lee P. (ed.). — Shulman: Elsevier, 2005.
140. *Ylikorkala O.* Drospirenone, a progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 8 (Suppl. 3):1–3, 2005.

akusher-lib.ru