



**РАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И
НЕОНАТОЛОГИИ**

2-е ИЗДАНИЕ
исправленное и дополненное

ТОМ 2

ГИНЕКОЛОГИЯ





РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

Том 2 ГИНЕКОЛОГИЯ

Редакционный совет серии

Ю.Б. Белоусов, председатель

А.А. Баранов

Г.М. Барер

Ю.Н. Беленков

Б.С. Брискин

А.А. Бунятян

А.Л. Верткин

Н.Н. Володин

А.И. Вялков

Б.Р. Гельфанд

Е.И. Гусев

И.И. Дедов

И.Н. Денисов

Е.А. Егоров

В.Т. Ивашкин

Н.И. Ильина

А.А. Кубанова

В.И. Кулаков

Т.В. Латышева

М.В. Леонова

М.Р. Личиницер

Н.А. Лопаткин

Л.В. Лусс

С.Н. Мосолов

Н.А. Мухин

Е.Л. Насонов

В.А. Насонова

В.И. Покровский

В.С. Савельев

Г.А. Самсыгина

В.Н. Серов

Г.И. Сторожаков

Р.М. Хаитов

Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

Ю.Л. Шевченко

В.П. Яковлев

С.В. Яковлев

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

2-е изд., испр. и доп.

Под общей редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих

Том 2

ГИНЕКОЛОГИЯ

Издано при поддержке Российского общества акушеров-гинекологов



Москва
Издательство «Литтерра»
2010

Оглавление

| | |
|------------------------------------|----|
| Обращение к читателям..... | 11 |
| Авторский коллектив..... | 12 |
| Издательская группа..... | 17 |
| Как пользоваться руководством..... | 18 |
| Список условных обозначений..... | 22 |
| Список сокращений..... | 23 |
| Предисловие..... | 31 |

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ..... 33

| | |
|---|----|
| Глава 1. Эстрогены. <i>Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, Р.Р. Ниязов</i> | 34 |
| Глава 2. Гестагены. <i>И.Л. Асецкая</i> | 39 |
| Глава 3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. <i>Н.М. Подзолкова, Д.Е. Колода, Ю.А. Колода, Р.Р. Ниязов</i> | 50 |
| Глава 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. <i>Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, Р.Р. Ниязов</i> | 54 |
| Глава 5. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона. <i>Р.Р. Ниязов</i> | 58 |
| Глава 6. Гонадотропины. <i>Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, Р.Р. Ниязов</i> | 61 |
| Глава 7. Антигонадотропные средства. <i>Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, Р.Р. Ниязов</i> | 65 |
| Глава 8. Агонисты дофаминовых рецепторов. <i>Д.Е. Колода, Е.Р. Рубцова</i> | 68 |
| Глава 9. Бисфосфонаты. <i>Д.Е. Колода, Е.Р. Рубцова</i> | 73 |
| Глава 10. Противогрибковые средства <i>Е.Р. Рубцова</i> | 78 |
| Глава 11. Антибиотики и синтетические антимикробные средства <i>Е.Р. Рубцова</i> | 91 |

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 125

| | |
|--|-----|
| Глава 12. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек. <i>Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова</i> | 126 |
| Глава 13. Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек. <i>Е.В. Уварова, О.И. Немченко</i> | 136 |
| Глава 14. Вторичная аменорея у девочек. <i>Е.В. Уварова, И.С. Долженко</i> | 142 |
| Глава 15. Гипоталамическая дисфункция пубертатного периода. <i>Е.В. Уварова, И.С. Долженко</i> | 151 |
| Глава 16. Дисменорея у подростков. <i>Е.В. Уварова, И.Г. Гайнова</i> | 156 |
| Глава 17. Задержка полового развития. <i>Е.В. Уварова, И.А. Киселева, И.П. Белоконь</i> | 163 |
| Задержка полового развития центрального происхождения..... | 164 |
| Задержка полового развития яичникового происхождения..... | 170 |
| Глава 18. Маточные кровотечения в пубертатном периоде. <i>Е.В. Уварова, Н.М. Веселова</i> | 176 |
| Глава 19. Преждевременное половое развитие. <i>Е.В. Уварова, И.П. Белоконь</i> | 185 |
| Глава 20. Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков. <i>Е.В. Уварова, Ю.П. Григоренко</i> | 193 |
| Глава 21. Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде. <i>Е.В. Уварова, И.А. Киселева</i> | 199 |
| Глава 22. Генитальный эндометриоз у подростков. <i>Е.В. Уварова, И.А. Киселева</i> | 203 |
| Глава 23. Вторичная аменорея. <i>В.Н. Серов</i> | 209 |

| | |
|---|------------|
| Маточная форма вторичной аменореи | 210 |
| Синдром резистентных яичников | 212 |
| Синдром истощения яичников | 215 |
| Аменорея на фоне потери массы тела | 218 |
| Опухоли гипофиза | 220 |
| Синдром «пустого» турецкого седла | 222 |
| Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана) | 224 |
| Глава 24. Гиперплазия эндометрия. Г.Е. Чернуха | 226 |
| Глава 25. Гиперпролактинемия. Л.А. Марченко | 232 |
| Глава 26. Климактерический период и менопауза. В.П. Сметник | 238 |
| Глава 27. Меноррагии. Г.Е. Чернуха | 254 |
| Глава 28. Полип эндометрия. Л.Б. Бутарева | 260 |
| Глава 29. Остеопороз в постменопаузе. В.П. Сметник, С.В. Юренева | 266 |
| Глава 30. Синдром предменструального напряжения. В.Е. Балан | 276 |
| Глава 31. Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела. | |
| <i>И.Г. Шестакова, В.Н. Коновалова</i> | <i>283</i> |
| Глава 32. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде. | |
| <i>В.П. Сметник, В.Е. Балан</i> | <i>289</i> |
| Глава 33. Гинекологические заболевания | 300 |
| Бактериальный вагиноз. <i>В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова</i> | <i>301</i> |
| Вульвагинальный кандидоз. <i>В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова</i> | <i>313</i> |
| Генитальный герпес. <i>В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова,</i> | |
| <i>Ф.С. Ревазова</i> | <i>326</i> |
| Папилломавирусная инфекция половых органов. | |
| <i>В.Н. Прилепская, С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева</i> | <i>331</i> |
| Урогенитальная микоплазменная инфекция. <i>В.Н., Прилепская</i> | |
| <i>И.Ю. Фофанова</i> | <i>339</i> |
| Урогенитальный хламидиоз. <i>В.Н. Прилепская, О.В. Быковская,</i> | |
| <i>Е.Р. Довлетханова</i> | <i>345</i> |
| Урогенитальный трихомоноз. <i>В.Н. Прилепская,</i> | |
| <i>Е.А. Межевитинова</i> | <i>351</i> |
| Экзо- и эндоцервициты. <i>В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова</i> | <i>357</i> |
| Эндометриоз шейки матки. <i>В.Н. Прилепская, А.В. Тагиева</i> | <i>367</i> |
| Воспалительные заболевания органов малого таза. <i>А.П. Никонов,</i> | |
| <i>О.Р. Асцатурова</i> | <i>372</i> |
| Глава 34. Онкогинекологические заболевания. Л.В. Агамян, А.В. Козаченко, | |
| <i>В.П. Козаченко</i> | <i>377</i> |
| Рак наружных половых органов (вульвы) | 379 |
| Рак влагалища | 385 |
| Рак шейки матки | 390 |
| Рак тела матки. | 397 |
| Саркомы матки | 402 |
| Рак яичников | 407 |
| Неэпителиальные опухоли яичников | |
| (стромальные и герминогенные) | 420 |
| Рак маточной трубы | 423 |
| Трофобластическая болезнь | 427 |
| Глава 35. Бесплодие | 434 |
| Бесплодие, обусловленное ановуляцией. <i>Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян</i> | <i>435</i> |

| | |
|---|-----|
| Гонадотропная недостаточность | 436 |
| Синдром поликистозных яичников | 442 |
| Яичниковая недостаточность | 448 |
| Трубно-перитонеальное бесплодие. <i>Л.В. Дубницкая</i> | 452 |
| Системный подход при коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. <i>Р.Г. Гатаулина, Е.В. Кулакова, М.А. Кочиева, А.С. Ежова, А.Ю. Шиляев, Н.В. Александрова</i> | 457 |
| Синдром гиперстимуляции яичников. <i>И.Е. Корнеева</i> | 466 |
| Глава 36. Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста. | |
| <i>Н.Н. Стеняева</i> | 474 |
| КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ | 489 |
| Современные методы контрацепции. <i>В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Н.М. Назарова, Е.В. Уварова, В.В. Яглов, Т.Н. Бебнева, Е.В. Цаллагова, П.Р. Абакарова, Л.Л. Бостанджян</i> | 490 |
| Комбинированные пероральные контрацептивы | 491 |
| Чистые прогестагены | 498 |
| Гормональные рилизинг-системы | 502 |
| Инъекционная контрацепция | 504 |
| Экстренная контрацепция | 506 |
| Внутриматочная контрацепция | 509 |
| Спермициды | 516 |
| РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ | 519 |
| <i>Азитрокс</i> | 521 |
| <i>Азитромицин</i> | 521 |
| <i>Азоксимера бромид (Полиоксидоний)</i> | 523 |
| <i>Альбумин человека</i> | 523 |
| <i>Амикацин</i> | 524 |
| <i>Аминокaproновая кислота</i> | 525 |
| <i>Аминометилбензойная кислота</i> | 525 |
| <i>Амоксициллин</i> | 526 |
| <i>Амоксициллин + Клавулановая кислота</i> | 526 |
| <i>Ампициллин</i> | 527 |
| <i>Ампициллин + Оксациллин</i> | 528 |
| <i>Ампициллин + Сульбактам</i> | 529 |
| <i>Анжелик</i> | 530 |
| <i>Апротинин</i> | 531 |
| <i>Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин</i> | 531 |
| <i>Ацетазоламид</i> | 531 |
| <i>Ацикловир</i> | 532 |
| <i>Белара®</i> | 534 |
| <i>Бензидамин</i> | 535 |
| <i>Бензилпенициллин</i> | 535 |
| <i>Блеомицин</i> | 536 |
| <i>Бромокриптин</i> | 537 |
| <i>Бусерелин</i> | 538 |
| <i>Бутконазол</i> | 539 |

| | |
|------------------------------------|-----|
| <i>Вагинорм-С®</i> | 541 |
| <i>Валацикловир</i> | 541 |
| <i>Винбластин</i> | 542 |
| <i>Винкристин</i> | 542 |
| <i>Винпоцетин</i> | 544 |
| <i>Ганиреликс</i> | 546 |
| <i>Гардасил®</i> | 546 |
| <i>Гексикон® Д</i> | 547 |
| <i>Гексикон®</i> | 548 |
| <i>Гентамицин</i> | 548 |
| <i>Гестринон</i> | 550 |
| <i>Гинекохель</i> | 550 |
| <i>Гозерелин</i> | 550 |
| <i>Гопантеновая кислота</i> | 551 |
| <i>Гормель СН</i> | 551 |
| <i>Дакарбазин</i> | 552 |
| <i>Депантол®</i> | 552 |
| <i>Диазепам</i> | 553 |
| <i>Дигрогестерон</i> | 555 |
| <i>Диклофенак</i> | 555 |
| <i>Доксициклин</i> | 557 |
| <i>Доксорубицин</i> | 558 |
| <i>Дюфастон®</i> | 559 |
| <i>Изоконазол</i> | 560 |
| <i>Изопринозин®</i> | 560 |
| <i>Имипенем + Циластатин</i> | 561 |
| <i>Индометацин</i> | 562 |
| <i>Итраконазол</i> | 563 |
| <i>Каберголин</i> | 565 |
| <i>Кальция карбонат</i> | 565 |
| <i>Кальция пантотенат</i> | 566 |
| <i>Кальция хлорид</i> | 566 |
| <i>Карбенициллин</i> | 567 |
| <i>Кетоконазол</i> | 568 |
| <i>Кетопрофен</i> | 568 |
| <i>Климадинон®</i> | 569 |
| <i>Клиндамицин</i> | 570 |
| <i>Кломифен</i> | 571 |
| <i>Клонидин</i> | 572 |
| <i>Клотримазол</i> | 572 |
| <i>Колекальциферол</i> | 574 |
| <i>Левокарнитин</i> | 574 |
| <i>Левоноргестрел</i> | 574 |
| <i>Левофлоксацин</i> | 575 |
| <i>Лейпрорелин</i> | 576 |
| <i>ЛивиаЛ®</i> | 577 |
| <i>Линэстренол</i> | 578 |
| <i>Линкомицин</i> | 578 |
| <i>Ломефлоксацин</i> | 579 |
| <i>Магния сульфат</i> | 580 |

| | |
|---|-----|
| <i>Макмирор Комплекс</i> | 581 |
| <i>Мастодинон®</i> | 582 |
| <i>Мегестрол</i> | 582 |
| <i>Медроксипрогестерон</i> | 583 |
| <i>Менадиона натрия бисульфит</i> | 584 |
| <i>Менотропины</i> | 585 |
| <i>Меропенем</i> | 586 |
| <i>Месна</i> | 586 |
| <i>Метронидазол</i> | 587 |
| <i>Миконазол</i> | 589 |
| <i>Микофлюкан®</i> | 589 |
| <i>Мифепристон</i> | 591 |
| <i>Налидиксовая кислота</i> | 593 |
| <i>Напроксен</i> | 593 |
| <i>Натамицин</i> | 594 |
| <i>Нео-Пенотран® Форте</i> | 594 |
| <i>Нимесулид</i> | 595 |
| <i>Нистатин</i> | 595 |
| <i>Нитрофурантоин</i> | 596 |
| <i>НоваРинг®</i> | 596 |
| <i>Овариум композитум</i> | 597 |
| <i>Оксацillin</i> | 597 |
| <i>Оксолиновая кислота</i> | 597 |
| <i>Орнидазол</i> | 598 |
| <i>Офлоксацин</i> | 598 |
| <i>Панкреатин + Папаин + Рутозид + Бромелаин + Трипсин + Липаза + Амилаза + Химотрипсин</i> | 600 |
| <i>Парацетамол</i> | 600 |
| <i>Пефлоксацин</i> | 601 |
| <i>Пиперациллин + Тазобактам</i> | 602 |
| <i>Пиридоксин</i> | 603 |
| <i>Прогестерон</i> | 604 |
| <i>Рокситромицин</i> | 607 |
| <i>Сагенил®</i> | 608 |
| <i>Сафоцид</i> | 608 |
| <i>Сертаконазол</i> | 609 |
| <i>Сорбифер Дурулес</i> | 609 |
| <i>Спирамицин</i> | 610 |
| <i>Тамоксифен</i> | 611 |
| <i>Тинидазол</i> | 612 |
| <i>Транексамовая кислота</i> | 612 |
| <i>Траумель С</i> | 613 |
| <i>Трипторелин</i> | 613 |
| <i>Фемостон®</i> | 615 |
| <i>Флуконазол</i> | 616 |
| <i>Флуоксетин</i> | 616 |
| <i>Флюкостат®</i> | 617 |
| <i>Фолиевая кислота</i> | 618 |
| <i>Фуросемид</i> | 618 |
| <i>Хинаголид</i> | 620 |

| | |
|---|-----|
| Хлоргексидин | 620 |
| Цетрореликс | 622 |
| Цефазолин | 622 |
| Цефепим | 623 |
| Цефиксим | 624 |
| Цефоперазон | 625 |
| Цефотаксим | 626 |
| Цефтазидим | 628 |
| Цефтриаксон | 629 |
| Цефуроксим | 630 |
| Циклодинон® | 631 |
| Циклопирокс | 632 |
| Циклофосфамид | 632 |
| Ципротерон | 634 |
| Ципрофлоксацин | 634 |
| Чарозетта® | 638 |
| Эконазол | 639 |
| Эргокальциферол | 639 |
| Эритромицин | 640 |
| Эстрадиол | 642 |
| Эстрадиол + Левоноргестрел | 646 |
| Эстрадиол + Мегроксипрогестерон | 647 |
| Эстрадиол + Норгестрел | 648 |
| Эстрадиол + Норэтистерон | 648 |
| Эстрадиол + Ципротерон | 649 |
| Эстриол | 649 |
| Этамзилат | 651 |
| Этинилэстрадиол | 652 |
| Этинилэстрадиол + Гестоген | 654 |
| Этинилэстрадиол + Дезогестрел | 654 |
| Этинилэстрадиол + Диеногест | 655 |
| Этинилэстрадиол + Дроспиренон | 656 |
| Этинилэстрадиол + Левоноргестрел | 656 |
| Этинилэстрадиол + Норгестимат | 657 |
| Этинилэстрадиол + Хлормадинон | 658 |
| Этинилэстрадиол + Ципротерон | 659 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 661 |
| Физические факторы в акушерстве и гинекологии. | |
| М.М. Евсева, М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова, Е.С. Силантьева | 662 |
| УКАЗАТЕЛИ | 685 |
| Указатель лекарственных средств | 686 |
| Указатель таблиц | 725 |
| Указатель рисунков | 726 |
| Указатель реферативных обзоров | 726 |

Уважаемые читатели!

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут, и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства www.litterra.ru в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

Издательство «Литтерра»

Авторский коллектив

Общая редакция

Серов Владимир Николаевич, академик РАМН, д.м.н., профессор

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАМН, д.м.н., профессор

Координаторы проекта

Баранов Игорь Иванович, д.м.н.

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор

Авторы:

АБАКАРОВА Патимат Рапиевна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, науч-
ный сотрудник

АДАМЯН Лейла Владимировна
академик РАМН, д.м.н., профессор

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, зам. директора по научной работе;
2-е гинекологическое отделение, руководитель

АЛЕКСАНДРОВА Наталья Владимировна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 1-е гинекологическое отделение,
докторант

АСЕЦКАЯ Ирина Львовна
к.м.н., доцент

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, лечебный
факультет, кафедра клинической фармако-
логии, доцент

АСЦАТУРОВА Ольга Роальдовна
к.м.н.

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова
Росздрава, 2-е акушерское отделение, кли-
ника акушерства и гинекологии, врач

БАЙРАМОВА Гюльдана Рауфовна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, науч-
ный сотрудник

БАЛАН Вера Ефимовна
д.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение,
ведущий научный сотрудник

БАРАНОВ Игорь Иванович
д.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, научное организационно-
методическое отделение, заведующий

БЕБНЕВА Тамара Николаевна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение,
научный сотрудник

БЕЛОКОНЬ Ирина Петровна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
научный сотрудник

БОСТАНДЖЯН Лана Лаврентьевна
к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение,
научный сотрудник

- БУТАРЕВА Лариса Борисовна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение,
врач акушер-гинеколог
- БЫКОВСКАЯ Оксана Валерьевна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, инновационное отделение малоин-
вазивных технологий, научный сотрудник
- ВЕСЕЛОВА Наталия Михайловна**
д.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
врач акушер-гинеколог
- ГАЙНОВА Ирина Геннадьевна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
врач акушер-гинеколог
- ГАТАУЛИНА Рушания Газизовна**
д.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 1-е гинекологическое отделение,
врач акушер-гинеколог
- ГРИГОРЕНКО Юлия Петровна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
научный сотрудник
- ДОВЛЕТХАНОВА Эльмира
Робертовна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, науч-
ный сотрудник
- ДОЛЖЕНКО Ирина Сергеевна**
д.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
старший научный сотрудник
- ДУБНИЦКАЯ Людмила
Витальевна, к.м.н.**
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 1-е гинекологическое отделение, врач
- ДУРИНЯН Эвелина Рубеновна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 1-е гинекологическое отделение,
старший научный сотрудник
- ЕВСЕЕВА Марина Михайловна,**
д.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, гинекологическое отделение восста-
новительного лечения, научный сотрудник
- ЕЖОВА Лариса Сергеевна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, отделение патоморфологии, стар-
ший научный сотрудник
- ИПАТОВА Марина Владимировна,**
к.м.н.
ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий», гинекологическое
отделение восстановительного лечения,
заведующий по клинике
- КИСЕЛЕВА Ирина Анатольевна**
к.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение,
врач акушер-гинеколог
- КОЗАЧЕНКО Андрей Владимирович**
д.м.н.
ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 2-е гинекологическое отделение,
старший научный сотрудник

| | |
|--|---|
| КОЗАЧЕНКО Владимир Павлович д.м.н., профессор | ФГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник-консультант |
| КОЛОДА Дмитрий Евгеньевич | Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника эндокринологии, врач-эндокринолог |
| КОЛОДА Юлия Алексеевна | Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог |
| КОНОВАЛОВА Виктория Николаевна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение, научный сотрудник |
| КОРНЕЕВА Ирина Евгеньевна д.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции, ведущий научный сотрудник |
| КОЧИЕВА Марина Леонидовна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, организационно-аналитический отдел, руководитель |
| КУЛАКОВА Елена Владимировна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, отделение патоморфологии, научный сотрудник |
| ЛАТЫШОВА Нейлля Хусаиновна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение, научный сотрудник |
| МАЛАНОВА Татьяна Борисовна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, гинекологическое отделение восстановительного лечения, врач |
| МАРЧЕНКО Лариса Андреевна д.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник |
| МЕЖЕВИТИНОВА Елена Анатольевна д.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, старший научный сотрудник |
| НАЗАРЕНКО Татьяна Алексеевна д.м.н., профессор | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 1-е гинекологическое отделение, руководитель |
| НАЗАРОВА Нисо Мирзоевна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, старший научный сотрудник |
| НЕМЧЕНКО Ольга Ивановна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение, старший научный сотрудник |

НИКОНОВ Андрей Павлович
д.м.н., профессор

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова
Росздрава, 2-е акушерское отделение, кли-
ника акушерства и гинекологии, руководи-
тель отделения

НИЯЗОВ Равиль Рашидович

ФГУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Росздравнадзора, центр управления
документооборотом и унификации
данных, сектор ведения типовых клинико-
фармакологических статей отдела
унификации и обработки данных, главный
специалист

**ПОДЗОЛКОВА Наталья
Михайловна**

д.м.н., профессор

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава,
педиатрический факультет, кафедра
акушерства и гинекологии, заведующий

ПРИЛЕПСКАЯ Вера Николаевна

д.м.н., профессор

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, заместитель директора по научной
работе; поликлиническое отделение, руково-
дитель

РЕВАЗОВА Фатима Сослановна

к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, науч-
ный сотрудник

РОГОВСКАЯ Светлана Ивановна

д.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, стар-
ший научный сотрудник

РУБЦОВА Екатерина Романовна

к.м.н.

СЕРОВ Владимир Николаевич

Академик РАМН, д.м.н., профессор

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов; ФГУ НЦ АГиП
им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, гинекологи-
ческое отделение восстановительного лече-
ния, руководитель

СИЛАНТЬЕВА Елена Сергеевна,

д.м.н.

ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий», гинекологическое отде-
ление восстановительного лечения, старший
научный сотрудник

СМЕТНИК Вера Петровна

д.м.н., профессор

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение,
руководитель

СТЕНЯЕВА Наталья Николаевна

к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, терапевтическое отделение, врач-
психотерапевт

ТАГИЕВА Айгюнь Васифовна

к.м.н.

ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ
и СР РФ, поликлиническое отделение, науч-
ный сотрудник

| | |
|--|---|
| УВАРОВА Елена Витальевна д.м.н., профессор | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 3-е гинекологическое отделение, руководитель |
| ФОФАНОВА Ирина Юрьевна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог |
| ЦАЛЛАГОВА Елена Владимировна к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, научный сотрудник |
| ЧЕРНУХА Галина Евгеньевна д.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник |
| ШЕСТАКОВА Ирина Геннадьевна к.м.н. | ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Институт усовершенствования врачей, Кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья, ассистент |
| ШИЛЯЕВ Алексей Юрьевич к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог |
| ЮРЕНЕВА Светлана Владимировна д.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, 4-е гинекологическое отделение, ведущий научный сотрудник |
| ЯГЛОВ Владимир Викторович к.м.н. | ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ и СР РФ, поликлиническое отделение, врач акушер-гинеколог |

Издательская группа



Бакулин В.А.

Сучкова О. В.

Селиверстова Е.В.

Будюкина Л.В.

Карева Е.И.

Коледова К.А.

Макеева Е.И.

Фомина Д.А.

Бугрова М.А.

Егоров Ю.В.

Кадакин А.А.

Драницын С.А.

Истомина В.Э.

Князев С.А.

Рубцова Е.Р.

Симоновская Х.Ю.

Исполнительный директор

Выпускающий редактор

Корректор

Корректор

Корректор

Корректор

Корректор

Корректор

Оператор компьютерной верстки

Дизайнер

Руководитель отдела рекламы

Научный редактор

Научный редактор

Научный редактор

Научный редактор

Научный редактор

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика

основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии аллергических заболеваний.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология

Классы ЛС описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия и фармакологические эффекты;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- переносимость и побочные эффекты;
- противопоказания;
- предостережения;
- взаимодействие.

Раздел II. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология;
- классификация;
- этиология и патогенез;
- клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования;

- дифференциальный диагноз;
- клинические рекомендации;
- оценка эффективности лечения;
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз.

Раздел III. Описания лекарственных средств

Описания упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Приложения

Сводная информация по особенностям применения ЛС у различных групп пациентов:

- новорожденных и детей;
- беременных и кормящих;
- пациентов с заболеваниями почек, печени;
- пожилых.

А также показано взаимодействие ЛС и пищи.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены **Указатели описаний ЛС**, содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;

- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС. Также указываются раздел и глава, в которых упоминается данное ЛС.

Указатели таблиц и рисунков

Содержат перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

Указатель рекламных материалов

Содержит материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту, с указанием страниц.

Схемы лечения

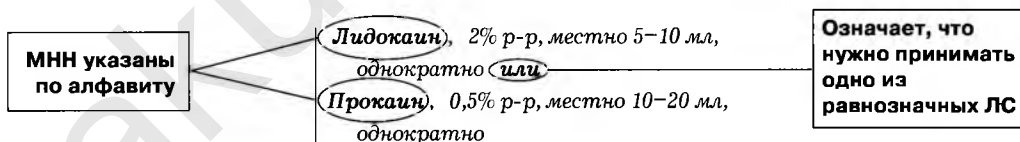
В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и

продолжительность приема, путь введения.

Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает «необходимое сочетание ЛС»;
- знак «±» внутри схемы обозначает «возможное сочетание ЛС»;
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а слово «или» в конце каждой схемы означает, что **схемы равнозначны** и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 суток и т.д.).

Однокомпонентная схема лечения



Двухкомпонентная схема лечения

Необходимое
сочетание ЛС

+

Метилэргометрин, 0,02% р-р, в/в 2 мл,
однократно

Окситоцин в/в капельно 5 ЕД в 500 мл 0,9%
р-ра натрия хлорида, однократно **или**

Динопрост (ПГ F2 α) в/в капельно 5 мг в 500
мл 0,9% р-ра натрия хлорида или 5% р-ра
декстрозы.

Означает, что
нужно принимать
одно из
равнозначных ЛС

Многокомпонентная схема лечения

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го
по 25-й день менструального цикла (при
дисменорее на фоне внутреннего
эндометриоза) или с 16-го по 25-й день
менструального цикла (при
недостаточности лютеиновой фазы, в т.
ч. и на фоне идиопатической
гиперпролактинемии), 6–9 мес **или**

Микронизированный прогестерон
перорально 200 мг/сут, 6–9 мес (при
выраженных нарушениях функции
ЖКТ, некомпенсированной дискинезии
желчевыводящих путей)

Означает, что
нужно принимать
одно из
равнозначных ЛС

Необходимое
сочетание ЛС

+

+

+

Аскорбиновая кислота внутрь 1 г/сут с
16-го по 3-й день последующего
менструального цикла, 2–3 мес

Витамин Е внутрь 400 мг/сут с 16-го по
3-й день последующего менструального
цикла, 2–3 мес

**Магния лактат/пиридоксина
гидрохлорид** внутрь 1–2 табл. 3 р/сут,
2–3 мес с 1–2-месячными перерывами
(3–4 курса в год)

Возможное
сочетание ЛС

±

Винпоцетин внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3–4 мес,
с 2-месячными перерывами между
курсами (2 курса в год)

Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных

научных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D).

A Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания.

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies).

B Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies).

D Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports).

Список условных обозначений

- * — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- ** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
- *** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ



Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства



Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Список сокращений

| | | |
|---------------------------|---|--|
| ALK | — | Anaplastic Lymphoma Kinase |
| PAS-реакция | — | метод выявления углеводов и дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью реактива Шиффа |
| BE | — | base excess (мера метаболического алкалоза) |
| C_{\max} | — | максимальная концентрация |
| CD4/CD8 | — | иммунорегуляторный индекс |
| D ₂ -рецепторы | — | дофаминергические рецепторы |
| FiO ₂ | — | фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси |
| FTA-ABS-тест | — | флюоресцирующий тест адсорбции трепонемных антител |
| Hb | — | гемоглобин |
| HbA _{1c} | — | гликозилированный гемоглобин |
| HBsAg | — | поверхностный антиген вируса гепатита В |
| HELLP-синдром | — | H (hemolysis), EL (elevated liver enzymes), LP (low platelet count) |
| HLA-система | — | система гистосовместимости |
| ма константа | — | максимальная амплитуда (показатель, характеризующий свойства сгустка крови) |
| MHA-TP-тест | — | микрореагглютинационный тест адсорбции трепонемных антител |
| MTHFR | — | метилентетрагидрофолатредуктаза |
| O ₂ | — | кислород |
| PaO ₂ | — | напряжение кислорода в артериальной крови |
| PaCO ₂ | — | напряжение углекислого газа в артериальной крови |
| PIP | — | максимальное давление на вдохе |
| Ph-негативные | — | с отсутствием филадельфийской хромосомы |
| REAL классификация | — | Revised European American classification of Lymphoid neoplasms |
| r + k | — | время коагуляции (период от начала рекальцификации крови или плазмы до образования первых прочных нитей фибрина) |
| SatO ₂ | — | насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом |
| T ₃ | — | трийодтиронин |
| T ₄ | — | тироксин |
| cT ₃ | — | свободный трийодтиронин |
| cT ₄ | — | свободный тироксин |
| VIN | — | интраэпителиальная неоплазия вульвы |
| AB | — | атрофия влагалища |

| | | |
|--------------|---|--|
| АВР | — | активированное время рекальцификации |
| АГ | — | артериальная гипертония |
| АГС | — | аденогенитальный синдром |
| АД | — | артериальное давление |
| АДФ | — | аденозиндифосфат |
| АК | — | аминокислоты |
| АКТГ | — | адренокортикотропный гормон |
| АлАТ | — | аланинаминотрансфераза |
| β 2-АМ | — | β 2-адреномиметики |
| АП | — | артериальный проток |
| АПФ | — | ангиотензинпревращающий фермент |
| АПЭ | — | аденоматозный полип эндометрия |
| β 2-АР | — | β 2-адренорецепторы |
| АС | — | алкалоиды спорыньи |
| АсАТ | — | аспартатаминотрансфераза |
| АТ | — | антибактериальная терапия |
| АТ-АТ | — | антитромбоцитарные антитела |
| АТФ | — | аденозинтрифосфат |
| АФП | — | α -фетопротеин |
| АЧТВ | — | активированное частичное тромбопластиновое время |
| БА | — | бронхиальная астма |
| БВ | — | бактериальный вагиноз |
| БЛД | — | бронхолегочная дисплазия |
| ВА | — | вторичная аменорея |
| ВГ | — | врожденный гипотиреоз |
| ВГВ | — | вирус гепатита В |
| ВГС | — | вирус гепатита С |
| ВДКН | — | врожденная дисфункция коры надпочечников |
| ВЖК | — | внутрижелудочковое кровоизлияние |
| ВЗОМТ | — | воспалительные заболевания органов малого таза |
| ВИЧ | — | вирус иммунодефицита человека |
| ВМС | — | внутриматочное средство/спираль |
| ВОЗ | — | Всемирная организация здравоохранения |
| ВП | — | внебольничная пневмония |
| ВПГ | — | вирус простого герпеса |
| ВПС | — | врожденный порок сердца |
| ВПЧ | — | вирус папилломы человека |
| ВХБ | — | внутрипеченочный холестаз беременных |
| ВЧК | — | внутричерепное кровоизлияние |
| ВЧОВ | — | высокочастотная осцилляционная вентиляция |
| ВЭБ | — | вирус Эпштейна—Барр |

| | | |
|-------------|---|--|
| ГАМК | — | γ-аминомасляная кислота |
| ГАМП | — | гиперактивный мочевой пузырь |
| ГБН | — | геморрагическая болезнь новорожденных |
| ГВЗ | — | гнойно-воспалительные заболевания |
| ГГ | — | генитальный герпес |
| ГКС | — | глюкокортикоидные средства |
| ГнРГ | — | гонадотропин-рилизинг-гормон |
| α-ГОДГ | — | α-глутаминоксиدهидрогеназа |
| ГП | — | гиперпролактинемия |
| ГСД | — | гестационный сахарный диабет |
| ГСПГ | — | глобулин, связывающий половые гормоны |
| ГСПП | — | гипоталамический синдром пубертатного периода |
| ГТГ | — | гестационный транзиторный гипертиреоз |
| γ-ГТГ | — | γ-глутамилтранспептидаза |
| ГЭ | — | гиперплазия эндометрия |
| ДВС-синдром | — | синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания |
| ДЖ | — | дефицит железа |
| ДМК | — | дисфункциональные маточные кровотечения |
| ДМП | — | депо медроксипрогестерона |
| ДН | — | дыхательная недостаточность |
| ДНК | — | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДТЗ | — | диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова) |
| ДЦП | — | детский церебральный паралич |
| ДЭА-С | — | дегидроэпиандростерона сульфат |
| ЕД | — | единицы действия |
| ЕМ | — | единица Монтевидео |
| ЖДА | — | железодефицитная анемия |
| ЖКТ | — | желудочно-кишечный тракт |
| ЗВУР | — | задержка внутриутробного развития |
| ЗГТ | — | заместительная гормональная терапия |
| ЗППП | — | заболевания, передающиеся половым путем |
| ЗПР | — | задержка полового развития |
| ИАЖ | — | индекс амниотической жидкости |
| ИБС | — | ишемическая болезнь сердца |
| ИВЛ | — | искусственная вентиляция легких |
| ИЗСД | — | инсулинозависимый сахарный диабет |
| ИМФ | — | идиопатический миелофиброз |
| ИН | — | ишемическая нефропатия |
| ИП | — | истинная полицитемия |
| ИПТП | — | идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура |

| | | |
|--|---|---|
| ИСВ | — | индекс состояния влагалища |
| ИТП | — | индекс тромбодинамического потенциала |
| ИФА | — | иммуноферментный анализ |
| ИФН- α | — | рекомбинантный интерферон-альфа |
| ИФО | — | инозитолфосфат-олигосахариды |
| КЖТ | — | киста желтого тела |
| КОЕ | — | колониеобразующая единица |
| КОС | — | кисотно-основное состояние |
| КПК | — | комбинированные пероральные контрацептивы |
| КС | — | климактерический синдром |
| КТ | — | компьютерная томография |
| КТГ | — | кардиотокография |
| КФК | — | креатинфосфокиназа |
| ЛГ | — | лютеинизирующий гормон |
| ЛДГ | — | лактатдегидрогеназа |
| Лимфома MALT-типа (low grade MALT- lymphoma) | — | лимфома типа низкой степени злокачественности |
| ЛП | — | люмбальная пункция |
| ЛПВП | — | липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | — | липопротеиды низкой плотности |
| ЛПОНП | — | липопротеиды очень низкой плотности |
| ЛС | — | лекарственное средство (средства) |
| ЛУ | — | лимфатический узел (узлы) |
| ЛЦР | — | лигазная цепная реакция |
| МАО | — | моноаминоксидаза |
| МК | — | мозговой кровоток |
| МКБ | — | международная классификация болезней |
| МКПП | — | маточное кровотечение в пубертатном периоде |
| МПА | — | медроксипрогестерон ацетат |
| МПКТ | — | минеральная плотность костной ткани |
| МРТ | — | магнитно-резонансная томография |
| МТ | — | масса тела |
| МТИ | — | медиастинально-торакальный индекс |
| НГН | — | нарушенная гликемия натощак |
| НМ | — | недержание мочи |
| НМГ | — | низкомолекулярный гепарин |
| НПВС | — | нестероидные противовоспалительные средства |
| 19-НС | — | 19-норстероиды |
| НСГ | — | нейросонография |
| НСТ | — | нестрессовый тест |
| НТ | — | насыщение трансферрина |

| | | |
|------------|---|---|
| НТГ | — | нарушенная толерантность к глюкозе |
| 19-НТ | — | 19-нортестостерон |
| НХЛ | — | неходжкинские лимфомы |
| НЭК | — | некротизирующий энтероколит |
| ОАП | — | открытый артериальный проток |
| ОВГ | — | острый вирусный гепатит |
| ОЖДПБ | — | острая жировая дистрофия печени беременных |
| ОЖСС | — | общая железосвязывающая способность сыворотки |
| ОНН | — | острая надпочечниковая недостаточность |
| 17-ОП | — | 17-оксипрогестерон |
| ОПГ-гестоз | — | гестоз с отеками, протеинурией и артериальной гипертонией |
| ОПН | — | острая почечная недостаточность |
| ОПП | — | остеопороз в постменопаузе |
| ОПСС | — | общее периферическое сопротивление сосудов |
| ОРВИ | — | острые респираторные вирусные инфекции |
| ОФВ1 | — | объем форсированного выдоха за 1-ю секунду |
| ОЦК | — | объем циркулирующей крови |
| ПАМГ | — | плацентарный 1-микроглобулин |
| ПВИ | — | папилломавирусная инфекция |
| ПГ | — | простагландин |
| ПДГ | — | пируватдегидрогеназа |
| ПДФ | — | продукты деградации фибрина |
| ПЗ | — | пузырный занос |
| ПИ | — | протромбиновый индекс |
| ПИФ | — | реакция иммунофлуоресценции |
| ПМ | — | послеродовой мастит |
| ПМС | — | предменструальный синдром |
| ПН | — | плацентарная недостаточность |
| ПОН | — | полиорганная недостаточность |
| ПОНРП | — | преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты |
| ПП | — | предлежание плаценты |
| ППР | — | преждевременное половое развитие |
| ПРПО | — | преждевременный разрыв плодных оболочек |
| ПСВ | — | пиковая скорость выдоха |
| ПСП | — | показатель страдания плода |
| ПТ | — | послеродовой тиреоидит |
| ПЦР | — | полимеразная цепная реакция |
| ПЭ | — | полип (-ы) эндометрия |
| РА | — | реакция агглютинации |
| РДС | — | респираторный дистресс-синдром |

| | | |
|--------|---|--|
| РИТ | — | реакция иммобилизации бледных трепонем |
| РКМФ | — | растворимые комплексы мономеров фибрина |
| РМЖ | — | рак молочной железы |
| РНГА | — | реакция непрямой гемагглютинации |
| РНК | — | рибонуклеиновая кислота |
| РПГА | — | реакция пассивной гемагглютинации |
| РСК | — | реакция связывания комплемента |
| РЭ | — | рак эндометрия |
| РЭА | — | раковый эмбриональный антиген |
| РЭПО | — | рекомбинантный эритропоэтин |
| СА-125 | — | высокомолекулярный мембранный антиген |
| САД | — | систолическое артериальное давление |
| СГТФГ | — | синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза |
| СГЯ | — | синдром гиперстимуляции яичников |
| СД | — | сахарный диабет |
| СИЯ | — | синдром истощения яичников |
| СМЖ | — | спинномозговая жидкость |
| СМЭР | — | селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов |
| СН | — | сердечная недостаточность |
| СО | — | стандартное отклонение |
| СОЭ | — | скорость оседания эритроцитов |
| СПИД | — | синдром приобретенного иммунодефицита |
| СПКЯ | — | синдром поликистозных яичников |
| СРО | — | свободно-радикальное окисление |
| СРЯ | — | синдром резистентных яичников |
| ССВР | — | синдром системной воспалительной реакции |
| СПШ | — | септический шок |
| ТВ | — | трофобластическая болезнь |
| ТБГ | — | трофобластический β -глобулин |
| ТГ | — | триглицериды |
| ТГВ | — | тромбоз глубоких вен |
| ТПО | — | тиреоидная пероксидаза |
| ТСГ | — | тироксинсвязывающий глобулин |
| ТТГ | — | тиреотропный гормон |
| ТЭЛА | — | тромбоземболия легочных артерий |
| УГМ | — | урогенитальный микоплазмоз |
| УГР | — | урогенитальные расстройства |
| УЗИ | — | ультразвуковое исследование |
| УК | — | урогенитальный кандидоз |
| УКЗ | — | узловой коллоидный зоб |
| УТ | — | урогенитальный трихомоноз |

| | | |
|-------|---|---|
| УХ | — | урогенитальный хламидиоз |
| ФА | — | фенилаланин |
| ФЖЕЛ | — | форсированная жизненная емкость легких |
| ФКГ | — | фонокардиография |
| ФКУ | — | фенилкетонурия |
| ФКЯ | — | фолликулярная киста яичника |
| ФП | — | фибрилляция предсердий |
| α-ФП | — | α-фетопротеин |
| ФСГ | — | фолликулостимулирующий гормон |
| ХГЧ | — | хорионический гонадотропин человека |
| В-ХГ | — | β-субъединица хорионического гонадотропина |
| ХЛНН | — | хроническая легочная недостаточность недоношенных |
| ХМПЗ | — | хронические миелопролиферативные заболевания |
| ХПН | — | хроническая почечная недостаточность |
| ХС | — | холестерин |
| ЦИК | — | циркулирующие иммунные комплексы |
| ЦИН | — | цервикальная интраэпителиальная неоплазия |
| ЦМВ | — | цитомегаловирус |
| ЦМВИ | — | цитомегаловирусная инфекция |
| ЦНС | — | центральная нервная система |
| ЦСЖ | — | цереброспинальная жидкость |
| ЧД | — | частота дыхания |
| ч-МГ | — | человеческий менопаузальный гонадотропин |
| ЧСС | — | частота сердечных сокращений |
| ч-ХГ | — | человеческий хорионический гонадотропин |
| ШБК | — | шейка бедренной кости |
| ЩЖ | — | щитовидная железа |
| ЩФ | — | щелочная фосфатаза |
| ЭК | — | экстренная контрацепция |
| ЭКГ | — | электрокардиограмма, электрокардиография |
| ЭКО | — | экстракорпоральное оплодотворение |
| ЭТ | — | эссенциальная тромбоцитемия |
| ЭхоКГ | — | эхокардиография |
| ЭхоЭГ | — | эхоэнцефалография |
| ЭШМ | — | эндометриоз шейки матки |
| ЭЭГ | — | электроэнцефалография |
| в/в | — | внутривенно (-ый) |
| в/м | — | внутримышечно (-ый) |
| капс. | — | капсула |
| м.ц. | — | менструальный цикл |
| мг | — | миллиграмм |

| | | |
|------------|---|----------------------|
| мес | — | месяц |
| мин | — | минута |
| мкг | — | микрограмм |
| мл | — | миллилитр |
| мм | — | миллиметр |
| нед | — | неделя |
| п/к | — | подкожно (-ый) |
| пор. | — | порошок |
| р/сут | — | раз в сутки |
| р-р | — | раствор |
| р-р д/ин. | — | раствор для инъекций |
| р-р д/инф. | — | раствор для инфузий |
| рт. ст. | — | ртутного столба |
| сек | — | секунда |
| ст. л. | — | столовая ложка |
| сут | — | сутки |
| т.к. | — | так как |
| табл. | — | таблица, таблетка |
| фл. | — | флакон |
| ч | — | час |
| ч.л. | — | чайная ложка |

Предисловие

Уважаемые коллеги, подготовлено второе издание руководства — Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.

Со времени первого издания прошло более 4-х лет. Книга заслуженно пользовалась вниманием врачей акушеров-гинекологов и неонатологов. В руководстве рассматриваются общие вопросы лекарственной терапии и лечение при конкретных заболеваниях и патологических состояниях.

В отличие от лекарственных справочников приводится сжатое описание патогенеза и клиники ряда заболеваний, после чего рекомендуется лекарственная терапия и, в ряде случаев, лечебная тактика. Наряду с основными лекарственными средствами рекомендуются альтернативные препараты.

Большинство разделов руководства переработаны в соответствии с переменами в лекарственной терапии. Добавлены новые разделы по невынашиванию беременности, онкогинекологическим и онкогематологическим заболеваниям, экстрагенитальной патологии у беременных, ведению беременности и родов. Все разделы подготовлены специалистами высокого профессионального уровня, подавляющая часть разделов руководства отражает не только большой практический опыт авторов, но и научные исследования по специальным разделам. Учтена современная отечественная и зарубежная литература. При написании глав авторы использовали методику доказательной медицины.

Подávляющее число глав руководства написаны научными сотрудниками Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Необходимо отметить, что все рекомендации руководства не связаны с рекламой каких-либо медицинских препаратов. Вставки с более подробным описанием некоторых лекарств не связаны с рекомендациями и приводятся в качестве дополнения. Мы сочли возможным в дополнительном разделе привести физиотерапевтические методы лечения, так целесообразно в ряде случаев применять лекарственное лечение в сочетании с физическими лечебными факторами.

Мы надеемся на замечания и рекомендации по совершенствованию руководства.

Редакторы: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.Н. Серов,
академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Г.Т. Сухих

РАЗДЕЛ I

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Эстрогены

Гестагены

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Гонадотропины

Антигонадотропные средства

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бисфосфонаты

Противогрибковые средства

Антибиотики и синтетические антимикробные средства

Глава 1. Эстрогены

Указатель описаний ЛС

Натуральные эстрогены

Эстрадиол
 Эстрадиола валерат
 Эстрадиола пропионат
 Эстриол
 Эстрогены конъюгированные
 (лошадиные)

Синтетические эстрогены

Местранол
 Этинилэстрадиол

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты

Эстрадиол/диеногест
 ■ Жанин
 Эстрадиол/дрозпиренон
 ■ Анжелик 530
 Эстрадиол/левоногестрел
 Эстрадиол/норэтистерон
 Эстрадиол/ципротерон
 Этинилэстрадиол/гестоден
 Этинилэстрадиол/дезогестрел
 Этинилэстрадиол/диеногест
 Этинилэстрадиол/дрозпиренон
 Этинилэстрадиол/левоногестрел
 Этинилэстрадиол/ципротерон
 Этинилэстрадиол/этоногестрел
 ■ НоваРинг 596

Эстрогены относятся к наиболее часто применяемым в медицине ЛС. Применение ЛС, в состав которых входят эстрогены, позволяет успешно проводить планирование семьи (уменьшает частоту аборт, вторичного бесплодия и материнской смертности) и существенно улучшает качество жизни женщин в постменопаузе.

Классификация

Выделяют натуральные и синтетические эстрогены.

Натуральные эстрогены включают эстрадиол, эфиры эстрогенов, эстриол и конъюгированные эстрогены. Последние получают из мочи жеребых кобыл. Конъюгированные эстрогены представляют собой смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина.

Синтетические эстрогены синтезируют путем введения этинильной (для получения этинилэстрадиола) и метильной (для получения местранола) группы соответственно в 17-е и 3-е положения ароматического кольца эстрадиола.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Эстрогены, как и все стероидные гормоны, проникают через плазматическую мембрану клеток и связываются со специфическими ядерными рецепторами. Рецепторы обладают доменом, связывающим лиганды, с помощью которого они образуют комплексы с эстрогенами, и доменом, связывающим ДНК, который обладает высоким сродством к определенным участкам ДНК в промоторной последовательности генов-мишеней и с высокой специфичностью связывается с ними. В результате этого взаимодействия изменяются транскрипция матричной РНК и синтез белка, что в конечном итоге обуславливает многочисленные эффекты эстрогенов.

Основной мишенью эстрогенов являются женские половые органы. Они оказывают пролиферативный эффект на фолликулы, клетки эндометрия, эпителий влагалища и мочеиспускательного канала. По меха-

низму отрицательной обратной связи препараты эстрогенов в составе комбинированных с прогестагенами контрацептивов подавляют выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в результате чего снижается синтез гонадотропинов и отсутствует овуляторный пик лютеинизирующего гормона. У женщин в постменопаузе (менопаузе) эстрогены снижают выраженность климактерических нарушений.

Эстрогены тормозят резорбцию костной ткани, увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышают уровень триглицеридов, но снижают общий уровень холестерина в крови. В печени эстрогены повышают синтез транскортина, тироксинсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Кроме того, эстрогены повышают синтез фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания в печени, что приводит к повышению свертываемости крови. Способствуют задержке натрия и воды в клетках.

Фармакокинетика

Наиболее часто эстрогены принимают внутрь, однако существуют формы для в/м, п/к, трансдермального и интравагинального введения. Абсорбция из ЖКТ и со слизистых оболочек половых органов хорошая.

Распределяется преимущественно в органах, богатых жировой тканью. Связь с белками плазмы умеренная (50–80%). В плазме крови натуральные эстрогены связываются преимущественно с ГСПГ, а синтетические эстрогены — с альбумином.

В печени эстрадиол подвергается быстрой биотрансформации. Период полувыведения составляет несколько минут. Большая часть метаболитов выводится из организма почками, меньшая — с желчью. В зависимости от физиологического состояния (беременность, отдельные

фазыовариально-менструальногоцикла), возраста и других условий скорость выведения различна. Этинилэстрадиол ввиду меньшей печеночной биотрансформации выводится из организма медленнее. Местнопол за счет отщепления метильной группы быстро превращается в печени в этинилэстрадиол, который и является его активной формой.

Место в терапии

Синтетические эстрогены наиболее часто используются в комбинации с прогестагенами в составе комбинированных пероральных контрацептивов. ЛС характеризуются высокой эффективностью, простотой применения и обратимостью действия.

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) широко применяются как для предупреждения нежелательной беременности, так и с целью профилактики и лечения многих гинекологических заболеваний. Основным эстрогеном КПК является этинилэстрадиол. На фоне приема КПК стабилизируется менструальный цикл, нормализуются продолжительность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, снижается частота дисфункциональных маточных кровотечений. Гормональные контрацептивы уменьшают проявление первичной дисменореи и овуляторных болей. Отмечено благоприятное влияние этих ЛС на проявления предменструального синдрома. При применении КПК снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности.

ЛС, содержащие натуральные эстрогены, используются для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в пре- и постменопаузе, при посткастрационном синдроме, гипогонадотропном гипогонадизме и первичной недостаточности яичников. Основным эстрогеном для проведения ЗГТ — эстрадиол.

Как правило, для снижения риска развития гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию натуральных эстрогенов с прогестагенами.

В настоящее время основными показаниями к применению ЗГТ у женщин в пре- и постменопаузе являются выраженные вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, приводящие к снижению качества жизни больных, а также выраженные симптомы уrogenитальной атрофии. При этом ЗГТ рекомендуется применять не более 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности перечисленных симптомов лечение можно постепенно отменить еще раньше.

Эстрогены используются для лечения эстроген-чувствительных злокачественных заболеваний, в том числе у мужчин.

Эстрогены занимают важное место в качестве средств для планирования семьи, лечения тяжелых проявлений менопаузы, первичного и вторичного гипогонадизма, некоторых злокачественных опухолей.

Побочные эффекты и предостережения

При приеме эстрогенов могут отмечаться следующие побочные эффекты.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая сыпь, зуд, сыпь, раздражение и покраснение кожи, угри, хлоазма или мелазма, алопеция.

Со стороны органа зрения: неврит зрительного нерва, тромбоз сосудов сетчатки, непереносимость контактных линз, изменение кривизны роговицы, нарушения зрения.

Гиперчувствительность, аллергические реакции.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, маточные кровотечения или мажущие выделения, вагинальное кровотечение, меноррагия, гиперплазия или рак эндометрия, рак яичника, дисменорея, кистозные изменения (яичников),

бели, вагинит, грибковый вагиноз, кандидоз влагалища, диспареуния, снижение или усиление либидо, изменения эктропиона шейки матки, изменения цервикального секрета, предменструальноподобный синдром.

Со стороны молочных (у женщин) или грудных (у мужчин) желез: боли или нагрубание грудных желез у мужчин при раке простаты и молочных — у женщин, увеличение молочных желез у женщин, гинекомастия, фиброзно-кистозные изменения молочных желез, галакторея.

Со стороны пищеварительной системы: обструкция желчевыводящих путей, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха, желчная колика, увеличение гемангиом печени, нарушение функций печени.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы (снижение толерантности к глюкозе), триглицеридов, кальция, кортикостероидсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, церулоплазмина, ЛПВП, кортизола, фосфолипидов, пролактина, протромбина, натрия факторов свертывания II, VII, VIII (коагулянтной активности), IX, XI, комплексов VII-X и II-VII-X, плазминогена, T₄, Fe, Cu²⁺ в крови, снижение активности антифактора Ха или антитромбина III; снижение концентрации антитромбина III, ЛПНП, общего холестерина, фолатов, пиридоксина в крови и прегнандиола в моче, повышение концентрации (за исключением трансдермальных систем эстрадиола); повышение количества тромбоцитов, ПВ, времени агрегации тромбоцитов, частичного тромбопластинного времени.

Прочие: периферические отеки, гиперкальциемия, гипокальциемия, обострение СКВ и порфирии, задержка натрия, боли в спине и шее, гриппоподобный синдром, задержка жидкости или отеки, «приливы», инфекции (в т. ч. грибковые), увеличение или снижение массы тела, утомляемость, простой герпес, гирсутизм, мышечный спазм, судорожные стягивания мышц голеней, остеоартроз, абсцессы десен.

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функции печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией.

Противопоказания

Противопоказаниями к приему эстрогенов служат тромбоз глубоких вен, сосудистые заболевания, ИБС, инсульт в анамнезе, осложненный сахарный диабет, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, неясной этиологии кровотечения из влагалища, тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, беременность.

Взаимодействие

Прием эстрогенов при лактации нежелателен, т.к. снижает количество грудного молока.

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и индандиола — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно за счет ингибирования конъюгации).

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Бензодиазепины, кофеин — ингибирование метаболизма бензодиазепинов, кофеина.

Гепатотоксические средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные гипогликемические сред-

ства) — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у лиц с диабетом.

Глюкокортикостероиды — снижение метаболизма ГКС, увеличение синтеза транскортина.

Индукторы микросомальных ферментов печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин) — снижение активности пероральных контрацептивов.

Клофибрат — снижение эффективности клофибрата.

Курение табака — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.

Тамоксифен — снижение антиэстрогенной активности тамоксифена.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска двигательных нарушений, изредка хорея, увеличение риска повышения концентрации антидепрессантов.

Циклоспорин — увеличение плазменной концентрации циклоспорина.

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® *Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: Klasco R.K. (Ed.): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires 8/2005)*.
4. Sweetman S. (Ed.) *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Haam van Vliet, Grimes D.A., Helmerhorst F.M., Schulz K.F. *Biphasic versus triphasic*

- oral contraceptives for contraception // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 3: CD003283. DOI: 10.1002/14651858.CD003283.*
6. Maitra N., Kulier R., Bloemenkamp K.W.M., Helmerhorst F.M., Gülmezoglu A.M. *Progestogens in combined oral contraceptives for contraception // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; 3: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.*
7. van Vliet H.A., Grimes D.A., Helmerhorst F.M., Schulz K.F. *Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 3: CD002032. DOI: 10.1002/14651858.CD002032.*

Глава 2. Гестагены

Указатель описаний ЛС

Гестагены

| | |
|---|-----|
| <i>Аллиэстренол**</i> | |
| <i>Дезогестрел</i> | |
| ■ Чарозетта | 638 |
| <i>Дидрогестерон</i> | |
| ■ Дюфастон | 559 |
| <i>Левоноргестрел</i> | |
| <i>Линестренол</i> | |
| <i>Медроксипрогестерон</i> | |
| <i>Норгестрел/эстрадиол**</i> | |
| <i>Норгестимат/этинилэстрадиол*</i> | |
| <i>Норэтистерон</i> | |
| <i>Прогестерон</i> | |
| <i>Тиболон</i> | |
| ■ Ливиал | 577 |
| <i>Этинилэстрадиол/хлормадинона ацетат</i> | |
| ■ Белара | 534 |
| <i>Ципротерон</i> | |
| Комбинированные эстроген-гестагенные препараты | |
| <i>Эстрадиол/дидрогестерон</i> | |
| ■ Фемостон | 615 |
| <i>Эстрадиол/диеногест</i> | |
| ■ Жанин | |
| <i>Эстрадиол/дроспиренон</i> | |
| ■ Анжелик | 530 |
| <i>Эстрадиол/левоноргестрел</i> | |
| <i>Эстрадиол/медроксипрогестерон</i> | |
| <i>Эстрадиол/норгестрел</i> | |
| <i>Эстрадиол/норэтистерон</i> | |
| <i>Эстрадиол/циротерон</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/гестоден</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/дезогестрел</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/диеногест</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/дроспиренон</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/левоноргестрел</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/норгестимат</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/хлормадинон</i> | |
| <i>Этинилэстрадиол/циротерон</i> | |

Гестагены (от лат. *gesto* — ношу и греч. *-genes* — рождающий, рожденный) — половые стероидные гормоны, регулирующие беременность у плацентарных животных и человека.

Начало истории изучения гестагенов относится к концу XIX в., когда было доказано, что желтое тело подавляет овуляцию, а применяться гестагены стали в начале XX в., после того как в 1934 г. был выделен натуральный гестаген — прогестерон. В начале 50-х гг. были получены синтетические гестагены (в 1950 г. — норэтистерон, в 1952 г. — норэтинодрел), после чего гестагены стали активно внедряться в клиническую практику. С 1953 г. их используют для лечения меноррагий, в 1956 г. была предпринята первая попытка использовать норэтинодрел для контрацепции, но революционным событием оказалось появление на рынке комбинированного перорального контрацептива (КПК), содержащего эстроген местранол и гестаген норэтинодрел. С 80-х гг. XX в. гестагены становятся неотъемлемой частью ЗГТ, а в 90-е гг. XX в. их пробовали применять для создания средств мужской контрацепции.

Все гестагены можно разделить на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. Натуральный гестаген женского организма (прогестерон) синтезируется из холестерина в желтом теле, частично в коре надпочечников, а при беременности — в плаценте. В настоящее время синтезировано большое количество синтетических гестагенов, что открывает широкие возможности для индивидуального выбора гормонального ЛС для контрацепции или ЗГТ. Это особенно важно потому, что выбор эстрогенов ограничен. Это один синтетический эстроген для контрацепции — этинилэстрадиол и один натуральный — 17β -эстрадиол — для ЗГТ. По химической структуре все синтетические гестагены делятся на 3 группы: производные 19-нортестостерона (19-НТ), структурно связанные с тестостероном, производные 17-гидроксипрогестерона, структурно связанные с прогестероном, и производные спиролактона (табл. 2.1).

Для клинициста химическая классификация гестагенов не имеет практического значения, поскольку гестагены одного класса могут существенно различаться по спектру своих клинико-фармакологических эффектов. С клинической точки зрения важно разделение гестагенов на андрогенные и антиандрогенные, метаболически нейтральные и не нейтральные, а так-

Таблица 2.1. Химическая классификация синтетических гестагенов

| Группа | Примеры |
|--|---|
| Производные 19-нортестостерона: | |
| ■ с этинильным радикалом у С17: — производные эстрана | Линестроенл Норэтинодрел Норэтистерон (норэтиндрон) Тиболон Этинодиола диацетат |
| — производные гонана | Гестоден Дезогестрел Левоноргестрел Норгестимат Норгестрел Диенгест |
| ■ без этинильного радикала у С17 | |
| Производные прогестерона | |
| | Дидрогестерон Мегестрол (ацетат)* Медрогестон* Медроксипрогестерон (ацетат) Номегестрол* Промегестон* Хлормадинон (ацетат) Ципротерон (ацетат) |
| Производные спиролактона | |
| | Дроспиренон |

же по силе гестагенного эффекта и влиянию на эндометрий (защита от пролиферативного влияния эстрогена).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Гестагены относятся к стероидным гормонам. Биологические эффекты обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами. Первой структурой, с которой взаимодействуют гестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана. При связывании гестагенов с мембранными рецепторами происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов, а также изменение активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Взаимодействие с мембранными рецепторами опосредует негеномные эффекты гестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут

или часов. Проникая внутрь клетки, гестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях — геномные эффекты гестагенов. Развиваются геномные (медленные) эффекты в течение нескольких часов и даже суток.

Существует **5 типов стероидных рецепторов**: для эстрогенов, гестагенов, андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Гестагены в наибольшей мере связываются со специфическими гестагенными рецепторами, но в той или иной степени могут связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так, прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает его антиминералокортикоидное действие; медроксипрогестерон ацетат (МПА) — с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому обладает небольшой глюкокортикоидной активностью;

ряд гестагенов связываются с андрогенными рецепторами.

Биологические эффекты прогестерона проявляются в следующем:

- вызывает секреторную трансформацию пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия;
- участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по механизму обратной связи;
- способствует образованию густой и вязкой цервикальной слизи;
- снижает активность гладкой мускулатуры матки и половых путей;
- определяет подъем базальной температуры во второй фазе менструального цикла;
- стимулирует рост молочных желез, подготавливает их к секреции;
- влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты);

■ обладает свойствами антагониста аллодестерона;

■ имеет антиэстрогенный эффект.

Таким образом, самая важная физиологическая функция гестагенов у женщин заключается в обеспечении наступления, а затем и поддержания беременности. Прогестерон является основным гормоном лютеиновой фазы менструального цикла и периода беременности.

В **таблице 2.2** представлена фармакологическая активность синтетических гестагенов.

Основными фармакологическими эффектами синтетических гестагенов являются следующие:

- **гестагенный эффект** — способность вызывать секреторные изменения подготовленного эстрогеном эндометрия и способность подавлять выброс ЛГ, что приводит к блокаде овуляции. По гестагенной активности производные

Таблица 2.2. Фармакологическая активность¹ гестагенов

| Гестаген | Эффекты | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|--------------------------|
| | Гестагенный | Эстрогенный | Антиэстрогенный | Андрогенный | Антиандрогенный | Антиминералокортикоидный |
| Прогестерон | + | - | + | - | +/- | + |
| Производные прогестерона | | | | | | |
| Ципротерон | + | - | + | - | +++ | - |
| Дидрогестерон | + | - | + | - | - | - |
| Медроксипрогестерон | + | - | + | (+) | - | - |
| Хлормадион | + | - | - | - | + | - |
| Производные 19-нортестостерона | | | | | | |
| Норэтистерона ацетат | + | + | + | + | - | - |
| Линестренол | + | + | + | + | - | - |
| Левоноргестрел | + | - | + | ++ | - | - |
| Дезогестрел | + | - | + | (+) | - | - |
| Гестоден | + | - | + | (+) | - | (+) |
| Норгестимат | + | - | + | (+) | - | - |
| Тиболон | + | + | - | + | - | - |
| Диеногест | + | - | - | - | + | - |
| Производное спиронолактона | | | | | | |
| Дроспиренон | + | - | - | - | + | ++ |

¹ «-» — отсутствие активности; «(+)» — слабая; «+» — умеренная; «++» — сильная; «+++» — очень сильная.

17-гидроксипрогестерона равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-НТ значительно сильнее прогестерона;

- **слабый эстрогенный эффект** есть у норэтистерона и тиболона, поскольку при их первичном прохождении через печень образуются метаболиты с эстрогенной активностью (способные связываться и активировать эстрогенные рецепторы);
- **антиэстрогенный эффект** отмечается у всех синтетических гестагенов, но наиболее он выражен у представителей 19-НТ. Это может иметь значение при ЗГТ, поскольку снижает благоприятное действие эстрогенов;
- **андрогенный эффект** имеется у производных 19-НТ (за исключением диеногеста). Принято считать, что у наиболее современных 19-НС — дезогестрела, гестодена, норгестимата остаточная андрогенность не имеет клинического значения, особенно если они используются в низких дозах в сочетании с эстрогенами. Наличие андрогенной активности у гестагенов имеет свои отрицательные и положительные стороны. К отрицательным моментам относятся неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы и то, что андрогенная активность препятствует положительному действию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему при ЗГТ. Клинически благоприятным является лечебное действие таких гестагенов при слабости, астенизации, гипотонии, снижении либидо и дополнительная защита костной ткани при ЗГТ;
- установлено, что гестагены могут влиять на метаболизм липидов, причем их действие, как правило, неблагоприятное. Они повышают холестерин в атерогенных липопротеидах — липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) и снижают в антиатерогенных — липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), кроме того, может повышаться уровень триглицеридов (ТГ). В большей степе-

ни на обмен липидов влияют гестагены, обладающие андрогенной активностью. Клинически значимые изменения липидов могут произойти при применении производных 19-НТ, особенно назначаемых в больших дозах и длительно. Производные 17-гидроксипрогестерона (дидрогестерон, а также диеногест и дроспиренон) практически не влияют на метаболизм липидов;

- **антиандрогенный эффект** имеется у ципротерона, диеногеста, дроспиренона и хлормадинона, относительная активность которых составляет соответственно 100, 40, 30 и 15%. Антиандрогенная активность является клинически благоприятным свойством гестагенов, поскольку обеспечивает терапевтический эффект при андрогензависимых состояниях у женщин (акне, себорея, гирсутизм, андрогенная алопеция). Гестагены с антиандрогенным эффектом не препятствуют благоприятному влиянию эстрогенов на липиды крови. Антиандрогенная активность гестагенов обусловлена несколькими механизмами:
 - блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов;
 - прямым блокированием андрогенных рецепторов;
 - ингибированием активности 5 α -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон;
 - в сочетании с этинилэстрадиолом — повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и отсутствием вытеснения андрогенов из связи с ГСПГ;
- **антиминералокортикоидный эффект** имеется только у одного прогестагена — дроспиренона. Дроспиренон конкурентно ингибирует альдостероновые рецепторы канальцев почек, блокируя взаимодействие с ними альдостерона. Это препятствует активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон и задержке натрия и воды, вызываемой эстрогеном. В результате уменьшается частота побочных реакций, обусловленных задержкой жидкости: оте-

ность, нагрубание молочных желез, увеличение веса, а также снижается тяжесть предменструального синдрома. Кроме того, антимиералокортикоидный эффект дроспиренона позволяет контролировать артериальное давление (АД), что особенно важно при проведении ЗГТ.

Таким образом, гестагены различаются по своим свойствам, и каждый тип гестагенов имеет свои преимущества и свои недостатки. Более однородной является группа производных 19-НТ с этинильным радикалом; их общими свойствами являются:

- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- короткий период полувыведения;
- выраженное гестагенное влияние на эндометрий;
- надежное подавление овуляции;
- хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом;
- наличие слабого андрогенного эффекта (имеет клиническое значение только у левоноргестрела).

Особыми свойствами среди производных 19-НТ обладает диеногест: он сочетает свойства производных 19-НТ и прогестерона и выделяется в особый класс «гибридных» гестагенов. Благодаря значительной модификации молекулы и отсутствию этинильного радикала он лишен андрогенности и, напротив, обладает антиандрогенным эффектом, благодаря чему метаболически нейтрален. Влияние диеногеста на эндометрий сравнимо с эффектом 19-НС; он обеспечивает надежную защиту эндометрия при ЗГТ. Антигонадотропный эффект диеногеста сопоставим с таковым производных прогестерона, для подавления овуляции требуется доза 2 мг/сут. Диеногест имеет благоприятные фармакокинетические параметры, не оказывает отрицательного влияния на печень.

Группа производных прогестерона очень разнородна по своей химической структуре и эффектам; фактически каждый гестаген уникален по своим характеристикам. Вопреки распространенному

мнению, наличие антиандрогенной активности не является общим свойством гестагенов этой группы (табл. 2.2); дидрогестерон не имеет какого-либо эффекта, а мед-роксипрогестерон обладает слабой андрогенностью. К общим свойствам гестагенов этой группы можно отнести более слабый, чем у производных 19-НТ, гестагенный эффект и вследствие этого необходимость использования более высоких доз как для подавления овуляции, так и для защиты эндометрия при ЗГТ. Преимущества производных прогестерона заключаются в минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПГ и, как следствие, в метаболической нейтральности.

Благоприятный клинико-фармакологический профиль имеет дроспиренон, который сочетает гестагенную, антиандрогенную и антимиералокортикоидную активность. Дроспиренон обеспечивает надежную контрацепцию и защиту эндометрия; метаболически нейтрален; за счет антиандрогенного эффекта улучшает состояние кожи и волос и благоприятно влияет на липиды крови. Антимиералокортикоидный эффект препятствует задержке натрия и воды, что уменьшает риск развития побочных эффектов, улучшает переносимость и приемлемость препаратов, а также обеспечивает терапевтические преимущества (лечение предменструального синдрома; контроль АД).

Фармакокинетика

Фармакокинетика гестагенов изучена недостаточно, особенно это касается производных прогестерона. Следует иметь в виду, что основные фармакокинетические показатели производных 19-НТ получены при их совместном применении с этинилэстрадиолом. Данные о фармакокинетике гестагенов представлены в табл. 2.3.

Натуральный прогестерон плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поэтому в настоящее время применяется в микронизированной форме. Высокой биодоступностью отличаются

Таблица 2.3. Фармакокинетика гестагенов

| Гестаген | Биодоступность, % | Метаболизм | Период достиже- ния максимаь- ной concentra- ции, ч | Период полувы- ведения, ч | Путь элиминации |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|-----------------|
| Прогестерон | – | В печени | 1–4 | < 1 | Почечный |
| МПА внутрь | – | В печени | 2–4 | 30 | Почечный |
| МПА в/м | – | Нет пресистемного метаболизма | 3 нед | 50 дней | Почечный |
| Мегестрол ацетат | – | В печени | 2–3 | 38–40 | Почечный |
| Норэтистерон | 64 | Выражен пресистемный метаболизм | 1,2–2 | 6–12 | Почечный |
| Левоноргестрел | 89 | Нет пресистемного метаболизма | 0,5–1,4 | 13–24 | Почечный |
| Гестоден | 99 | В печени | 1,7 | 10 | Почечный |
| Дезогрестрел | 76 | Активная форма – 3-кето-дезогестрел | 1,6 | 12,6 | Почечный |
| Диеногест | 96 | Нет пресистемного метаболизма | 1–2 | 6,5–12 | Почечный |

производные 19-НС, особенно левоноргестрел, гестоден и диеногест.

Гестагены метаболизируются в печени. Ряд 19-НС по существу являются пролекарствами. Так, линестренол, этинодиола диацетат и норэтинодрел в результате печеночного метаболизма в организме превращаются в норэтистерон, дезогестрел — в активный 3-кето-дезогестрел, а норгестимат частично — в левоноргестрел. У некоторых гестагенов выражен пресистемный метаболизм (норэтистерон, тиболон).

Время достижения максимальной концентрации для большинства 19-НС составляет 1–2 ч, при этом наиболее высокая максимальная концентрация отмечается у диеногеста (23,4 нг/мл): она в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других производных 19-НС.

Все гестагены имеют высокое сродство к белкам плазмы (в связанном состоянии находится более 90%) (табл. 2.4). Около 20% прогестерона прочно связывается с кортикостероидсвязывающим глобулином, 79% имеют слабую связь с альбумином и только 0,6% связывается с ГСПГ.

Все производные 19-НС в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно

могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность. Диеногест не связывается с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что, безусловно, усиливает его антиандрогенные свойства. Обращает на себя внимание высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%) по сравнению с другими производными 19-НС. Именно свободная фракция диеногеста фармакологически активна, и именно этот показатель во многом объясняет его высокую активность.

Гестагены выводятся из организма преимущественно с мочой. Производные 17-гидроксипрогестерона выводятся медленнее, чем производные 19-НС.

Место в терапии

Наиболее часто гестагены используются в составе КПК, в которых синтетические гестагены разных групп сочетаются с этинилэстрадиолом. Применяются контрацептивы, содержащие лишь небольшие дозы чистых гестагенов, — так называемые мини-пили. Мини-пили показаны женщинам с противопоказаниями к эст-

Таблица 2.4. Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона

| Гестаген | Связь с ГСПГ, % | Связь с альбумином, % | Свободная фракция, % |
|--------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|
| Норэтистерон | 35,5 | 60,8 | 3,7 |
| Левоноргестрел | 47,5 | 50 | 2,5 |
| 3-кето-дезогестрел | 31,6 | 65,9 | 2,5 |
| Гестоден | 75,3 | 24,1 | 0,6 |
| Диеногест | 0 | 91 | 9 |

рогенам, женщинам после 40 лет, а также в период лактации, т.к. они не влияют на количество и качество молока. Высокие дозы чистых гестагенов используются при экстренной контрацепции. Отдельно следует остановиться на использовании гестагенов с выраженными антиандрогенными свойствами (ципротерон, диеногест, дроспиренон). Как правило, их назначают в составе КПК (вместе с этинилэстрадиолом) женщинам, страдающим андрогензависимыми заболеваниями (акне, гирсутизм, себорея, андрогенная алопеция, синдром поликистозных яичников).

Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты МПА (150 мг вводится внутримышечно (в/м), контрацептивный эффект сохраняется в течение 3 месяцев) и внутриматочная гормональная система Мирена (продолжительность действия до 5 лет).

Недавно разработан новый путь введения для КПК — трандермальный. Первым препаратом этого класса стала трансдермальная контрацептивная система Евра. Пластырь Евра размером 20 см² выделяет ежедневно в системный кровоток 150 мкг норэльгестромина (основного метаболита норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола, т.е. является микродозированным гормональным контрацептивом. Трансдермальные системы отличаются более удобным режимом применения (пластырь наклеивается 1 раз в неделю); доказано, что при этом уменьшаются неудачи, связанные с неправильным использованием метода.

Гормональные контрацептивы имеют дополнительные профилактические и лечебные свойства:

- эффективны при различных нарушениях менструального цикла, таких как дисменорея, предменструальный синдром, овуляторные боли, нерегулярные

или обильные менструальные кровотечения;

- обладают лечебным действием при эктопии шейки матки;
- при длительном применении в 2–3 раза снижают риск развития острых воспалительных заболеваний органов малого таза;
- снижают частоту доброкачественных заболеваний яичников и молочных желез;
- эффективны в профилактике и лечении некоторых форм эндометриоза;
- применяются при некоторых формах эндокринного бесплодия;
- оказывают лечебное действие при акне, гирсутизме.

Выбор гормонального контрацептива проводят индивидуально с учетом типа гестагена, дозы входящих компонентов, фазности КПК. Препаратами первого выбора сегодня являются низко- и микродозированные однофазные КПК.

Другой областью применения гестагенов является ЗГТ, при этом гестагены добавляются к натуральным эстрогенам у женщин с интактной маткой. Основная цель применения гестагенов в этом случае — защитить эндометрий от пролиферативного действия эстрогенов и таким образом предотвратить развитие гиперплазии и рака эндометрия. Однако в последние годы выявлено влияние гестагенов не только на эндометрий, но и на другие органы системы. После гистерэктомии добавлять гестагены к ЗГТ нецелесообразно. В настоящий момент ограничений по срокам назначения ЗГТ нет, при условии ежегодной оценки пользы и риска врачом, а также обсуждения соотношения риск/польза с пациенткой. Гестагены при ЗГТ назначаются в циклическом (т.е. в течение последних 10–

12 дней цикла) и в непрерывном (т.е. в течение всех 28 дней) режимах. При циклическом режиме соблюдается принцип минимальной дозы гестагена, но у 85–90% женщин наблюдается менструальноподобная реакция. При непрерывном режиме общая доза гестагена выше, но у большинства женщин наступает аменорея. Выбор ЛС для ЗГТ осуществляется с учетом типа гестагена, периода климактерия и желания женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

Гестагены (норэтистерон, микронизированный прогестерон, МПА в таблетках, дидрогестерон) используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) и некоторых форм вторичной аменореи, вызванных гормональным дисбалансом (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы) при отсутствии органической патологии матки и яичников. При ДМК для гормонального гемостаза обычно используются высокие дозы эстрогенов или комбинация эстрогенов с гестагенами (КПК), для профилактики рецидивов кровотечения — чистые гестагены в циклическом режиме.

Мегестрол и МПА (в таблетках) используются для лечения гиперплазии эндометрия без признаков атипии. При аденоматозной гиперплазии показано хирургическое лечение, однако, если имеется высокий риск операции или женщина в будущем планирует беременность, назначаются постоянные высокие дозы гестагенов.

Гестагены применяются для лечения эндометриоза. Норэтистерон, линестренол, дидрогестерон, МПА, диеногест уступают по эффективности более современным средствам для лечения эндометриоза, однако их бесспорным преимуществом является лучшая переносимость.

Альтернативным методом терапии гиперплазии эндометрия, большинства миоматозных узлов и эндометриоза является использование внутриматочной гормональной системы Мирена, выделяющей левоноргестрел непосредственно в полость матки. Благодаря этому достигается высокая местная концентрация гестагена при минимальном системном вли-

янии. Преимуществами Мирены являются удобство, высокая эффективность, минимум побочных эффектов, длительность применения 5 лет и наличие контрацептивного эффекта.

Гестагены нередко применяются для лечения онкологических заболеваний. При генерализованном раке почки традиционно используются гестагены (МПА в инъекциях), антиэстрогены и антиандрогены, однако эффективность любой гормонотерапии в этом случае минимальна. МПА (в таблетках и инъекциях), мегестрол показаны для лечения рака эндометрия, особенно при рецидивах и (или) диссеминации процесса. Гестагены (МПА, мегестрол) являются одним из методов гормонотерапии при раке молочной железы, при этом они назначаются как препараты 2–3-й линии у женщин в постменопаузальном периоде. Мегестрол и ципротерон применяются для лечения гормонально зависимого и прогрессирующего рака предстательной железы. Надо помнить, что гестагены при онкологических заболеваниях рекомендуются только как вспомогательные и/или паллиативные средства при прогрессирующих, неоперабельных, рецидивирующих или метастазирующих гормонально зависимых опухолях.

Побочные эффекты

К наиболее частым побочным эффектам, встречающимся при применении гестагенов и требующим специального медицинского внимания, относятся так называемые прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Они характерны для мини-пили (гормональные контрацептивы, содержащие низкие дозы чистых гестагенов). Нередко после прекращения приема гестагенов диагностируется аменорея (отсутствие менструаций в течение 6 месяцев). При назначении инъекционного МПА частота развития вторичной аменореи зависит от длительности применения (58% — при 12 месяцах, 68% — при 24 месяцах соответственно). В литературе имеются сообщения о том, что у части женщин с

диагностированной аменореей происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 месяцев с полной нормализацией репродуктивной функции, в этих случаях речь идет о задержке восстановления фертильности.

Показано, что гестагены могут нарушить толерантность к глюкозе у женщин, исходно уже имеющих нарушения углеводного обмена и (или) наследственную предрасположенность к ним. Гипергликемия зафиксирована у 16% пациенток, использующих высокие дозы мегестрола. Не влияют на углеводный обмен мини-пили. Назначение гестагенов при сахарном диабете должно проводиться под тщательным наблюдением врача и контролем уровня сахара в крови.

В течение первых 3 месяцев применения КПК могут появляться акне, напряжение и боли в молочных железах, «приливы», бессонница, потеря или прибавка веса, тошнота, абдоминальные боли.

Более редкими побочными эффектами гестагенов являются галакторея, кожная сыпь, головная боль, преходящее головокружение, развитие функциональных кист яичников при длительном приеме, депрессия. Появление депрессии связывают с изменением под влиянием гестагенов метаболизма триптофана, катехоламинов и серотонина; в этих случаях показан дополнительный прием витамина В₆ или переход на ЛС с другим гестагенным компонентом.

Достаточно редко при применении гестагенов происходят тромбоэмболии и тромбозы (как правило, на фоне высоких доз — обычно при лечении злокачественных опухолей). Чтобы не пропустить этого грозного осложнения, врач должен обращать внимание на такие симптомы, как внезапная и сильная головная боль, нарушения речи, координации, зрения, острая боль в груди, необъяснимая одышка, чувство онемения в руках и ногах. До настоящего времени не ясно, виновен в развитии тромбоза прием высоких доз гестагена или это является следствием основного заболевания.

При применении высоких доз МПА возможно развитие симптомов гиперкор-

тицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела).

В местах инъекций гестагенов иногда появляются боль, покраснение, раздражение.

В настоящее время активно обсуждается роль комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ в развитии рака молочной железы. При назначении ЗГТ врачу следует разъяснить пациентке, что при подобной терапии риск развития рака молочной железы у женщин не увеличивается в течение 7 лет. Монотерапия эстрогенами может назначаться в течение 6—7 и более лет¹.

Противопоказания

Прием гестагенов противопоказан при гормонально-зависимых опухолях (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза). Гестагены могут ухудшить течение опухолевого процесса, однако следует помнить, что некоторые гестагены (МПА, мегестрол) используются как паллиативная терапия при раке у определенного контингента больных.

Гестагены противопоказаны при заболеваниях печени (поскольку может нарушаться метаболизация препаратов 19-НС), при остром тромбофлебите, тромбозе или тромбоэмболии, при беременности (однако прогестерон может применяться у беременных при недостаточности желтого тела), при маточных кровотечениях неясного генеза (т.к. использование гестагенов может задерживать своевременную диагностику основного заболевания, включая злокачественные опухоли органов малого таза), при повышенной чувствительности к гестагенам.

¹ Данные проведенных в США исследований (WHI и «Изучение Здоровья Медсестер» (Nurses' Health Study)) свидетельствуют, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 7 и 15 лет соответственно не увеличивает риск развития рака молочных желез у женщин.

Существует целый ряд заболеваний и состояний, при которых требуется тщательно оценить соотношение польза/риск перед назначением гестагенов. К ним относятся бронхиальная астма, тяжелая артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, эпилепсия, мигрень. При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости. Не рекомендуется назначать гестагены при тяжелых формах сахарного диабета, особенно при развитии микро- и макроангиопатий. У больных с гиперлипидемией гестагены, особенно с андрогенной активностью, создают проблемы с контролем уровня холестерина.

Взаимодействия

Описано взаимодействие гестагенов с аминоклотеимидом**. Аминоклотеимид — средство, ингибирующее синтез кортикостероидов в надпочечниках и угнетающее процесс превращения андрогенов в эстрогены в различных органах и тканях. Средство применяется при раке молочной железы и раке предстательной железы, а также при гиперкортицизме. Аминоклотеимид может значительно снижать сывороточную концентрацию МПА, применяемого внутрь и в виде инъекций. Механизм данного взаимодействия не установлен, предполагают, что аминоклотеимид может уменьшать всасывание МПА в кишечнике.

Индукторы печеночного метаболизма, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и рифабутин, некоторые противогрибковые средства, успокаивающие травяные сборы, содержащие зверобой, могут существенно уменьшать эффект большинства гестагенов. Основной механизм взаимодействия — увеличение метаболизма гестагенов в печени. Фенитоин и рифампицин, кроме того, увеличивают концентрацию ГСПГ в сыворотке, что приводит к уменьшению свободной фракции гестагенов и, следовательно, еще больше снижает их эффект.

Литература

1. Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин // Фарматека. 2001; 6: 22–25.
2. Гормональная контрацепция: Руководство по гормональной контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2006.
3. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002.
4. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 34–37.
5. Материалы экспертной рабочей группы по менопаузе. Recommendation on postmenopausal hormone therapy // Climacteric. 2004; 7: 8–11.
6. Руководство по климактерию / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. — М.: МИА, 2001. С. 62–64, 107–125.
7. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.; Волгоград, 1999: 542.
8. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 528 с.
9. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.
10. Сметник В.П., Kloosretboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии // Климактерий. 2003; 1: 3–7.
11. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2000: 391.
12. Barentsen R., van de Weijer P.H.M. Progestogens: Pharmacological characteristics and clinically relevant differences // European Menopause J. 1996; 3 (4): 266–271.
13. Benagiano G., Primiero F.M., Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins // Eur J Contracept Reprod. Health Care. 2004; 9: 182–193.
14. Davenport-Hines R. On the pill. A social history of oral contraceptive // Nature. 1988: 338–396.
15. Hebel S.K. Drug Facts and Comparisons. Pocket Version. 8th Ed. — Wolters Kluwer, 2003.

16. Hirvonen E. Progestins // *Maturitas*. 1996; 23 (Suppl.): 13–18.
17. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. *Drug Information Handbook*. 11th ed. — Lexi-Comp, 2003: 1761.
18. Loose-Mitchell D.S., Stancel G.M. Estrogens and progestins. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 10th Ed. — New York: McGraw-Hill, 2001: 1597–1635.
19. Moore C., Luderschmidt C., Moltz L. et al. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette // *Drugs of Today*. 1999; 35 (Suppl. C): 69–79.
20. Oettel M., Graser T., Hoffmann H. et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview // *Drugs of Today*. 1999; 35 (Suppl. C): 3–12.
21. Oettel M., Holz C. Hybrid progestins — the example of dienogest // *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. SitruWare R., Mishell D., Eds. *Marcel Dekker Inc.* — New York, 1999.
22. Rosenfield A., Fathalla M.F., Indriso C. et al. *Oral Hormonal Contraception // Manual of Human Reproduction. Reproductive Health*. — N. Jersey, USA, 1990; 3: 42–63.
23. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and Benefits of Estrogen plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // *JAMA*. 2002; 288: 321–333.
24. Stanczyk F.Z. Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins // *Drugs of Today*. 1996; 32 (Suppl. H): 1–14.
25. Walter E., Beier S. et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // *Steroids*. 2003; 68: 891–905.
26. World Health Organization (WHO). *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use* (2nd ed) — Geneva: WHO, 2004.

Глава 3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Указатель описаний ЛС

Кломифен
Ралоксифен
Тамоксифен
Торемифен

Данная группа ЛС имеет целый ряд названий: антиэстрогены, частичные агонисты эстрогеновых рецепторов, тканеспецифичные агонисты эстрогеновых рецепторов, однако наиболее точно с фармакологических позиций называть эти ЛС селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР). По химической структуре современные ЛС можно разделить на производные трифенилэтилена (тамоксифен, торемифен, кломифен) и производные бензотиофена (ралоксифен).

Механизм действия и фармакологические эффекты

СМЭР конкурентно ингибируют связывание эндогенных или экзогенных эстрогенов с их рецепторами, однако в некоторых случаях, особенно при низком содержании эстрогенов, могут быть агонистами этих рецепторов. Каждый СМЭР оказывает определенное тканеспецифичное действие, которое является результатом сложных конформационных изменений комплекса СМЭР — эстрогеновый рецептор с участием определенных кофакторов и корепрессоров, что в каждой конкретной ткани обуславливает агонистическое или антагонистическое действие СМЭР (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Взаимодействие селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях по данным экспериментальных исследований [по Н.У. Bryant, 2002, с изменениями]

| Химическая группа | ЛС | Влияние на эстрогеновые рецепторы в тканях | | | | |
|------------------------|------------|--|-----------------|---------------|---------|------------------|
| | | Эндометрий | Молочные железы | Костная ткань | Печень | ЦНС ¹ |
| Группа трифенилэтилена | Кломифен | Частичный агонист | Антагонист | Агонист | Агонист | Антагонист |
| | Тамоксифен | Частичный агонист | Антагонист | Агонист | Агонист | Антагонист |
| | Торемифен | Частичный агонист | Антагонист | Агонист | Агонист | Антагонист |
| Группа бензотиофена | Ралоксифен | Антагонист | Антагонист | Агонист | Агонист | Антагонист |

¹ В отношении некоторых функций ЦНС (в частности, когнитивных) обнаружено агонистическое действие СМЭР на эстрогеновые рецепторы ЦНС.

Кломифен антагонистически действует на эстрогеновые рецепторы гипоталамо-гипофизарной области, в результате чего за счет механизма отрицательной обратной связи происходит увеличение секреции ФСГ и ЛГ, при этом частота пульсации гонадотропинов остается прежней. Возможно, кломифен увеличивает секрецию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате нормализуется фолликулогенез в яичниках, и происходит овуляция.

Ралоксифен оказывает выраженное антирезорбтивное действие на костную ткань, за счет чего существенно снижает частоту переломов позвонков. Помимо этого ралоксифен, как **тамоксифен** и **торемифен**, снижает уровни липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, хотя уровень липопротеинов высокой плотности при этом не повышается.

Фармакокинетика

Препараты СМЭР хорошо всасываются при приеме внутрь, однако за счет эффекта первого прохождения через печень абсолютная биодоступность ралоксифена составляет лишь 2%. В течение первых 7–14 ч тамоксифен активно распределяется в организме, преимущественно в ткани молочной железы и эндометрии. Благодаря энтерогепатической рециркуляции и большему связыванию с белками плазмы тамоксифен, торемифен и кломифен значительно в большей степени сохраняются в организме по сравнению с ралоксифеном. Метаболизм СМЭР осуществляется в печени. СМЭР и их метаболиты выводятся преимущественно через кишечник.

Место в терапии

Тамоксифен является одним из наиболее часто назначаемых ЛС при лечении рака молочной железы (РМЖ). Препарат наиболее эффективен в отношении карцином, содержащих эстрогеновые рецепторы. Тамоксифен используют как

в качестве адъювантной терапии после мастэктомии, так и в качестве паллиативной терапии у пациентов на поздних стадиях РМЖ. Однако при приеме тамоксифена более 5 лет его эффективность снижается из-за развития резистентности.

Показанием к назначению **торемифена** обычно служит РМЖ на поздних стадиях у женщин в постменопаузе, если опухоль содержит эстрогеновые рецепторы.

Кломифен широко применяется для индукции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием. По сравнению с другими индукторами овуляции, кломифен обладает рядом преимуществ: низкая стоимость, прием внутрь, отсутствие необходимости строгого наблюдения за пациенткой во время применения ЛС. Однако побочные эффекты, связанные с антиэстрогенным действием на другие системы органов, затрудняют прием препарата. Использование кломифена целесообразно только при сохраненной эндогенной продукции гонадотропинов и эстрогенов. В связи с этим кломифен не следует использовать для лечения бесплодия у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Наиболее часто кломифен используют для лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников. Кломифен показан при небольшой длительности заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстрадиол — более 150 пмоль/л) и невысоким уровнем ЛГ (менее 15 МЕ/л). Проводят подряд не более 3-х курсов лечения кломифеном, причем дозы обычно не превышают 100 мг/сут. В последнее время предпочтение отдается комбинированной терапии кломифеном и метформинном.

Ралоксифен показан для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Однако из-за более слабого антирезорбтивного действия по сравнению с эстрогенами или бисфосфонатами ЛС рекомендуют использовать лишь при непереносимости бисфосфонатов и в отсутствие показаний к заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов.

Побочные эффекты и предостережения

Все СМЭР провоцируют развитие различных вазомоторных реакций, характерных для гипоестрогеновых состояний. Наиболее частой жалобой пациенток в этом случае являются «приливы».

При приеме СМЭР увеличивается риск развития тромбозов глубоких вен и тромбоза легочной артерии.

При длительном приеме **тамоксифена** и **торемифена**, в отличие от **ралоксифена**, повышается риск развития гиперплазии и рака эндометрия.

При использовании **тамоксифена** незначительно увеличивается риск развития саркомы матки, яичниковых кист, а также частота возникновения катаракты.

В результате индуцированной **кломифеном** овуляции приблизительно в 8%

случаев наблюдается многоплодная беременность, хотя синдром гиперстимуляции яичников развивается редко. При использовании **кломифена** более 12 месяцев повышается риск развития рака яичников.

Для **ралоксифена** характерно также возникновение судорог икроножных мышц.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ЛС или его компоненту; беременность и лактация; выраженные нарушения функции печени. **Кломифен** противопоказан также при бесплодии, обусловленном гипопитуитаризмом или гиперпролактинемией.

Взаимодействие

| | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Для кломифена | Барбитураты, гризеофульвин, фенитоин | Снижение активности кломифена |
| | Глюкокортикостероиды | Усиление эффектов ГКС |
| | Ралоксифен | Совместное применение не рекомендуется |
| | Урсодезоксихолевая кислота | Снижение эффектов урсодезоксихолевой кислоты |
| Для ралоксифена | Ампициллин | Снижение максимальной плазменной концентрации ампициллина без влияния на всасывание и элиминацию |
| | Непрямые антикоагулянты (варфарин и др.) | Снижение эффективности, необходима коррекция дозы непрямых антикоагулянтов |
| | Колестирамин | Уменьшение абсорбции и кишечно-печеночной рециркуляции ралоксифена на 60%, одновременный прием противопоказан |
| | Эстрогены | Одновременный прием противопоказан |
| Для тамоксифена и торемифена | | Тамоксифен и его метаболиты ингибируют микросомальные ферменты печени, что может сказаться на фармакокинетике препаратов, метаболизируемых этими изоферментами |
| | Аллопуринол | Усиление гепатотоксичности |
| | Атракурия безилат | Удлинение времени нервно-мышечной блокады у пациентов, получающих тамоксифен |

| | |
|---|--|
| Бромкриптин | Возможно повышение концентрации тамоксифена и N-десметилтамоксифена в плазме крови |
| Варфарин, препараты гормонов щитовидной железы | Выраженное, потенциально угрожающее жизни удлинение протромбинового времени с развитием гематурии и гематом; возможно развитие печеночной пурпуры и фатальных внутрипеченочных кровоизлияний |
| Летрозол | Возможно снижение его концентрации в плазме крови |
| Медроксипрогестерон | Возможно снижение концентрации N-десметилтамоксифена в плазме |
| Непрямые антикоагулянты кумаринового ряда | Выраженное усиление антикоагулянтного эффекта; назначение тамоксифена с целью профилактики инвазивного рака при протоковой карциноме <i>in situ</i> женщинам, принимающим непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, противопоказано |
| Средства, нарушающие выведение кальция (например, тиазидные диуретики) | Возможно повышение риска развития гиперкальциемии |
| Средства, снижающие кислотность желудочного сока (антациды, блокаторы H ⁺ /K ⁺ -АТФазы и др.) | Возможно преждевременное растворение и потеря защитного эффекта кишечнорастворимой оболочки. Интервал между приемами тамоксифена и данных средств должен составлять не менее 1–2 ч |
| Тегафур | Повышение вероятности развития лекарственного гепатита и цирроза печени при одновременном применении |
| Фенобарбитал, рифампицин | Возможно снижение концентрации тамоксифена в плазме |
| Цитостатические средства | Возможно повышение риска развития тромбоэмболических осложнений |
| Эстрогены | Возможно ослабление терапевтического эффекта тамоксифена. Прочие гормональные средства (особенно эстрогенсодержащие контрацептивы) — ослабление действия обоих средств при одновременном применении |

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. — McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® *Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires [8/2005]).
4. Sweetman S. (Ed.) *Martindale: The complete drug reference*. — London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Beck, Boothroyd C., Proctor M., Farquhar C., Hughes E. *Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 1: CD002249. DOI: 10.1002/14651858.CD002249.pub3.
6. Hughes E., Brown J., Collins J., Vandekerkhove P. *Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; 1: CD000057. DOI: 10.1002/14651858.CD000057.

Глава 4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Указатель описаний ЛС

Бусерелин
Гозерелин
Лейпрорелин
Нафарелин**
Трипторелин

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) изначально создавались как ЛС, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако оказалось, что длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивает лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция ФСГ и ЛГ снижаются. Этот парадоксальный эффект, получивший название десенсibilизации, оказался полезным в лечении многих гормонозависимых гинекологических заболеваний, а также в лечении бесплодия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

ГнРГ представляет собой декапептид. При связывании со своими мембранными рецепторами происходит активация β -типа фосфолипазы C, под действием которой из мембранных фосфолипидов образуются инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Инозитолтрифосфат стимулирует быстрое высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо и приводит к быстрому увеличению его уровня в цитоплазме. Диацилглицерин и ионы кальция активируют протеинкиназу C, приводя к активации митогенактивированной протеинкиназы с последующей стимуляцией синтеза арахидоновой кислоты. В результате увеличиваются синтез и секреция ФСГ и ЛГ.

Эндогенный ГнРГ секретируется в пульсирующем (цирхоральном) ритме с частотой 60–90 имп./ч. Агонисты ГнРГ длительного действия конкурентно связываются с рецепторами ГнРГ и транзиторно увеличивают секрецию ЛГ и ФСГ, а затем вызывают десенсibilизацию и уменьшение числа рецепторов ГнРГ на гонадотропных клетках гипофиза, что приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов. Однако при пульсирующем режиме введения препараты ГнРГ имитируют действие эндогенного ГнРГ и стимулируют синтез ЛГ и ФСГ.

Фармакокинетика

Благодаря своей полипептидной структуре агонисты ГнРГ разрушаются в ЖКТ, поэтому внутрь не

применяются. В настоящее время доступны ЛС для ежедневного п/к введения (трипторелин, лейпрорелин), интраназальный спрей (бусерелин и нафарелин), а также так называемые депо-препараты, или препараты длительного действия, позволяющие вводить ЛС 1 раз в 4 недели: депо-имплантаты для п/к введения (гозерелин) и депо-сuspензии для в/м введения (трипторелин и лейпрорелин).

ГнРГ быстро гидролизуется эндопептидазой и карбоксиамидной пептидазой. Период его полувыведения составляет 4–6 мин. Агонисты ГнРГ получают синтетическим путем из эндогенного ГнРГ за счет введения D-аминокислоты в 6-е положение, что защищает от протеолиза, и модификации C-конца, что в 100–200 раз повышает сродство этих веществ к рецепторам из-за стабилизации биоактивной конформации. При этом продолжительность действия агонистов ГнРГ оказывается большей по сравнению с таковой эндогенного ГнРГ. Период полувыведения агонистов ГнРГ при п/к и интраназальном введении составляет 3 ч.

Место в терапии

Агонисты ГнРГ длительного действия используют для лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников с высоким уровнем ЛГ, а также в схемах (так называемых протоколах) контролируемой суперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используются различные протоколы лечения. В длинных протоколах (используемых наиболее часто) предварительно с 21-го дня предыдущего цикла проводится десенсибилизация агонистами ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции, а затем на фоне продолжающейся терапии ГнРГ проводится стимуляция гонадотропинами. Для индукции овуляции вводят 5 000–10 000 ЕД ХГЧ и через 33–34 ч проводят пункцию фолликулов. В коротких протоколах лечения прибегают к транзиторному увеличению секреции ЛГ и ФСГ, при

этом агонисты ГнРГ вводят ежедневно в фолликулярную фазу, начиная со 2–3-го дня цикла, а гонадотропины добавляют на следующий день. При ультрадлинном протоколе лечения агонисты ГнРГ назначают за 2–6 мес до индукции овуляции гонадотропинами. В целом частота наступления беременности наиболее высока при использовании длинного протокола по сравнению с другими протоколами.

Агонисты ГнРГ применяют для лечения многих гинекологических заболеваний: эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, предменструального синдрома. При этом используют способность агонистов ГнРГ вызывать медикаментозную кастрацию, или псевдоменопаузу, в случае введения в непрерывном режиме. Лечение проводят в течение 3–6 мес, при этом наступает аменорея. Через 4–10 недель после отмены ЛС менструации восстанавливаются. При хронической тазовой боли, дисменорее и диспареунии, связанной с эндометриозом, агонисты ГнРГ являются ЛС выбора. Однако положительное влияние агонистов ГнРГ на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано. После прекращения лечения возможны рецидивы заболевания. Поэтому для лечения бесплодия при эндометриозе методом выбора остаются хирургические методы. Агонисты ГнРГ можно назначать в качестве предоперационной подготовки. Применение агонистов ГнРГ при миоме матки приводит к значительному снижению ее размеров, однако через 6–12 мес после отмены лечения прежние размеры восстанавливаются. В среднем после 6 мес лечения размеры миомы уменьшаются на 51–61%. Это позволяет использовать агонисты ГнРГ в качестве предоперационной подготовки, а также облегчает удаление миомы во время операции.

Применение агонистов ГнРГ оказалось эффективным при лечении центральной формы преждевременного полового развития. При этом наиболее часто используют так называемые депо-препараты, или ЛС длительного действия, либо еже-

дневные интраназальные впрыскивания бусерелина.

Эта группа препаратов также применяется для лечения рака молочной железы (рецептор-положительный, распространенный, в качестве паллиативной терапии, у женщин в пре- и перименопаузе, в виде имплантата, содержащего 3,6 мг препарата). При этом при рецептор-положительных формах заболевания агонисты ГнРГ сопоставимы с традиционными цитостатиками, тогда как при рецептор-отрицательных формах значительно уступают химиотерапии.

Агонисты ГнРГ используют для лечения рака предстательной железы (гормонозависимый, распространенный, стадии D — в качестве паллиативной терапии; стадии В₂-С — в комбинации с лучевой терапией и флутамидом). По эффективности они сопоставимы с орхистомией, диэтилстилбэстролом, но переносятся лучше.

Побочные эффекты и предостережения

Основные побочные эффекты агонистов ГнРГ длительного действия идентичны постменопаузальным симптомам (головная боль, нарушение сна, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение либидо, «приливы», сухость или атрофия влагалища, снижение МПКТ). Ввиду этих побочных эффектов длительность применения ограничена сроком 6 мес. Для купирования указанных нарушений дополнительно используют так называемую возвратную терапию с использованием ЛС для ЗГТ, которую назначают через 3 мес после начала лечения агонистами ГнРГ.

Редко могут развиваться тромбоцитопения; сердцебиение, повышение АД, тромбоэмболия легочной артерии; сухость, саднение в груди, носовые кровотечения; тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, жажда, запор; головная боль, головокружение, нервозность, нарушение сна, усталость, сонливость,

снижение памяти и способности к концентрации внимания, эмоциональная лабильность, волнение, развитие депрессии или ухудшение ее течения, шум в ушах, нарушение слуха; жжение, зуд, покраснение, отечность в месте введения, ослабление или усиление роста волос на голове и на теле; нарушение зрения, чувство давления на глазное яблоко; аллергические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок, анафилактоидные реакции.

Противопоказания

Противопоказаниями к применению агонистов ГнРГ относят гиперчувствительность к действующему веществу или к составляющим компонентам лекарственной формы, беременность и период кормления грудью, детский возраст до 18 лет.

Взаимодействие

Бусерелин понижает терапевтическую активность пероральных гипогликемических средств, при назначении одновременно со средствами, содержащими половые гормоны (например, при индукции овуляции) создается риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. В отношении прочих представителей группы взаимодействия с другими ЛС считаются маловероятными и не описаны.

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. — McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® *Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires [8/2005]).

4. Sweetman S. (Ed.) *Martindale: The complete drug reference*. — London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids* // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001; 2: CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.
6. Humaidan P., Bredkjaer H.E., Bungum L. et al. *GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study* // *Human reproduction*. 2005; 20 (5): 1213–1220.
7. MacLachlan V., Besanko M., O'Shea F. et al. *A controlled study of luteinizing hormone-releasing hormone agonist (buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization* // *New Engl. J. Med.* 1989; 320 (19): 1233–1237.

akusher-lib.ru

Глава 5. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Указатель описаний ЛС

Ганиреликс
Цетрореликс

К антагонистам ГнРГ относятся цетрореликс и ганиреликс. Это циклические синтетические декапептиды, различающиеся по аминокислотному составу, а вследствие различных фармакокинетических свойств — и по продолжительности действия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Цетрореликс и ганиреликс являются конкурентными антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), связываются с рецептором ГнРГ на поверхности клеток гипофиза и тормозят высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Таким образом, наступает торможение высвобождения ЛГ и ФСГ из клеток гипофиза. Начало действия развивается через 1–2 ч. Длительность действия — 4 сут (при однократном применении). Регулярное введение каждые 24 ч приводит к полной блокаде овуляции.

У женщин они вызывают задержку подъема плазменной концентрации ЛГ и, следовательно, тормозят преждевременную овуляцию.

При п/к введении антагонисты ГнРГ способны вызвать дегрануляцию тучных клеток в месте инъекции, что вызывает местные гистамин-обусловленные аллергические реакции.

Фармакокинетика

Как при однократном п/к введении цетрореликса в диапазоне 0,25–3 мг, так и при ежедневном применении в течение 2 недель фармакокинетика препарата носит линейный характер, биодоступность — 85%, связь с белками плазмы — 86%. Период полувыведения — 20,6 ч (длительное введение), 62,8 ч (однократно в дозе 3 мг), 5 ч (однократно в дозе 0,25 мг). Элиминация осуществляется почками (2–4%) и кишечником (5–10%), большая часть гидролизуется пептидазами до аминокислот, которые и вступают в общий метаболизм.

После п/к введения 0,25 мг ганиреликса C_{\max} составляет 15 нг/мл в течение 1–2 ч. При повторных введениях ганиреликса в дозе 0,25 мг/сут равновесная концентрация достигается через 2–3 дня и составляет около 0,6 мг/мл. Биодоступность — 91%. Ганиреликс практически не связывается с белками плазмы. Метаболизм также, как и в случае цетрореликса, осуществляется путем гидролиза пептидазами.

Период полувыведения ганиреликса составляет примерно 13 ч, а общий клиренс — 2,4 л/ч. Элиминация осуществляется в виде метаболитов, представляющих собой небольшие фрагменты молекулы, образованные в результате ферментативного гидролиза, кишечником (около 75%) и в неизменном виде почками (около 22%).

Место в терапии

Цетрореликс и ганиреликс используют для предотвращения преждевременной овуляции в период лечения, направленного на контролируемую стимуляцию созревания фолликулов и последующим захватом яйцеклетки, и проведение вспомогательных репродуктивных мероприятий. Лечение проводят под ультразвуковым контролем размеров фолликулов и при регулярном определении концентрации эстрогенов в плазме.

Цетрореликс вводят п/к, в нижнюю часть брюшной стенки, в область вокруг пупка (во избежание появления местного раздражения при повторном ежедневном введении следует выбирать различные участки этой области) по 0,25 или 3 мг. По 0,25 мг 1 раз в день через 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию необходимо сделать в любое другое время суток). Лечение начинают на 5–6-й день (при введении утром) или на 5-й день (при введении вечером) овариальной стимуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), выделенным из мочи или рекомбинантным, и продолжают в течение всего периода лечения ХГЧ,

включая день наступления овуляции при введении утром и вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГЧ (при введении вечером).

Дозу 3 мг вводят на 7-й день стимуляции яичников, фармакологическое действие продолжается в течение 4 дней. Если на 5-й день рост фолликулов не позволяет начать индукцию овуляции, дополнительно вводят 0,25 мг 1 раз в сутки (через 96 ч после введения 3 мг, включая день введения овуляторной дозы ХГЧ).

Ганиреликс вводят п/к в верхнюю часть бедра, совместно с препаратами фоллитропина альфа или бета, для профилактики липоатрофии места инъекции следует чередовать.

Контролируемую овариальную стимуляцию фоллитропином альфа или бета начинают на 2-й или 3-й день менструального или менструальноподобного цикла. Ганиреликс в дозе 0,25 мг вводят на 6-й день применения фоллитропинов. В случае повышенной реакции на стимуляцию со стороны яичников с целью предупреждения преждевременного повышения концентрации ЛГ лечение ганиреликсом начинают с 5-го дня применения фоллитропинов. При медленном росте фолликулов введение начинают после 6-го дня применения препаратов ФСГ. Ганиреликс и препараты фоллитропинов (альфа или бета) должны вводиться приблизительно в одно и то же время суток. Препараты не должны смешиваться в одном шприце, и для их введения следует выбирать различные участки тела.

Ежедневное применение ганиреликса продолжается до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов. Окончательное созревание фолликулов может быть инициировано путем введения препаратов ХГЧ. Интервал между инъекциями не должен превышать 30 ч, иначе может иметь место преждевременный пик концентрации ЛГ. При введении ганиреликса в утренние часы его применение должно быть продолжено, включая день инициации овуляции; при назначении препарата в вечернее время последняя инъекция должна быть сдела-

на вечером, накануне дня инициации овуляции).

Побочные эффекты и предостережения

Со стороны иммунной системы: *нечасто* — системные аллергические и псевдоаллергические реакции, включая жизнеугрожающую анафилаксию.

Со стороны нервной системы: *нечасто* — головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: *нечасто* — тошнота.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: *часто* — слабый и средней выраженности синдром гиперстимуляции яичников (классы I и II по классификации ВОЗ); *нечасто* — тяжелый синдром гиперстимуляции яичников (класс III по классификации ВОЗ).

Общие и местные реакции: *часто* — реакции в месте введения (эритема, припухлость, зуд). Обычно носят транзиторный характер и имеют слабую степень выраженности.

При стимуляции яичников гонадотропинами может наблюдаться синдром гиперстимуляции яичников, который характеризуется болями внизу живота, отечностью рук или ног, затруднением дыхания, увеличением массы тела, уменьшением количества выделяемой мочи, поносом, тошнотой, рвотой; синдром может иметь угрожающие жизни последствия. При применении антагонистов ГнРГ риск развития синдрома гиперстимуляции яичников ниже, чем при применении агонистов ГнРГ.

С особой осторожностью следует назначать эти ЛС пациенткам с симптомами аллергии. Не рекомендуется использование у женщин с тяжелыми аллергическими реакциями, т.к. клинический опыт применения антагонистов ГнРГ такими пациентами отсутствует.

Имеются лишь ограниченные сведения по применению ГнРГ для повторной стимуляции яичника, поэтому перед таким

назначением необходимо тщательно взвесить риск и пользу для женщины.

Противопоказания

Противопоказаниями к использованию антагонистов ГнРГ являются почечная и печеночная недостаточность, постменопауза, беременность, лактация, повышенная чувствительность к цетрореликсу и ганиреликсу, а также к маннитолау.

Взаимодействие

Взаимодействие с другими ЛС не зарегистрировано, однако такую возможность полностью исключить нельзя. Генереликс и ФСГ нельзя смешивать в одном шприце.

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. — McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: KlascoRK(Ed):USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires [8/2005]).
4. Sweetman S. (Ed.) Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 3: CD001750. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub2.
6. Daya S., Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004; 3: CD004830. DOI: 10.1002/14651858.CD004830.

Глава 6. Гонадотропины

Указатель описаний ЛС

Рекомбинантный ЛГ
 Рекомбинантный человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ)
 Урофоллитропин
 Фоллитропин альфа
 Фоллитропин бета
 Человеческий менопаузальный гонадотропин (ч-МГ)
 Человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ)

Гонадотропины — вещества, регулирующие функцию половых желез. В настоящее время группа представлена целым рядом ЛС. В 1960 г. Lunenfeld впервые сообщил об использовании для индукции овуляции препаратов фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), которые были получены из мочи женщин, находящихся в постменопаузе. В течение последующих 35 лет терапия человеческим менопаузальным гонадотропином (ч-МГ), содержащим в эквивалентных по активности количествах ЛГ и ФСГ, стала стандартом стимуляции яичников экзогенными гонадотропинами. С начала 1980-х гг. фармакоиндустрия направила свои усилия на создание новых высокоочищенных гонадотропинов. С развитием современных молекулярно-биологических технологий появилась возможность получения рекомбинантных гонадотропинов, синтезируемых методами генной инженерии. Рекомбинантные гонадотропины открыли новый этап в лечении экзогенными гонадотропинами.

Гонадотропины можно классифицировать по методам их получения:

- **препараты ФСГ:**
 - высокоочищенный мочевой ФСГ (урофоллитропин);
 - рекомбинантный ФСГ (фоллитропин альфа, фоллитропин бета);
- **препарат ЛГ:**
 - рекомбинантный ЛГ;
- **препарат ч-МГ:**
 - смесь мочевых 75 МЕ ЛГ + 75 МЕ ФСГ;
- **препараты ХГЧ:**
 - ХГЧ (мочевой);
 - рекомбинантный ХГЧ.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Гонадотропины представляют собой гликопротеиды, состоящие из соединенных нековалентной связью α - и β -субъединиц. При связывании гонадотропинов со своими мембранными рецепторами за счет белка G_s происходит активация аденилатциклазной системы, которая запускает эффекты ФСГ и ЛГ на уровне клеток.

ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, образование рецепторов ЛГ на поверхности тека-клеток и клеток гранулезы. ЛГ способствует синтезу андрогенов в тека-клетках, которые затем под

действием ФСГ превращаются в эстрогены в клетках гранулезы. В больших дозах ЛГ стимулирует разрыв доминантного фолликула, т.е. овуляцию. После овуляции ЛГ способствует развитию и поддержанию функции желтого тела и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы.

ХГЧ обладают способностью стимулировать рецепторы ЛГ на клетках гранулезы. Их действие подобно действию ЛГ, поэтому в больших дозах они могут имитировать предовуляторный выброс ЛГ у женщин.

Фармакокинетика

Гонадотропины разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально.

При в/м введении ХГЧ повышение концентрации ЛС в сыворотке крови наблюдается уже через 2 ч. Максимальная концентрация достигается после 6 ч и сохраняется в течение 36 ч. Снижение концентрации в сыворотке крови наблюдается после 48 ч и достигает базального уровня через 72 ч. Биодоступность фоллитропинов составляет от 66 до 82%, а ХГЧ — 40%.

Период полувыведения ХГЧ превышает таковой у ЛГ, и поэтому ему отдается предпочтение перед экзогенным ЛГ для индукции овуляции.

Место в терапии

Как мочевые, так и рекомбинантные гонадотропины успешно используются в клинической практике. Однако вопрос об абсолютном превосходстве тех или иных ЛС остается спорным. Тем не менее преимуществами рекомбинантных гонадотропинов перед мочевыми являются отсутствие мочевых белков, возможных примесей других ЛС, содержащихся в моче; отсутствие возбудителей инфекции; постоянная активность; низкая иммуногенность. Однако рекомбинантные препараты значительно дороже мочевых, поэтому зачастую требуется учитывать и

фармакоэкономические аспекты выбора. Все перечисленное обеспечивает возможность п/к введения этих ЛС и меньшую частоту побочных эффектов.

Гонадотропины используют для лечения бесплодия. У больных с синдромом поликистозных яичников, резистентных к лечению кломифеном, перед подготовкой к инсеминации спермой при мужском бесплодии и бесплодии неясной этиологии с помощью низких доз ч-МГ/фоллитропинов стимулируют рост фолликула, а при диаметре фолликула более 18 мм для индукции овуляции вводят 5000–10 000 ЕД ХГЧ.

Кроме того, гонадотропины успешно применяют в схемах (так называемых протоколах) контролируемой гиперстимуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Используют различные схемы лечения, при этом назначают высокие дозы ч-МГ/фоллитропинов.

У женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом определяется низкая концентрация ФСГ и ЛГ. Поэтому для восстановления фертильности необходима заместительная терапия как ФСГ, так и ЛГ. Стимуляцию проводят с помощью ч-МГ, в случае неэффективности используют комбинированную терапию рекомбинантными ФСГ и ЛГ. Для индукции овуляции назначают 5000–10 000 ЕД ХГЧ. Лечение желательно проводить на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии.

Гонадотропные гормоны — наиболее эффективные средства при проведении внутриматочного осеменения в комбинации с гиперстимуляцией яичников. Необходимо назначать низкие дозы (50–75 МЕ/сут), т.к. повышение дозы не увеличивает вероятность беременности, но повышает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников СГЯ.

Эффективность терапии бесплодия повышается при внутриматочном осеменении в сочетании с индукцией овуляции, т.к. данная процедура более эффективна, чем оплодотворение в пробирке (искусственное).

Фоллитропин альфа по частоте индукции беременности не имеет преимуществ

перед ч-МГ, при выборе необходимо основываться на цене, доступности и безопасности используемого препарата.

Побочные эффекты и предостережения

Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, нарушение дыхания, эритему, сыпь, крапивницу; тромбоз эмболии артерий.

Диарея, метеоризм, гриппоподобный синдром, включая фарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, межменструальные кровотечения, угри, боль и напряжение в молочной железе, головокружение, дисменорея, бели, сонливость, меноррагии, диспепсия, гипотензия, эрозия шейки матки, мигрень, нервозность, анорексия, боль в груди, ощущение сердцебиения, необычная жажда.

Часто: кисты яичника, неосложненные увеличения яичников, периферические отеки.

Выраженный СГЯ — ятрогенное и потенциально жизнеугрожающее состояние с частотой 1–10% при проведении вспомогательных репродуктивных методик (*in vitro* оплодотворение). Развитие СГЯ связано с высвобождением вазоактивных веществ стимулированными яичниками под действием хорионического гонадотропина. Состояние характеризуется массивным перемещением жидкости из внутрисосудистого пространства в «третье пространство» с результирующей глубокой гемоконцентрацией. Симптомы: сильная боль в животе, сниженный диурез, длительная тошнота, рвота, диарея, одышка, отеки нижней половины тела, быстрое увеличение массы тела, сильная боль внизу живота; периферические отеки, отеки нижней половины тела, быстрое увеличение массы тела. Шансы развития СГЯ возрастают в 20 раз при использовании хорионического гонадотропина в циклах с применением антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона.

Из-за повышенной иммуногенности мочевые гонадотропины после введения

могут вызывать выраженные местные реакции.

При индукции овуляции гонадотропинами примерно в 10–20% случаев наблюдается многоплодная беременность.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату, опухоли гипоталамуса и гипофиза, новообразования яичника или кисты, не связанные с поликистозом яичника, вагинальные кровотечения неясного генеза, рак яичника, матки или молочной железы, внематочная беременность в течение 3 предыдущих месяцев, тромбоз эмболия, первичная овариальная недостаточность, несовместимые с беременностью врожденные пороки развития половых органов и фибромиома матки, постменопауза; беременность; лактация.

Взаимодействие

При применении лутропина альфа одновременно с ч-МГ увеличивается риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Для остальных препаратов рассматриваемой группы взаимодействие с другими ЛС не зарегистрировано, однако такую возможность полностью исключить нельзя.

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. — McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® *Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: KlascoRK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires [8/2005]).
4. Sweetman S. (Ed.) *Martindale: The complete drug reference*. — London: Phar-

- maceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Bayram N., van Wely M., van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007: CD002121. DOI: 10.1002/14651858.CD002121.
 6. van Wely M., Westergaard L.G., Bos-suyt P M., van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007: CD003973. DOI: 10.1002/14651858.CD003973.
 7. Cantineau A.E., Cohlen B.J., Heine-man M J. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007: CD005356. DOI: 10.1002/14651858.CD005356.

Глава 7. Антигонадотропные средства

Указатель описаний ЛС

Гестринон
Даназол

Даназол и гестринон относят к группе антигонадотропных средств, однако механизм их действия гораздо шире. Даназол успешно используют для лечения эндометриоза и других эстрогензависимых гинекологических заболеваний. Основными ограничивающими факторами применения даназола являются побочные эффекты, связанные с андрогенным действием. Гестринон — более новое средство. Он дает менее выраженные побочные эффекты и не уступает даназолу по эффективности.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Даназол является производным синтетического стероида 17 α -этинилтестостерона, а гестринон — производным 19-нортестостерона. ЛС ингибируют максимальный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом при сохранении базальной секреции и вызывают хроническую ановуляцию, а также конкурентно ингибируют андрогенные и прогестероновые (оба ЛС) и эстрогенные (только даназол) рецепторы. Оба ЛС вытесняют тестостерон из его связи с глобулином, связывающим половые гормоны, и снижают синтез последнего, повышая уровень свободного тестостерона. Кроме того, вероятно, даназол и гестринон напрямую ингибируют стероидогенез в яичниках, вследствие чего оказывают андрогенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие. В результате подавляется пролиферация и развивается атрофия эндометрия и эктопических эндометриоидных очагов. Даназол уменьшает иммунные нарушения, наблюдаемые при эндометриозе.

Фармакокинетика

Даназол и гестринон хорошо всасываются из ЖКТ. Абсорбция возрастает при одновременном приеме пищи. Метаболизм ЛС осуществляется в печени. Основным метаболитом даназола является 2-гидроксиметилтестостерон. Период полувыведения даназола составляет 4,5 ч, а гестринона — 27 ч, поэтому последний, в отличие от даназола (который необходимо принимать ежедневно), может применяться 2 р/нед. Даназол выводится преимущественно с мочой, а гестринон — с мочой (40–45%) и калом (30–35%).

Место в терапии

Основное применение антигонадотропных средств — лечение эндометриоза. Обычно **даназол** назначают в дозе 600 мг/сут, при этом критерием правильности подбора дозы является аменорея. Сначала даназол применяют в дозе 200 мг/сут, а затем дозу увеличивают до возникновения аменореи. **Гестринон** применяют в дозе по 2,5 мг 2 р/нед. Было показано, что эти ЛС достоверно снижают количество и объем эндометриоидных очагов. При приеме ЛС менее 6 мес у 84–92% женщин уменьшаются боли, связанные с эндометриозом, однако при более длительном приеме повышения эффективности не наблюдается. В то же время положительное влияние антигонадотропных (как и других) ЛС на восстановление фертильности у больных с эндометриозом не доказано, и хирургический метод лечения бесплодия при эндометриозе остается методом выбора. При этом применение антигонадотропных ЛС в течение 6 мес после операции замедляет рецидив заболевания.

Антиэстрогенный эффект ЛС данной группы позволяет успешно использовать их для лечения тяжелых меноррагий, гиперплазии эндометрия и миомы матки.

После отмены даназола овуляция обычно возобновляется в течение 5 недель, что сопровождается характерным резким повышением уровня ЛГ и небольшим повышением уровня ФСГ.

Побочные эффекты и предостережения

В первые недели лечения возможны кровянистые выделения из матки. Побочные эффекты ЛС обусловлены как андрогенным действием (угри, себорея, пигментация кожи, гирсутизм, изменения тембра голоса), так и антиэстрогенным эффектом (нарушение либидо, «приливы», уменьшение размера молочных желез, вагиниты, раздражительность, депрессия). ЛС данной группы

могут вызывать головную боль, желудочно-кишечные расстройства, судороги, увеличение массы тела, повышение уровня печеночных ферментов. Даназол, в отличие от гестринона, снижает уровень ЛПВП и повышает уровень ЛПНП. В результате повышается риск развития атеросклероза и ИБС. Имеются сообщения о развитии тромбозов и тромбоэмболических нарушений при приеме даназола. Оба ЛС с осторожностью применяют при мигрени. В целом, побочные эффекты гестринона по сравнению с даназолом менее выражены. Побочные эффекты по частоте встречаемости представлены ниже.

Очень часто: обыкновенные угри, гиперсекреция сальных желез, гирсутизм, задержка жидкости в организме, приливы крови к коже лица, дисменорея, повышенное потоотделение, уменьшение размера молочных желез, огрубение голоса, увеличение массы тела.

Часто: аменорея, гиперэстрогенизм, вирилизация, слабость.

Иногда: вагинит, нарушение сперматогенеза, тошнота, головокружение, эмоциональная лабильность, спазм скелетных мышц, головная боль, повышение внутричерепного давления, люмбалгия, парестезии, нарушения сна, нарушение зрения, тромбоцитоз или тромбоцитопения, эритроцитоз, лейкоцитоз, кровотечения у больных с гемофилией, кожная сыпь, холестатическая желтуха, гепатит, алоpecia, повышение активности печеночных трансаминаз, рабдомиолиз.

С осторожностью назначают при сахарном диабете 1 и 2 типов, эпилепсии, судорожном синдроме, мигрени, нарушении свертывания крови.

Противопоказания

Гиперчувствительность к составляющим компонентам, острая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения функции почек и печени, андрогензависимые опухоли, порфирия, кровотечения из половых путей неясной этиологии, беременность, лактация.

Таблица 7.1. Взаимодействие антигонадотропных препаратов с другими ЛС

| Антигонадотропные препараты | ЛС других фармакологических групп | Результат взаимодействия |
|-----------------------------|--|--|
| Даназол | Антикоагулянты кумаринового ряда и производные индандиола | Усиление антикоагулянтного эффекта, риск кровотечений |
| | Инсулин и пероральные гипогликемические ЛС | Снижение эффективности гипогликемических средств, т.к. даназол повышает концентрацию глюкозы в крови |
| | Карбамазепин | Угнетение метаболизма карбамазепина, увеличение его концентрации в крови |
| | Циклоспорин и такролимус | Повышение риска нефротоксичности |
| | Глюкагон | Повышение содержания глюкагона в крови |
| Гестринон | Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, противозлепептические ЛС) | Усиление метаболизма гестринона, уменьшение его плазменной концентрации и снижение выраженности фармакологических эффектов |

Взаимодействие

Выявленные при одновременном применении препаратов группы с другими ЛС взаимодействия представлены в таблице 7.1.

Литература

1. Brunton L., Lazo J., Parker K. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. — McGraw-Hill Professional, 2005. — 1984 p.
2. <http://www.regmed.ru>.
3. USP DI® *Drug Information for the Health Care Professional: USP DI® System: Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA (Edition expires [8/2005]).
4. Sweetman S. (Ed.) *Martindale: The complete drug reference*. — London: Pharmaceutical Press. Electronic version (Edition [2005]).
5. Hind D., Wyld L., Beverley C.B., Reed M W. *Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus)* // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; 1: CD004272. DOI: 10.1002/14651858.CD004272.
6. Levine M., Moutquin J.M., Walton R., Feightner J. *Chemoprevention of breast cancer: a joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer* // *Canadian Medical Association Journal*. 2001; 164 (12): 1681–1690.
7. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. *Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer* // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; 2: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.

Глава 8. Агонисты дофаминовых рецепторов

Указатель описаний ЛС

Неселективные агонисты

Абергин
Бромокриптин

Селективные агонисты

Каберголин
Хинаголид

Пролактин — гормон, вырабатываемый в передней доле гипофиза, регулирует многие процессы, происходящие в организме, но особое значение он имеет для обеспечения нормального функционирования репродуктивной системы. Аменорея, галакторея, ановуляторные циклы, бесплодие, снижение либидо, потенции и ряд других симптомов — проявления гиперпролактинемии, а значительно более половины опухолей гипофиза являются пролактиномами. Таким образом, клиника нуждается в препаратах, нормализующих уровень пролактина. Способностью понижать его содержание в крови обладает ряд ЛС (производные спорыньи, глюкокортикостероиды, петлевые диуретики, L-ДОФА, литий и пр.). После установления идентичности пролактин-ингибирующего фактора (ПИФ) и дофамина особое внимание фармацевтов привлекли ЛС класса дофаминомиметиков. Было выявлено, что в этой группе наибольшей терапевтической эффективностью обладают агонисты дофаминовых рецепторов. От других ЛС этого класса они отличаются тем, что свою активность реализуют при взаимодействии с рецепторами к дофамину.

Дофаминовые рецепторы (D-рецепторы) классифицируются в соответствии с их биохимическими и фармакологическими особенностями. В настоящее время выявлено пять различных типов дофаминовых рецепторов, которые по сходству свойств объединяют в два вида: D₁- и D₂-подобные. Активация дофаминовых рецепторов разных видов имеет различные последствия для организма. Стимуляция D₁-рецепторов вызывает расширение сосудов (коронарных, мозговых, почечных, брыжеечных). Стимуляция D₂-дофаминовых рецепторов приводит к торможению передачи в симпатических ганглиях, снижению выделения норадреналина из симпатических окончаний (активация пресинаптических рецепторов) и пролактина из гипофиза, вызывает рвоту. ЛС, способные угнетать выделение пролактина, могут взаимодействовать с несколькими видами рецепторов к дофамину (неселективные), другие — селективные — более направлено с определенным видом (**табл. 8.1**).

Первым ЛС из группы агонистов дофаминовых рецепторов, разработанным в начале 1970-х гг., стал бромокриптин. Несмотря на появление впоследствии многих других ЛС, он до сих пор чаще всего применяется для уменьшения секреции пролактина. Бро-

Таблица 8.1. Агонисты дофаминовых рецепторов

| Группы агонистов | ЛС | Виды рецепторов | Основная направленность действия ЛС |
|---------------------------------|--|--|---|
| Природные соединения | Дофамин | Агонист всех видов дофаминовых рецепторов, является их эндогенным лигандом | Кардиотоническое и гипертензивное |
| Производные алкалоидов спорыньи | Бромокриптин | Действует на пост- и пресинаптические D ₂ -дофаминовые рецепторы | Противопаркинсоническое действие Уменьшение секреции пролактина и угнетение повышенной секреции соматотропного гормона |
| | Бромокриптин [альфа, бета] & (Абергин) | Длительно действует на пост- и пресинаптические D ₂ -дофаминовые рецепторы | Противопаркинсоническое действие Уменьшение секреции пролактина и угнетение повышенной секреции соматотропного гормона |
| | Перголид | Действует на D ₁ - и D ₂ -дофаминовые рецепторы на постсинаптической мембране нейронов в базальных ганглиях головного мозга | Противопаркинсоническое действие Уменьшение секреции пролактина и угнетение повышенной секреции соматотропного гормона |
| | Каберголин | Агонист дофаминовых рецепторов пролонгированного действия. Обладает высокой аффинностью к D ₂ -дофаминовым рецепторам, низким — к D ₁ -дофаминовым | Гипопрولاктинемическое действие |
| Неэрголиновые ЛС | Прамипексол | Селективный агонист D ₂ -дофаминовых рецепторов (преимущественно D ₃ -подтипа) | Противопаркинсоническое действие |
| | Ропинирол | Селективный агонист D ₂ -дофаминовых рецепторов | Противопаркинсоническое действие |
| | Хинаголид | Агонист дофаминовых D ₂ -рецепторов | Ингибция секреции пролактина |

мокриптин представляет собой полусинтетический алкалоид спорыньи. Производные алкалоидов спорыньи неизбирательного действия (к которым относятся бромокриптин, абергин, перголид, лизурид, метерголин) можно назвать **первым поколением** ЛС данной группы. В настоящее время среди них широко применяется лишь бромокриптин. Ко **второму поколению** относятся неэрголиновые ЛС, избирательно стимулирующие дофаминергические (D₂-) рецепторы (хинаголид из группы октабензохинолонов). Представителем **третьего поколения** является каберголин — также производное алкалоида спорыньи, однако он обладает практически полной селектив-

ностью по отношению к D₂-рецепторам (табл. 8.1).

Таким образом, агонисты дофаминовых рецепторов классифицируют по селективности действия на D₂-рецепторы:

- **неселективные** (абергин, бромокриптин);
- **селективные** (каберголин, хинаголид).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Все пять типов дофаминовых рецепторов широко представлены в ЦНС. D₁ и D₅ (D₁-подобные рецепторы) расположены на стриарных нейронах, проецирующихся

на ретикулярную часть субстанции nigra. D_2 , D_3 и D_4 (D_2 -подобные рецепторы) — на холинергических и ГАМКергических нейронах стриатума, на дофаминовых нейронах черной субстанции и гипофиза. D_1 -подобные рецепторы сопряжены с белком G_s , который стимулирует аденилатциклазу, D_2 -подобные рецепторы — с G_i -белком, который ингибирует аденилатциклазу, блокирует кальциевые каналы, но активирует калиевые каналы клеточных мембран.

Если агонисты дофаминовых рецепторов взаимодействуют со специфическими D_2 -рецепторами на поверхности клеток гипофиза, секретирующие пролактин, это вызывает снижение в клетке уровней циклоаденозинмонофосфата и внутриклеточного кальция, в результате чего сначала замедляется секреция пролактина, а затем снижается и транскрипция гена пролактина, приводя к уменьшению синтеза пролактина. Антимитотическая активность агонистов дофаминовых рецепторов приводит к уменьшению размеров микро- и макропролактином.

Фармакокинетика

Агонисты дофаминовых рецепторов всасываются в ЖКТ. Абергин является смесью двух изомеров 2-бром-эргокриптина (α и β) с однотипной фармакологической активностью, но различной липофильностью, что обеспечивает препарату более длительное всасывание из кишечника, чем бромкриптин. Поэтому абер-

гин отличается от бромкриптина большей продолжительностью действия. Хинаголид и каберголин характеризуются большим периодом полувыведения, и их можно назначать соответственно 1 р/сут и 2 р/нед.

Препараты группы имеют эффект первого прохождения через печень. Из-за подобного эффекта биодоступность данных средств довольно низкая, например для бромкриптина — 6%. Метаболизируются ЛС в т.ч. с участием цитохрома P-450, но ни индукции, ни ингибирования зависимых от него ферментов не выявлено. Выводятся данные стимуляторы дофаминовых рецепторов в основном (хинаголид на 95%) в виде неактивных метаболитов с желчью в кишечник (табл. 8.2).

Место в терапии

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов — метод выбора для лечения синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма, обусловленного пролактиномой гипофиза или идиопатической гиперсекрецией пролактина. При этом восстанавливается циклическая активность гипоталамуса, нормализуется продукция гонадотропных гормонов гипофиза, прекращается галакторея, восстанавливаются нормальный двухфазный менструальный цикл и фертильность.

При макропролактинеме назначают более высокие дозы, чем при микропролактинеме или идиопатической гипер-

Таблица 8.2. Некоторые фармакокинетические параметры дофаминометиков

| ЛС | Связывание с белками плазмы, % | T_{Cmax} , ч | $T_{1/2}$, ч | Продолжительность действия, сут | Путь элиминации |
|-------------|--------------------------------|-----------------------|--|---------------------------------|---|
| Бромкриптин | 90–96 | 1–3 | Двухфазный: 4–4,5 — альфа-фаза, 15 — окончательная | 0,5 | С желчью — 86%, с мочой — 2,5–5,5% |
| Каберголин | 40–42 | 2–3 | 63–69 | 14 | С желчью — 60%, с мочой — 22% |
| Хинаголид | 90 | | 22 | 1 | 95% с желчью и мочой в виде метаболитов |

пролактинемии. Лечение проводят длительное время, для исключения роста аденомы осуществляют оценку полей зрения (периметрию) и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Если уровень пролактина остается в норме на протяжении двух лет, дозу под контролем уровня пролактина постепенно снижают. Вследствие лактотрофоидного эффекта агонистов дофаминовых рецепторов после их отмены уровень пролактина у многих пациентов остается в норме.

В случае толерантности к бромокриптину показано назначение каберголина и хинаголида. При неэффективности или непереносимости всех агонистов дофаминовых рецепторов показано хирургическое лечение.

При планировании беременности предпочтение отдают бромокриптину как наиболее безопасному для плода. Перед зачатием проводят годичный курс лечения, во время которого женщина должна использовать барьерные методы контрацепции. При необходимости бромокриптин комбинируют с индукторами овуляции (кломифен, гонадотропины).

Побочные эффекты и предостережения

Самыми частыми побочными эффектами агонистов дофаминовых рецепторов (особенно бромокриптина) являются тошнота, запоры и боли в животе. Каберголин переносится лучше.

Агонисты дофаминовых рецепторов могут снижать АД (вплоть до ортостатического коллапса), вызывать головные боли и провоцировать развитие депрессий и психозов у предрасположенных пациентов.

По риску применения во время беременности эти ЛС относятся к классу В, их не рекомендуют использовать беременным, однако зачатие на фоне их приема не является показанием к прерыванию беременности. При терапии агонистами дофаминовых рецепторов целесообразно применение негормональной контрацеп-

ции. Пациентку следует предупредить, что в случае зачатия необходимо обсудить с врачом вопрос о продолжении или прекращении терапии. Кроме того, следует информировать женщину, что после родов данные ЛС могут вызвать ускоренное возобновление функции яичников, следовательно, о вероятности раннего послеродового зачатия.

В начале лечения для профилактики тошноты и рвоты рекомендуется за 1 ч до приема препарата назначать противорвотные ЛС.

Принимая агонисты дофаминовых рецепторов, следует воздерживаться от работы, связанной с повышенной концентрацией внимания.

При передозировке агонистов дофаминовых рецепторов отмечаются головная боль, галлюцинации, снижение АД, возможны сонливость, обморок, коллапс. Лечение симптоматическое, следует принимать меры для поддержания АД, при необходимости назначают метоклопрамид.

Противопоказания

Наиболее общими противопоказаниями являются повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи или другим компонентам ЛС; беременность и лактация (ЛС выделяются с молоком); выраженные нарушения функции печени; послеродовой психоз в анамнезе, эндогенные психозы. Кроме того, отдельные ЛС группы имеют особые условия, при которых их назначать не следует, некоторые из них приведены ниже.

Каберголин не применяют при нарушении дыхания вследствие фиброзных изменений (в т.ч. в анамнезе); бромокриптин — при эссенциальном и семейном треморе, хорее Геттингтона, язвенных поражениях ЖКТ. Бромокриптин и каберголин противопоказаны при артериальной гипертензии, заболеваниях ССС. Каберголин не назначают на фоне приема антагонистов дофаминовых D₂-рецепторов, средств, обладающих гипотензивным эффектом.

Взаимодействия

Наиболее широко изучены взаимодействия с другими ЛС бромкриптина. При совместном назначении бромкриптина с некоторыми противовирусными ЛС, например, ритонавиром или антибактериальными препаратами (эритромицин, кларитромицин и др.), как правило, увеличиваются биодоступность и C_{max} бромкриптина, что может потребовать снижения дозы.

Бромкриптин усиливает эффект гипотензивных ЛС, каберголин тоже следует с осторожностью применять одновременно со средствами, обладающими гипотензивным эффектом.

Ингибиторы МАО и другие препараты, обладающие дофаминимитическими свойствами, увеличивают риск побочных эффектов бромкриптина и других агонистов дофаминовых рецепторов. Бромкриптин усиливает действие леводопы. Каберголин не следует применять одновременно с антагонистами дофаминовых D_2 -рецепторов.

Ряд ЛС (тиоксантины, фенотиазины, фуразолидон, галоперидол, метоклопрамид, прокарабазин, селегилин, алкалоиды спорыньи, метилдофа и др.) повышают концентрацию бромкриптина в плазме и риск развития побочных эффектов.

Одновременный прием агонистов дофаминовых рецепторов и этанола противопоказан. Выявлено, что при сочетании алкоголя с бромкриптином развиваются дисульфирамоподобные реакций (боль в груди, гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, пульсирующая головная боль, нечеткое зрение, слабость, судороги); алкоголь ухудшает переносимость хинаголида.

Бромкриптин снижает эффективность пероральных контрацептивов.

Бутирофеноны уменьшают фармакологическую активность бромкриптина.

На связь каберголина с белками плазмы с некоторой вероятностью могут влиять препараты, хорошо связывающиеся с белками плазмы.

Литература

1. Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами // *Consilium medicum*. 2007; 6 (9).
2. Болдырева Н.В., Уварова Е.В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин // *РМЖ*. 2007; 3 (15): 191.
3. Майоров М.В. Пролактин и его ингибиторы // *Провизор*. 2007; 13–14.
4. Кушнир О.Н. Гиперпролактинемия в психиатрической практике (клиническая картина, лечение, профилактика) // *Consilium medicum*. 2007; 1 (9).
5. Серов В.Н., Бурлев В.А., Колода Ю.А. и др. *Алгоритмы диагностики и лечения. Гинекологические заболевания*. — М.: Литтеппа, 2008.
6. Roth B.L. *Drugs and Valvular Heart Disease* // *New Engl. J. Medicine*. 2007; 356: 6.
7. Schade R., Andersohn F., Suissa S., Haverkamp W., Garbe E. *Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation* // *New Engl. J. Medicine*. 2007; 356: 29.
8. Stephens J.W., Price D.E., Ionescu A., et al. *Dopamine Agonists and Valvular Heart Disease* // *New Engl. J. Medicine*. 2007; 356: 1676.

Глава 9. Бисфосфонаты

Указатель описаний ЛС

Алендроновая кислота
Золедоновая кислота
Ибандоновая кислота
Ризедоновая кислота
Тилудоновая кислота
Этидроновая кислота

Свое название эта группа ЛС получила благодаря наличию в химической структуре соединений атома углерода, связанного с двумя атомами фосфора (негидролизуемая связь P—C—P). По своей структуре бисфосфонаты схожи с эндогенным пирофосфатом; они способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. Бисфосфонаты обладают высокой терапевтической активностью и низкой токсичностью.

Первым ЛС, внедренным в клиническую практику, стала этидроновая кислота. Вместе с клодроновой и тилудроновой кислотами они составили I поколение бисфосфонатов. Первоначально бисфосфонаты использовали лишь для лечения болезни Педжета (деформирующий остеит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Однако затем антирезорбтивное действие бисфосфонатов нашло применение при лечении остеопороза. В настоящее время все большее распространение получают новые поколения бисфосфонатов — II, к которому относятся памидроновая и алендроновая кислоты, и III, включающее ибандоновую и золедоновую кислоты. Наибольшей терапевтической эффективностью обладают препараты III поколения. Следует отметить, что принадлежащая к этому поколению ибандоновая кислота может иметь удобную для пациентов схему приема — 1 р/мес.

Все препараты I и II поколений принимаются внутрь, за исключением клодроновой кислоты, которая вводится в/в. Для ЛС III поколения может использоваться любой из этих путей введения.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Действие бисфосфонатов в организме подавляет резорбцию костной ткани, предупреждает патологическую кальцификацию мягких тканей, кристаллообразование, рост и агрегацию кристаллов оксалата и фосфата кальция в моче. Хотя механизм действия данных ЛС еще окончательно не определен, выявлено, что они влияют на несколько процессов.

Бисфосфонаты захватываются остеокластами и нарушают в них процессы, связанные с выполнением физиологической функции — формирование цитоскелета.

Кроме того, бисфосфонаты, вероятно, вызывают апоптоз остеокластов.

Под действием бисфосфонатов клетки-предшественники остеокластов теряют способность к дифференцировке, в результате уменьшается количество зрелых остеокластов.

Усиливает этот процесс способность бисфосфонатов ингибировать синтез остеокласт-стимулирующих факторов.

И, наконец, под влиянием бисфосфонатов в зоне костной резорбции увеличивается количество остеобластов.

Метаболизм ЛС I поколения (этидроновая, клодроновая и тилудроновая кислоты) происходит с образованием соединений, которые являются аналогами АТФ. Эти соединения накапливаются в остеокластах и нарушают их функцию и/или вызывают апоптоз. Аминобисфосфонаты действуют иначе: они не подвергаются метаболизму, тем не менее путем ингибирования фанезил-пирофосфатазы и других этапов метаболизма мевалоната (с образованием холестерина, геранилгеранил дифосфата и др.) нарушают дифференцировку предшественников остеокластов, а также стимулируют их апоптоз. Таким образом, присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бисфосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности ЛС. Обнаружена прямая корреляция между эффективностью подавления резорбции и степенью ингибирования фермента.

Под действием бисфосфонатов увеличивается число остеобластов в губчатом веществе и кортикальном слое кости, восстанавливается объем остеοидной ткани и увеличивается объем губчатого вещества кости. В результате снижается уровень маркеров костной резорбции, повышается минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Таким образом, бисфосфонаты предотвращают разрушение костной ткани в участках резорбции и повышают ее прочность, что снижает риск переломов. Так, ибандроновая кислота при длительной терапии снижает вероятность переломов более чем на 60% (данные получены по результатам международных клинических исследо-

ваний с привлечением более 13 000 пациентов).

Ингибция остеоклатической костной резорбции наблюдается при низкой концентрации бисфосфонатов всех поколений. Применение ЛС в более высоких дозах может вызвать ингибирование минерализации и привести к остеомалиции. Однако вероятность этого осложнения значительно ниже при назначении бисфосфонатов третьего поколения. Предполагают, что причиной этого является то, что параллельно со снижением костной резорбции тормозится образование костной ткани, но значительно слабее и медленнее.

В организме бисфосфонаты образуют стойкие хелатные комплексы с двух- и трехвалентными ионами многих металлов. Прежде всего они связывают Ca^{2+} , что уменьшает возможность образования нерастворимых соединений кальция с мукополисахаридами, щавелевой и фосфорной кислотами. Обнаружено, что при интерстициальном нефрите бисфосфонаты способны оказывать умеренное противовоспалительное действие.

Итак, бисфосфонаты благодаря своим фармакологическим свойствам, наличию различных лекарственных форм являются препаратами выбора среди средств, влияющих на костную резорбцию.

Фармакокинетика

Бисфосфонаты плохо всасываются в ЖКТ; пища еще в большей степени уменьшает абсорбцию, поэтому при использовании ЛС в виде таблеток их следует принимать натощак не менее чем за 30–60 мин до еды, запивая при этом обычной питьевой водой (1 стакан). Таблетки необходимо проглатывать целиком в положении сидя или стоя, рекомендуется не ложиться еще в течение часа. Для профилактики возможных изъязвлений в верхних отделах ЖКТ, нельзя разжевывать (рассасывать) таблетки бисфосфонатов. Поливалентные катионы нарушают всасывание бисфосфонатов в ЖКТ. Таким образом, пищевые

продукты (в том числе молоко), лекарственные средства, пищевые добавки (содержащие кальций, алюминий, магний, железо) не следует употреблять ранее, чем через час после приема препарата.

В связи с плохой всасываемостью в ЖКТ нередко применяют растворы бисфосфонатов для в/в введения. Выведение бисфосфонатов осуществляется в 2 фазы: первая — быстрая (обычно несколько часов) и вторая — медленная (несколько дней, а у некоторых ЛС несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением ЛС из костей. Длительность нахождения соединения в костной ткани зависит от скорости обновления скелета. Бисфосфонаты не подвергаются метаболизму, поэтому выводятся почками путем секреции практически в неизменном виде (табл. 9.1). В течение первых 48 ч после приема экскретируется около 50% абсорбированного бисфосфоната.

Место в терапии

Показанием к лечению бисфосфонатами считают остеопороз с высокой костной

резорбцией. Наиболее часто бисфосфонаты (алендроновая и ризедоновая кислоты) используют для лечения остеопороза в постменопаузе. Результаты крупных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что алендроновая кислота у женщин в постменопаузе существенно увеличивает МПКТ по сравнению с плацебо, а также снижает риск возникновения новых переломов позвонков (почти на 50%) и переломов другой локализации. Оптимальное подавление костной резорбции и увеличение МПКТ при минимальных побочных эффектах достигается на фоне приема алендроновой кислоты в дозе 10 мг/сут или 70 мг 1 р/нед. Помимо алендроновой кислоты, к ЛС выбора для лечения остеопороза в постменопаузе относится ризедоновая кислота, эффективность которой также подтверждена в многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследованиях. Другие бисфосфонаты (этидроновая, тилудроновая, памидроновая, ибандроновая и золедроновая кислоты) редко применяются для лечения остеопороза в постменопаузе (обычно при непереносимости алендроновой и ризедоновой кислот).

Таблица 9.1. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов

| ЛС | Связывание с белками плазмы, % | $T_{1/2}$, ч | Путь элиминации | Примечание |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|--|
| Алендроновая кислота | 78 | Около 10 лет ¹ | Почечный | Почечный клиренс — 71 мл/мин, системный — 200 мл/мин |
| Золедроновая кислота | 56 | 0,23–1,75 (167 ¹) | Почечный | Общий плазменный клиренс — 2,54–7,54 л/ч |
| Ибандроновая кислота | 85 | 10–16 | Почечный | Общий клиренс 84–160 мл/мин |
| Клодроновая кислота | Слабое | 13 (несколько лет ¹) | Почечный | Клиренс — 110 мл/мин |
| Памидроновая кислота | 54 | 21–35 | Почечный | Почечный клиренс 58, 42 и 44 мл/мин при в/в инфузии 30, 60 и 90 мг в течение 4 ч соответственно |
| Ризедоновая кислота | 24 | 1,5 (480 ¹) | Почечный | Клиренс — 122 мл/мин, объем распределения — 6,3 л/кг, T_{Cmax} — 1 ч |
| Тилудроновая кислота | 90 | 150 ¹ | Почечный | С осторожностью при нарушениях функции почек (КК 90–30 мл/мин) |
| Этидроновая кислота | Нет данных | 1–6 | Почечный | Терапевтическая концентрация 10 мкмоль/л поддерживается в моче, слюне и крови в течение 12–42 ч. |

¹Период полувыведения из костей.

Поскольку антирезорбтивное действие эстрогенов обусловлено принципиально другими механизмами, сочетанное применение бисфосфонатов и эстрогенов еще более эффективно для лечения остеопороза в постменопаузе.

Исследования, проведенные на основе принципов доказательной медицины, убедительно продемонстрировали пользу бисфосфонатов для профилактики остеопороза в постменопаузе. Как правило, с этой целью используют алендронат или ризедронат в дозе 5 мг/сут.

Кроме того, бисфосфонаты с успехом применяются при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилизационном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты являются ЛС выбора для лечения болезни Педжета (деформирующий остеоит), а также гиперкальциемии опухолевой этиологии. Как правило, при болезни Педжета применяют этидроновую, тилудоновую, алендроновую, памидоновую и ризедоновую кислоты. При гиперкальциемии опухолевой этиологии обычно рекомендуют этидроновую, клодроновую, ибандоновую, памидоновую и золедроновую кислоты. Бисфосфонаты могут использоваться и при гиперкальциемии иной этиологии (например, при гиперпаратиреозе).

Побочные эффекты и предостережения

ЛС в большинстве случаев хорошо переносятся, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. При приеме внутрь иногда возникают боли в эпигастриальной области (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни) особенно на фоне больших доз; у некоторых больных — запор, диарея, метеоризм, дисфагия. Крайне редко отмечаются нарушения функции почек, нарушение осязания и жалобы на металлический привкус во рту. У пациентов с эрозивным гастритом или язвенной болезнью в анамнезе прием бисфосфонатов может вызвать рецидивы заболевания.

При в/в введении памидоновой, алендроновой или ибандоновой кислот возможно повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). В большинстве случаев специфического лечения при подобном состоянии не требуется, поскольку симптомы исчезают в течение одних суток.

У некоторых пациентов отмечаются бессимптомные гипофосфатемия и гипокальциемия. В связи с этим рекомендуется принимать совместно с бисфосфонатами препараты кальция и витамина D. Могут возникать различные кожные реакции (сыпь, эритема), а также головная боль, миалгии.

Очень редко развиваются побочные реакции со стороны органа зрения (боль, нарушение зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты).

В связи с тем, что из организма бисфосфонаты выводятся почками, с осторожностью следует назначать ЛС больным с ХПН, применение этих средств не рекомендуется при тяжелой почечной недостаточности. С осторожностью назначают бисфосфонаты при хроническом энтероколите.

Противопоказания

К противопоказаниям к назначению бисфосфонатов относятся беременность и лактация, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), повышенная чувствительность к бисфосфонатам, а также гипокальциемия.

Взаимодействие

ЛС, особенно содержащие многовалентные катионы (препараты кальция, антациды и др.), при применении внутрь нарушают абсорбцию бисфосфонатов из ЖКТ, если они принимаются ранее получаса после приема бисфосфоната.

НПВС при использовании одновременно с бисфосфонатами увеличивают веро-

ятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (в частности, ранитидин), увеличивая рН желудочного сока, может повышать биодоступность принимаемых внутрь бисфосфонатов (алендроновой кислоты).

Аминогликозидные антибиотики следует с осторожностью назначать одновременно с бисфосфонатами, т.к. ЛС обеих групп понижают уровень кальция в сыворотке на длительное время.

Так как антирезорбтивное действие эстрогенов обусловлено принципиально иными механизмами, то их сочетанное применение с бисфосфонатами усиливает терапевтический эффект при терапии постменопаузального остеопороза.

Литература

1. Влахов Л., Кулулиас В., Кускуни Е. и др. Сравнение Бондроната для перорального приема и Бондроната для внутривенного введения при лечении метастатического поражения костной ткани // РМЖ. 2008; 27 (16): 1834.
2. Иванов В.Г., Семглазов В.Ф., Семглазов В.В. и др. Бисфосфонаты в клинической онкологии: использование у больных солидными опухолями // Фарматека. 2007; 18: 23–28.
3. Серов В.Н., Бурлев В.А., Колода Ю.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения. Гинекологические заболевания. М.: Литтерра, 2008.
4. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Шереметьев Н.В., Амбросов И.В. Профилактика остеопороза в различные периоды жизни // ЖРОАГ. 2007; 3: 39–46.
5. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Остеопороз — современные возможности терапии и проблема приверженности пациентов лечению // Фарматека. 2007; 6: 29–34.
6. Glowacki J. The Deceiving Appearances of Osteoclasts // New English Journal Medicine. 2009; 360: 80.
7. Kwek E. B.K., Koh J. S.B., Howe T. S. at al. More on Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis // New English Journal Medicine. 2008; 359: 316–318.
8. Reid D.M., Devogelaer J-P., Saag K. at al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // The Lancet. 2009; 9671 (373): 1253–1263.
9. Ralston S.H., Langston A.L., Reid I.R. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone // The Lancet. 2008; 9633 (372): 155–163.
10. Weinstein R.S., Roberson P.K., Manolagas S.C. Giant Osteoclast Formation and Long-Term Oral Bisphosphonate Therapy // New English Journal Medicine. 2009; 360: 53.

Глава 10. Противогрибковые средства

Указатель описаний ЛС

Полиеновые антибиотики

Натамицин
Нистатин
Леворин

Производные имидазола

Бифоназол
Бутоконазол
Изоконазол
Кетоконазол
Клотримазол
Миконазол
Оксиконазол
Омоконазол
Эконазол

Производные триазола

Вориконазол
Итраконазол
Флуконазол

- Микофлюкан 589
- Флюкостат 617

Комбинированные препараты

Азитромицин/флуконазол/
секнидазол
■ Сафоид 608
Миконазол/метронидазол
■ Нео-Пенотран Форте 594
Неомицина сульфат/полимиксин В
сульфат/нистатин
Нистатин/нифурадел
■ Макмирор Комплекс 581
Тернидазол/неомицин/нистатин/
преднизолон

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов наиболее часто являются причиной обращения пациенток к гинекологу. По данным ВОЗ, женщины детородного возраста составляют большинство в этой группе (75% пациенток моложе 25 лет). Заметное число среди них страдают болезнями, вызванными грибами.

Противогрибковые средства подавляют рост и размножение патогенных грибов — возбудителей микозов человека. Микозы были известны еще в античность, но в последнее время наблюдается увеличение количества регистрируемых случаев заболеваний и числа разновидностей возбудителей, что связано с рядом факторов. Пожалуй, основным среди них является побочное действие некоторых ЛС, прежде всего антибиотиков и иммунодепрессантов. Микозы, в т.ч. тяжелые висцеральные, сопровождают некоторые заболевания — онкологические (особенно гематоонкологические), ВИЧ-инфекцию. Наблюдается появление патогенных свойств у грибов, ранее считавшихся непатогенными. Значение ЛС с антимикотической активностью для профилактики и лечения грибковых заболеваний возрастает. Однако отмечается развитие устойчивости грибов к имеющимся антимикотикам, что увеличивает потребность в поиске новых ЛС.

В середине XX в. был обнаружен первый противогрибковый препарат — антибиотик полиенового ряда — нистатин. Несколькими годами позднее в медицине начали применять гризеофульвин, еще с 1939 г. известный как средство для лечения грибковых заболеваний растений. В это же время был синтезирован амфотерицин В — эффективный антибиотик этого же ряда. В 1970-х гг. началась эра азолов. В клинику были внедрены антимикотики — производные имидазола (клотримазол, миконазол, кетоконазол). Позднее в 1980–1990-х гг. стали применять производные триазола (итраконазол, флуконазол) и аллиламины (тербинафин, нафтифин).

В настоящее время в клиническую практику внедряются новые лекарственные формы (липосомальные), новые производные известных препаратов (триазолы), ЛС новых химических рядов (эхинокандины).

Классификация

Противогрибковые ЛС имеют различное происхождение, механизм действия, спектр антимикотической активности, особенности клинического применения и т.д. Эти ЛС классифицируют по каждому из этих признаков. Наиболее распространена классификация, основанная на химической структуре соединений (табл. 10.1).

Препараты 2-й и 3-й групп часто объединяют под единым названием — азолы. В таблице 10.1 представлена группа комбинированных препаратов, обладающих, помимо пртивогрибкового действия, активностью в отношении некоторых других возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. На препараты этой группы будет обращено особое внимание в разделе, посвященном применению ЛС.

В клинике среди противомикотиков часто выделяют 3 группы средств: для

лечения системных микозов (1), кандидозов (2), трихо- и эпидермофитий (3).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Полиеновые антибиотики

В эту группу входят ЛС природного происхождения, продуцируемые микроорганизмами (*Streptomyces noursei*, *Streptomyces nodosum*, *Streptovercillium mycoheptenicum*, *Actinomyces levoris* Krass). Соединения связываются с эргостеролом (аналог холестерина) клеточной мембраны грибов, нарушая тем самым ее функциональную активность. В мембране образуются поры, через которые их клетки выводят ионы и даже макромолекулы. В процессе подобного лизиса клетка гибнет.

Полиены имеют весьма широкий спектр противогрибковой активности. Натамицин и нистатин активны в отно-

Таблица 10.1. Классификация противогрибковых средств

| № | Группа | Представители |
|---|---|--|
| 1 | Полиеновые антибиотики | Амфотерицин В Леворин Микогеπτин Натамицин Нистатин |
| 2 | Производные имидазола | Бифоназол Бутоконазол Изоконазол Кетоконазол Клотримазол Миконазол Оксиконазол Омоконазол Эконазол |
| 3 | Производные триазола | Вориконазол Итраконазол Флуконазол |
| 4 | Препараты других групп (в главе не рассматриваются) | Аморолфин, Тербинафин, Каспофунгин, Флуцитозин Гризеофульвин, Нафтифин, Циклопирокс |
| 5 | Комбинированные средства | Миконазол/метронидазол Неомицина сульфат/полимиксина В сульфат/нистатин Нистатин/нуфурател Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон Азитромицин/флуконазол/секнидазол |

шении *Candida* spp. Кроме того, натамицин применяют при инфекции, вызванной простейшими (трихомонады).

Производные имидазола и триазола (азолы)

В настоящее время эта группа наиболее широко представлена среди синтетических противогрибковых средств. В нее входят препараты для системного применения и местные антимикотики.

В результате действия всех азолов, как и полиеновых антибиотиков, нарушаются структуры и функции клеточной мембраны клеток гриба путем негативного влияния на состояние основного структурного компонента этой мембраны — эргостерола. Однако достигается это иными механизмами, чем в случае влияния полиенов. Производные имидазола и триазола нарушают синтез эргостерола, ингибируя цитохром Р450-зависимые ферменты, катализирующие образование эргостерола из предшественников. Азолы, таким образом, обладают преимущественно фунгистатическим действием. Однако при местном применении в результате создания высоких концентраций может отмечаться фунгицидный эффект в отношении некоторых грибов.

Препараты группы имеют широкий спектр противогрибкового действия.

При местном назначении азолы эффективны при заболеваниях, вызванных *Candida* spp., *Microsporium*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Malassezia furfur* и некоторых других возбудителях, вызывающих поверхностные микозы. Обнаружено их влияние на отдельные грамположительные кокки и коринебактерии. Действие клотримазола отмечено в отношении анаэробов (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*), а также *Trichomonas vaginalis* (в высоких концентрациях).

При системном применении в случае поверхностных и инвазивных микозов активность азолов выявлена в отношении *Candida albicans*, *Candida tropicalis* и других *Candida* spp., но они слабо влияют на *Candida glabrata*, *Candida krusei*. Производные имидазола и триазола эффективны при заболеваниях,

вызванных *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Однако к ним мало чувствительны *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и *Zygomycetes*. Отмечена активность азолов в отношении *Leishmania major*, но на другие простейшие и бактерии они не влияют.

Среди азолов наиболее широким спектром антимикотической активности при приеме внутрь обладают производные триазола — вориконазол и итраконазол. Эти препараты способны влиять на плесневые грибы *Aspergillus* spp. Вориконазол эффективнее итраконазола в отношении *Pseudallescheria boydii* и *Fusarium* spp. Кроме того, он обладает высокой активностью в отношении *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

Фармакокинетика

Полиеновые антибиотики

Полиены практически не всасываются ни из ЖКТ, ни с поверхности неповрежденной кожи или слизистых, таким образом, они не оказывают системного действия (табл. 10.2). При приеме внутрь выводятся через кишечник. Слабое резорбтивное действие отмечено у нистатина, но и он практически полностью выводится с каловыми массами, не кумулируя. При температуре тела в результате плавления вагинальных свечей образуется пенная масса, обеспечивающая равномерное распределение антибиотика (натамицин) по слизистой оболочке.

Для ЛС этой группы используются различные пути введения. Лекарственные формы полиеновых антибиотиков, назначаемых в практике акушерства и гинекологии, приведены в таблице 10.2. В конце XX в. были разработаны липид-ассоциированные формы антибиотика для амфотерицина В. Подобные виды препаратов обладают значительно меньшей токсичностью, чем свободные соединения и традиционные ЛС. Кроме того, липосомальная форма создает более высокие

концентрации антибиотика, чем обычный амфотерицин В, и дольше сохраняет препарат в крови. Отчасти эта лекарственная форма, изменяя распределение препарата по тканям, способствует преимущественному действию ЛС именно на клетки гриба. Для других представителей группы подобные виды препаратов пока не внедрены.

Производные имидазола и триазола (азолы)

Препараты группы, которые хорошо абсорбируются из ЖКТ, относят к азолам для **системного** применения (кетоназол, флуконазол, итраконазол, вориконазол). При этом на абсорбцию одних соединений (флуконазол) не влияет прием пищи и величина рН желудочного сока, а проникновение других ЛС (итраконазол, кетоназол) значительно варьирует в зависимости от этих условий. Лекарственные формы производных имидазола и триазола для системного и местного применения приведены в **таблице 10.2**.

Азолы проникают в большинство тканей и биологических жидкостей организма, создавая в них терапевтические концентрации. Однако отдельные препараты обладают индивидуальными особенностями. Так, флуконазол хорошо проходит через ГЭБ и накапливается в спинномозговой жидкости, а кетоназол плохо проникает через ГЭБ. При менингите грибковой природы содержание флуконазола в ликворе составляло до 80% концентрации препарата в плазме. Если концентрация флуконазола в слюне здоровых добровольцев практически была равна уровню ЛС в плазме, то итраконазол практически не определялся в слюне, ликворе и внутриглазной жидкости, но его концентрации в ногтевых пластинках и коже в несколько раз превышали плазменные показатели.

Фармакокинетика системных азолов линейная, исключение составляет вориконазол: при повышении дозы препарата в 2 раза АУС увеличивается в 4 раза. Соединения довольно длительно выводятся из организма: $T_{1/2}$ — от 20 до 50 ч

и лишь для кетоназола — около 8 ч. Азолы, как правило, метаболизируются в печени, при этом производные имидазола обычно быстрее, чем триазолы. Выводятся препараты преимущественно через ЖКТ. Однако, например, 14–22% дозы миконазола экскретируется в виде неактивных метаболитов с мочой, своеобразное исключение составляет флуконазол, экскрецию которого в неизменном виде на 80–90% осуществляют почки.

Местно применяются азолы, плохо всасывающиеся из ЖКТ. Они способны на довольно продолжительное время создавать высокие терапевтические концентрации в коже. Например, клотримазол накапливается в роговом слое эпидермиса, при нанесении на ногти обнаруживается в кератине, при интравагинальном применении высокие концентрации в вагинальном секрете при низких концентрациях в крови сохраняются в течение 48–72 ч. При местном применении из-за незначительной абсорбции большая часть эконазола остается на коже, но его содержание в роговом слое превышает минимальную ингибирующую концентрацию для дерматофитов.

Бифоназол обладает одним из наиболее длительных периодов $T_{1/2}$ (до 32 ч). Системная абсорбция азолов при местном применении незначительна. Так, при интравагинальном применении омконазола в течение 6 дней абсорбируется 2–3%, хотя при воспалении слизистой оболочки влагалища этот показатель возрастает. Например, для бифоназола при здоровой коже абсорбция менее 1%, при воспалении — 4%, для клотримазола при вагинальном применении она не превышает 10%. Абсорбированный клотримазол метаболизируется в печени до неактивных соединений, при этом происходит индукция микросомальных ферментов печени. Метаболиты выводятся через кишечник.

Место в терапии

Полиеновые антибиотики и азолы применяются при инфекционно-воспали-

Таблица 10.2. Лекарственные формы противогрибковых средств, применяемых в гинекологии

| Лекарственная форма | Полиеновые антибиотики | Производные имидазола | Производные триазола |
|---|------------------------|---|---------------------------|
| Аэрозоль для наружного применения | | Эконазол | |
| Гель вагинальный | | Клотримазол | |
| Капсулы | | Кетоконазол | Флуконазол Итраконазол |
| Крем | | Изоконазол | |
| Крем вагинальный | | Бутоконазол Клотримазол Миконазол | |
| Крем для наружного применения | Натамицин | Бифоназол Изоконазол Кетоконазол Клотримазол Миконазол Оксиконазол Омоконазол Эконазол | |
| Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий | | | Вориконазол |
| Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения | Леворин | | |
| Мазь для наружного применения | Нистатин Леворин | Кетоконазол Клотримазол | |
| Порошок для наружного применения | | Бифоназол Клотримазол Эконазол | |
| Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь | Леворин | | Флуконазол |
| Раствор для внутривенного введения | | | Флуконазол |
| Раствор для инфузий | | | Флуконазол |
| Раствор для наружного применения | | Клотримазол Бифоназол Клотримазол Эконазол | |
| Раствор для приема внутрь сироп | | | Итраконазол |
| Спрей для наружного применения | | Бифоназол Миконазол | Флуконазол |
| Суппозитории вагинальные | Натамицин Нистатин | Изоконазол Кетоконазол Миконазол Омоконазол Эконазол | |
| Суппозитории ректальные | Нистатин | | |
| Таблетки | Леворин | Кетоконазол | Флуконазол |
| Таблетки вагинальные | Леворин | Клотримазол | Итраконазол |
| Таблетки защечные | Леворин | | |
| Таблетки, покрытые оболочкой | Нистатин | | Вориконазол |
| Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой | Натамицин | | |
| Таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | Флуконазол |
| Шампунь | | Кетоконазол | |

тельных заболеваниях половых органов у женщин (кольпиты, вульвовагиниты, вульвиты, вагиниты, цервициты, псевдоэрозии шейки матки, эндометриты, сальпингиты, сальпингоофориты), вызванных грибами, в т.ч. грибами рода *Candida*. Используются эти ЛС и при кандидоносительстве. Назначаются средства, как правило, местно, но возможно и системное применение.

Первый из азолов системного действия — кетоконазол (производное имидазола) в клинической практике настоящее время утратил свое значение из-за выраженного токсического действия, прежде всего на печень. Вместо него широко применяют производные триазолов (итраконазол и флуконазол). Кетоконазол используется в основном для местного применения.

Кандидамикоз может развиваться как побочное действие при химиотерапии антибактериальными средствами. Для профилактики этой суперинфекции антибиотики сочетают чаще всего с нистатином и леворином.

Другие показания

Причиной для назначения препаратов группы **общерезорбтивного действия** являются кандидоз кожи (в т.ч. дрожжевая опрелость кожных складок и паховой области), кандидоз слизистой полости рта, глотки, пищевода и кишечника, баланопостит, кандидозная паронихия, онихомикоз, кератомикозы, дерматофитии, субкутанные микозы, глубокие эндемические микозы системный кандидоз, криптококкоз различных органов (легких, кожи и др.), криптококковый менингит, кроме того, профилактика грибковых заболеваний при снижении иммунологической резистентности, при трансплантации органов и тканей, при злокачественных новообразованиях. ЛС группы для **местного применения** назначают при кандидозе кожи, кандидозе полости рта и глотки, кандидозной паронихии, баланите, отрубевидном лишае, дерматофитиях, себорейном дерматите, трихомоназе, эритразме.

Комбинированные препараты

Подобные ЛС обладают повышенной эффективностью при терапии различных инфекций. Преимуществами таких средств являются:

- увеличение безопасности применения;
- расширение спектра активности как за счет влияния на более широкий круг микроорганизмов, так и за счет появления новых свойств (противовоспалительных, например);
- повышение противомикробной активности и, как следствие этого, снижение риска развития резистентности микроорганизмов.

Применение комбинированных препаратов уменьшает время клинического выздоровления, позволяет в некоторых случаях достигать терапевтического эффекта при более низких дозах, улучшает качество жизни пациенток.

Для лечения грибковых заболеваний были созданы комбинированные препараты, в гинекологической практике используются следующие средства:

- миконазол/метронидазол;
- неомицина сульфат/полимиксина В сульфат/нистатин;
- нистатин/нифурател;
- тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон/эксципиенты (масла герани и гвоздики).

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон/эксципиенты (масла герани и гвоздики) за счет тернидазола обладает трихомонацидным действием. Неомицин (аминогликозид) является антибиотиком широкого спектра действия и придает средству антибактериальную активность. Благодаря нистатину — антибиотик из группы полиенов — комплекс приобретает противогрибковые свойства. Противовоспалительное действие обеспечивает препарату глюкокортикоид преднизолон. Масла герани и гвоздики поддерживают pH и создают условия нормального функционирования слизистой оболочки влагалища.

Выпускается препарат в виде вагинальных таблеток.

Используется для терапии грибковых вагинитов, вызванных *Candida albi-*

cans; вагинитов при смешанной инфекции (дрожжеподобными грибами, трихомонадами, анаэробной инфекцией). Показанием для назначения является также профилактика развития инфекций (перед абортом, внутриматочными исследованиями, при оперативных лечениях различных гинекологических заболеваний, до и после установки противозачаточной спирали, диатермокоагуляции шейки матки).

Другие показания — вагиниты иной этиологии (бактериальные, трихомонадные), профилактика развития инфекционного процесса перед родами. Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Нистатин/нифурадел состоит из нистатина — антибиотика группы полиенов и синтетического антимикробного средства — нифурадела, производного нитрофурана. Препарат обладает противогрибковой, антибактериальной и противопротозойной активностью.

Лекарственные формы — вагинальные крем и суппозитории.

Применяется в составе комплексной терапии при лечении вульвовагинальных инфекций, вызванных грибами рода *Candida*.

По другим показаниям назначается при вульвовагинитах, заражении бактериями, трихомонадами и хламидиями, а также в комплексной терапии при чувствительности возбудителей к препарату. Применение препарата возможно только по строгим показаниям в I триместре беременности, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца. При необходимости назначения при грудном вскармливании необходимо решить вопрос о его прекращении.

Неомицина сульфат/полимиксина В сульфат/нистатин — комбинированный препарат, в состав которого входят антибиотики, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью. Антибиотики неомицин (аминогликозид)

и полимиксин В (полипептид) активны в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и действуют бактерицидно; нистатин оказывает фунгицидное действие в отношении грибов рода *Candida*.

Лекарственная форма — капсулы вагинальные; препарат практически не всасывается со слизистой влагалища.

Применяют при лечении грибковых вагинитов, вульвовагинитов и цервиковагинитов, для профилактики инфекций при гинекологических хирургических вмешательствах, при установке контрацептивной спирали, перед внутриматочными диагностическими процедурами, при диатермокоагуляции шейки матки.

По другим показаниям препарат применяют при цервицитах и вагинитах бактериального генеза, для профилактики инфекционных осложнений перед родами, при внутриуретральных исследованиях. Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

Миконазол/метронидазол — комплексный препарат, представляющий собой комбинацию производных имидазола, оказывает противопротозойное, антибактериальное и противогрибковое действие.

Метронидазол обладает противомикробной и противопротозойной активностью, оказывает бактерицидное и противоязвенное действие. Миконазол оказывает фунгицидное действие в отношении обычных дерматофитов, дрожжей и различных других грибков, обладает антибактериальным действием по отношению к некоторым грамположительным бактериям, при интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*.

Лекарственная форма — вагинальные суппозитории и вагинальные таблетки. Эффект вагинальных таблеток обеспечивает пероральный прием метронидазола.

Применяют препарат при кандидозных вагинитах.

По другим показаниям назначают при вагинитах иной этиологии — трихомонадным, неспецифическом. Препарат

противопоказан при беременности (особенно I триместр) и грудном вскармливании (на время лечения кормление грудью необходимо прекратить).

Переносимость и побочные эффекты

Полиеновые антибиотики могут вызывать аллергические реакции, тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, головную боль, снижение аппетита; кроме этого, в качестве системных нежелательных эффектов возможны гипертермия или озноб. При местном использовании наблюдалось раздражение и жжение в месте применения.

При рассмотрении переносимости и безопасности **азолов** (производных имидазола и триазола) было отмечено, что эффективность и нежелательные побочные реакции, вызываемые этими средствами, не находятся в прямой зависимости от их концентраций в крови.

При **системном** назначении некоторых **производных имидазола** были отмечены тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, сонливость, фотофобия, транзиторное повышение уровня трансаминаз в крови, токсический гепатит, гинекомастия, снижение либидо, выпадение волос.

При **интравагинальном** применении наблюдались жжение, зуд, болезненность, отек и гиперемия слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащенное мочеиспускание и интеркуррентный цистит, боль во время полового акта, ощущение жжения в половом члене у партнера. Возможны спазмы в нижней части живота.

При **аппликациях на кожу** возникали эритема, волдыри, отек, раздражение и шелушение кожи, жжение и покалывание, кожные аллергические реакции.

При **нанесении на слизистую** полости рта: покраснение слизистой оболочки, жжение, раздражение, ощущение покалывания в месте нанесения.

Производные триазола при **системном** применении вызывают следующие

наиболее распространенные нежелательные реакции.

Нарушения со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в животе, нарушение аппетита, сухость во рту, изменения функциональных показателей печени, в т.ч. повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, тремор, судороги, депрессия, тревога, агитация, атаксия, гиперестезия, нистагм, изменения вкусового восприятия, нарушения зрения, в т.ч. цветовосприятия, фотофобия, глазодвигательные нарушения.

Нарушения со стороны ССС и системы крови: аритмии, геморрагический или ишемический инсульт, тромбоз, флебит, анемия, тромбоцитопения, лимфоаденопатия, агранулоцитоз, ДВС-синдром.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отеки, дерматит, анафилактические реакции, синдром Стивенса–Джонсона.

Прочие: нежелательные явления со стороны кожных покровов, респираторной и мочеполовой систем, асцит, целлюлит, гриппоподобный синдром, гипокалиемия, отек легких, снижение либидо, импотенция.

При **интравагинальном** введении триазолов: гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, зуд, жжение, боль во время полового акта, ощущение жжения в пенисе у полового партнера, очень редко анафилактические реакции.

При **наружном** использовании редко отмечались зуд, жжение, сыпь, крапивница, гиперемия, шелушение кожи, редко — контактный дерматит.

Противопоказания

Основным противопоказанием к назначению **полиеновых антибиотиков** является гиперчувствительность к ним. Препараты этой группы не следует назначать при туберкулезе кожи. Леворин, кроме того,

не применяют при острых негрибковых заболеваниях кишечника, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатите, беременности, печеночной и/или почечной недостаточности.

При гиперчувствительности нельзя применять все **производные имидазола**. Кроме того, для отдельных ЛС есть специфические противопоказания: например, миконазол — при герпетической лихорадке, кетоконазол — при острых заболеваниях печени, оксиконазол — при снижении функции коры надпочечников и гипопифиза, тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по применению большинства ЛС этой группы у беременных женщин не проводилось. Беременность является противопоказанием при назначении кетоконазола и оксиконазола, однако использование других ЛС допускается в определенные периоды беременности. Так, клотримазол не следует применять в I триместре беременности. Хотя неблагоприятного действия на плод не выявлено, нежелательно использование вагинального аппликатора с клотримазолом во II и III триместрах беременности, в эти же периоды не следует применять миконазол. Назначение омоконазола в I триместре беременности возможно, если эффект от использования препарата превышает потенциальный риск для плода. По действию на плод эконазол и бутконазол отнесены к категории C по FDA.

При назначении производных имидазола во время грудного вскармливания, как правило, следует решать вопрос о прекращении кормления, т.к. для большинства соединений нет сведений об их проникновении в грудное молоко и/или о проведении контролируемых клинических исследований у кормящих грудью женщин.

Противопоказанием к назначению некоторых ЛС является детский возраст: миконазол — до 12 лет, оксиконазол — до 6 лет. Применение бифоназола в грудном возрасте возможно только под строгим врачебным контролем.

Все **производные триазола** нельзя применять при гиперчувствительности, ограничением для назначения этих средств является известная гиперчувствительность к другим азольными противогрибковым средствам. Особое внимание следует уделить противопоказаниям при одновременном применении препаратов группы и ЛС — субстратов, индукторов и ингибиторов изоферментов цитохрома P-450 (например, астемизол, карбамазепин, пимозид, ритонавир, рифампицин, сиролimus, терфенадин, хинидин, цизаприд, эфавиренз, длительно действующие барбитураты, алкалоиды спорыньи).

Ограничением к применению итраконазола являются хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. в анамнезе), цирроз печени, почечная недостаточность; вориконазола — тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность (при парентеральном введении). Безопасность и эффективность применения данных ЛС у детей не установлены.

При беременности назначение флуконазола возможно только при угрожающих жизни тяжелых инфекциях, когда предполагаемый результат терапии превышает потенциальный риск для плода, т.к. существует вероятность того, что средство может вызвать врожденные нарушения у младенцев, хотя адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата у беременных женщин не проводилось.

В исследованиях на животных было показано, что вориконазол обладает тератогенным и эмбриотоксическим действиями. Препарат относят к категории D действия на плод по FDA. При наступлении беременности в период проведения курса терапии препаратом пациентку необходимо предупредить о возможных нежелательных последствиях.

Назначение итраконазола при беременности возможно только при системных микозах, если ожидаемый эффект превышает потенциальный риск для плода.

Показано, что флуконазол обнаруживается в грудном молоке в сравнимой с плазменной концентрации, итраконазол

тоже проникает в грудное молоко, выведение с грудным молоком вориконазола не изучалось. Таким образом, на время лечения производными триазола следует прекратить грудное вскармливание.

Предостережения

Следует прекращать или использовать с осторожностью вагинальные таблетки или свечи, содержащие **полиеновые антибиотики**, в менструальный период и при беременности. Необходимо учитывать, что этанол, входящий в состав вагинальных свечей, может вызвать реакции гиперчувствительности.

С осторожностью **производные имидазола** назначают при сахарном диабете, нарушениях микроциркуляции, беременности. По строгим показаниям и под тщательным наблюдением врача применение некоторых средств допустимо в строго определенные периоды беременности, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода. И при лактации придерживаются аналогичного правила: возможная польза для матери должна превышать потенциальный риск для ребенка. Применение у грудных детей возможно только под контролем врача, эффективность и безопасность применения имидазола у них не установлены.

При отсутствии положительных результатов или недостаточной эффективности назначенного препарата следует уточнить диагноз и дополнительно обследовать больного (картину крови, состояние иммунной и эндокринной систем, микроциркуляции области поражения и пр.), затем провести корректировку терапии. В некоторых случаях рекомендуют прекратить лечение до получения результатов обследования.

Как правило, применение лекарственных форм для интравагинального использования прекращают на период менструального кровотечения, при продолжении лечения в этот период препарат вводят интравагинально по обычной схеме (эконазол).

У больных с печеночной недостаточностью при проведении курса терапии производными имидазола следует периодически контролировать функциональное состояние печени. Появление первых симптомов, свидетельствующих о повышенной чувствительности или раздражении, является показанием к прекращению лечения.

Необходимо строго соблюдать рекомендованную продолжительность терапии. Не использовать производные имидазола одновременно с другими препаратами для местного применения без внимательного рассмотрения последствий взаимодействия.

Нельзя допускать контакт средства со слизистой оболочки глаз, что особенно вероятно при использовании шампуня. Следует избегать нанесения препарата на участки тела с нарушением целостности кожных покровов. При случайном проглатывании ЛС необходимо промыть желудок.

Для профилактики реинфекции рекомендуется проводить одновременное лечение обоих половых партнеров. Компоненты вагинальных лекарственных форм могут повреждать изделия из латекса или резины (в т.ч. презервативы или внутривлагалищные диафрагмы), поэтому не следует применять данные средства контрацепции одновременно с препаратом, как правило, интервал, разделяющий их применение, должен быть не менее 2 ч.

Для мытья тела следует пользоваться нейтральным или слабощелочным мылом. В период лечения нижнее белье, полотенце и губку для мытья следует дезинфицировать и менять ежедневно.

Так как лечение **производными триазола** может быть начато до получения результатов культурального и других лабораторных исследований, после определения этих показателей терапию необходимо изменить соответствующим образом.

При нарушении функционального состояния иммунной системы организма (трансплантации органов и тканей, СПИД, нейтропения) может потребоваться увеличение дозы препаратов.

Необходимо соблюдать длительность терапии, преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

При назначении триазолов пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы, особенно с хронической сердечной недостаточностью или с потенциально проаритмическими состояниями, необходима индивидуальная оценка соотношения пользы и риска.

В процессе лечения производными триазола необходимо контролировать функцию печени, особенно печеночные пробы и билирубин, показатели периферической крови.

При повышенном уровне трансаминаз препараты могут быть назначены, если ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени.

В ходе терапии необходимо проводить оценки функции почек (лабораторные исследования, в т.ч. определение сывороточного уровня креатинина). У пациентов с нарушением функции почек (при С1 креатинина менее 50 мл/мин) дозу препарата следует корректировать, хотя при однократном приеме изменение дозы, как правило, не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек и/или циррозом печени необходимо контролировать содержание препаратов в плазме и при необходимости соответственно корректировать дозу.

Следует обсудить целесообразность прекращения лечения при появлении симптомов нежелательных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек и прекратить терапию при развитии клинических признаков гепатотоксичности, сыпи, буллезных изменений, многоформной эритемы.

При лечении производными триазола женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции и продолжать их применение до наступления первой менструации после завершения курса терапии.

Поскольку применение триазолов может сопровождаться появлением фоточувствительности, при проведении курса терапии пациентам не следует подвер-

гаться длительному или интенсивному облучению прямым солнечным светом.

При приеме производных триазола, особенно вориконазола, пациентам не следует водить автомобиль в темное время суток, т.к. препараты могут вызвать проходящие и обратимые нарушения зрения. При появлении подобных симптомов больные должны избегать занятий потенциально опасными видами деятельности: операторская работа со сложной техникой, вождение автомобиля.

Вторичная резистентность грибов при использовании любых **азолов** наблюдается редко и возможна, как правило, при длительном применении препаратов, однако при развитии таковой возникает перекрестная устойчивость ко всем азолам.

Азолы назначают новорожденным младенцам первого месяца жизни в той же дозе (мг/кг), что детям более старшего возраста, но с другой периодичностью: в первые 2 нед жизни с интервалом 72 ч; на 3–4-й нед — 48 ч.

Взаимодействие

Полиеновые антибиотики при одновременном применении с клотримазолом взаимно ослабляют эффективность друг друга. Уменьшает активность амфотерицина В кетоконазол (также производное имидазола). Этот препарат несовместим с астемизолом, терфенадином, этанолом. Всасывание кетоконазола значительно снижают антациды, H_2 -блокаторы, холинолитики. Изониазид и рифампицин уменьшают содержание этого ЛС в плазме крови. Так как кетоконазол ингибирует микросомальное окисление, то при одновременном применении средств, метаболизирующихся этой ферментной системой, концентрация последних увеличивается, что ведет к усилению терапевтического действия и повышению токсичности. Однако кетоконазол снижает действие кортикотропина на надпочечники, а одновременный прием гормональных контрацептивов может вызывать прорывное кровотечение.

Взаимодействие азолов с другими ЛС прежде всего зависит от действия соединений на систему ферментов микросомального окисления цитохрома Р-450 (кетоназол > итраконазол > флуконазол). Азолы являются субстратами изоферментов этой системы и оказывают значительное влияние на их активность. Таким образом, происходит взаимное влияние на скорость метаболизма, а следовательно, на содержание препаратов в крови и, таким образом, на их терапевтическое действие и токсичность.

Рифампицин повышает метаболизм триазолов. Например, АУС флуконазола снижается на 25%, а $T_{1/2}$ из плазмы — на 20% (следует предусмотреть возможность повышения дозы флуконазола); уменьшается биодоступность итраконазола. В связи с этим противопоказано одновременное применение вориконазола и рифампицина, ритонавира, эфавиренза, карбамазепина, а также длительно действующих барбитуратов и, кроме того, следующих ЛС: алкалоиды спорыньи, астемизол, пимозид, сиролimus, терфенадин, хинидин, цизаприд. При одновременном применении флуконазола и терфенадина необходим строгий контроль состояния пациентов, учитывая возможность возникновения серьезных аритмий. Тщательное наблюдение необходимо и за больными, принимающими одновременно флуконазол и цизаприд. Итраконазол несовместим с астемизолом, терфенадином, цизапридом, ловастатином, пероральными формами мидазолама и триазолама.

Оценить пользу и риск следует при сочетанном применении вориконазола и рифабутина. При одновременной терапии рифабутином и вориконазолом следует регулярно проводить анализ крови и контролировать нежелательные побочные эффекты. Необходимо допускать одновременное назначение вориконазола и фенитоина (субстрат СYP2C9 и мощный индуктор СYP450) только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Фенитоин снижает биодоступность итраконазола. Концентрацию фенитоина в плазме крови

повышает флуконазол. Флуконазол увеличивает содержание в крови зидовудина, теофиллина.

Вориконазол может повысить концентрации производных сульфонилмочевины (толбутамида, глипизиды и глибуриды) в плазме и вызвать гипогликемию, т.е. при этом следует контролировать уровни глюкозы в крови. Флуконазол также увеличивает $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины, что может вызвать выраженную гипогликемию. При одновременном применении вориконазола с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы возможно усиление токсических эффектов. Вориконазол способен подавлять метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ (ампренавира, нелфинавира, саквинавира), в свою очередь эти ЛС могут ингибировать метаболизм вориконазола, т.е. при одновременном применении этих препаратов необходимо контролировать появление возможных токсических эффектов.

При применении вориконазола у пациентов, получающих омепразол, дозу последнего рекомендуется уменьшить, коррекции дозы вориконазола, как правило, не требуется. При назначении вориконазола одновременно с циклоспорином следует уменьшить дозу циклоспорина (под контролем его концентрации в крови), учитывая его нефротоксичность. Дозу циклоспорина необходимо пересмотреть и после отмены вориконазола. Значимо повышать уровень циклоспорина в крови могут и другие производные триазола, т.е. в таком случае возникает необходимость мониторинга концентрации циклоспорина и уровня креатинина в крови. Аналогично следует поступать и при одновременном применении вориконазола и такролимуса. Вориконазол повышает плазменные концентрации бензодиазепинов и может вызвать развитие пролонгированного седативного эффекта, при подобном сочетании ЛС возможно потребуются коррекция дозы бензодиазепина. Итраконазол усиливает и/или пролонгирует действие дигоксина, блокаторов кальциевых каналов, метилпреднизолона.

Вориконазол и другие производные триазола могут увеличить содержание алкалоидов барвинка в плазме (винкристина и винбластина) и усилить их нейротоксичность; в этом случае необходимо решить вопрос о коррекции дозы алкалоидов барвинка. Под действием вориконазола возрастают концентрации статинов в плазме крови. Из-за опасности рабдомиолиза рекомендуется оценить целесообразность коррекции дозы статинов. Вориконазол также повышает концентрацию кумаринов в плазме, т.е. может возникнуть необходимость коррекции дозы антикоагулянтов. При совместном применении этих ЛС с флуконазолом может удлиняться протромбиновое время (рекомендуется его мониторинг). Усиливает и/или пролонгирует действие пероральных антикоагулянтов итраконазол.

Ингибиторы микросомальных ферментов (индинавир, кларитромицин, ритонавир) увеличивают биодоступность итраконазола.

Циметидин и антациды не влияют на всасывание флуконазола, однако под действием антацидных средств снижается всасывание итраконазола

Из-за фармацевтической несовместимости не следует использовать один катетер или канюлю для введения вориконазола и препаратов для парентерального питания, препаратов крови или 4,2% раствора натрия бикарбоната (совместимость с растворами других концентраций неизвестна).

Литература

1. Воробьева Н.Е., Шипицына Е.В., Соколовский Е.В., Савичева А.М. Динамика выявления *Chlamydia trachomatis* в ходе лечения урогенитальной хламидийной инфекции доксициклином. Трудный пациент, 2006; 5.
2. Жукова Л.Г. Использование Келикса для лечения злокачественных опухолей.

Зарегистрированные показания и результаты новых исследований. 2007; СПЕЦВЫПУСК: Онкология ASCO-2007: 28-36.

3. Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. 2007, М.: Литтерра.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007, М.: Литтерра.
5. Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. 2006; М.: Литтерра.
6. Обращение лекарственных средств, <http://www.regmed.ru>
7. Падейская Е.Н. Фторхинолоны: 20 лет в клинической практике. Значение в терапии урогенитальных инфекций. Фарматека, 2004; 1.
8. Регистр лекарственных средств России, <http://www.rlsnet.ru>
9. Серов В.Н., Бурлев В.А., Колода Ю.А., Коноводова Е.Н., Соколова Ю.Ю. Гинекологические заболевания. 2008, Москва, Литтерра.
10. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Применение кларитромицина при урогенитальной инфекции. Фарматека (Акушерство. Гинекология. Педиатрия), 2004; 1.
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 2002, М.: Боргес.
12. Шубина Д.А., Ганьшина И.П. Применение Келикса в онкологической практике. Фарматека, 2006; 18.
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей. Т. 5. 2003, М.: Литтерра.
14. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. Laurence L. Brunton 11h edition, 2006, McGraw-Hill Medical Publishing Division.

Глава 11. Антибиотики и синтетические антимикробные средства

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные лекарственные средства

Пенициллины

Амоксициллин
Ампициллин
Бензатина бензилпенициллин
Бензилпенициллин
Карбенициллин
Оксациллин
Амоксициллин/клавулановая кислота
Ампициллин/сульбактам
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина
Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин
Пиперациллин/тазобактам
Тикарциллин/клавулановая кислота

Цефалоспорины

Цефазолин
Цефаклор
Цефалексин
Цефепим
Цефиксим
Цефоперазон
Цефотаксим
Цефтазидим
Цефтибутен
Цефтриаксон
Цефуроксим
Цефуроксим аксетил
Цефоперазон/сульбактам

Аминогликозиды

Амикацин
Гентамицин
Нетилмицин
Спектиномицин

Макролиды

Азитромицин
■ Азитрокс521
■ Азицид
■ Сумамед
Джозамицин
Кларитромицин
Рокситромицин
Спирамицин
Эритромицин

Хинолоны

Налидиксовая кислота
Оксалиновая кислота
Пипемидовая кислота

Фторхинолоны

Левифлоксацин
Ломефлоксацин
Офлоксацин
Пефлоксацин
Ципрофлоксацин

Основное место среди антибактериальных химиотерапевтических средств по частоте применения и количеству ЛС занимает группа антибиотиков. К ним относят вещества, образующиеся в результате метаболических процессов в клетках живых организмов (животных, растений, но главным образом микроорганизмов), их полусинтетические и синтетические производные и их аналоги. Препараты на основе этих веществ способны подавлять размножение возбудителей инфекционных заболеваний в организме, а некоторые ЛС ингибировать развитие новообразований, в т.ч. злокачественных. Существует несколько групп соединений, полученных путем химического синтеза, не являющихся структурно родственными какому-то виду антибиотиков, но обладающих противомикробной активностью.

Для эффективности антибактериальной терапии требуется наличие значительного арсенала антимикробных средств, что обуславливается большим разнообразием возбудителей инфекционных заболеваний, их различной чувствительностью к препаратам. Кроме того, успех химиотерапии зависит от возможности микроорганизмов приобретать устойчивость к действию ЛС. Развитие резистентности к препаратам создает необходимость поиска новых соединений с антимикробной активностью, создания на их основе ЛС и их внедрения в практическую медицину.

В настоящей главе рассматривается несколько групп антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды), наиболее широко используемых в гинекологии. Часто применяются и отдельные представители еще нескольких групп, собранных под рубрикой «антибиотики разных групп». Кроме того, на практике используются эффективные комбинированные препараты, они перечислены в списках ЛС, представленных в начале главы. В разделе «место в терапии» обсуждаются особенности этих препаратов. Существует группа антибиотиков, способных подавлять рост малигнизированных клеток млекопитающих. В данной главе они представлены группой «противоопухолевые антибиотики» и рассматриваются отдельно. Среди синтетических антибактериальных препаратов обсуждаются нефторированные и фторированные хинолоны, нитрофураны и нитроимидазолы.

Указатель описаний ЛС**Нитрофураны**

Нитрофурантоин
Фуразолидон

Нитроимидазолы

Метронидазол
Орнидазол
Тинидазол

Антибиотики разных групп

Азтреонам
Доксициклин
Клиндамицин
Линкомицин
Меропенем
Фосфомицин
Фузидовая кислота
Хлорамфеникол

Комбинированные препараты

Имипенем/циластатин
Ципрофлоксацин/тинидазол

Противоопухолевые антибиотики

Блеомицин
Доксорубицин

Антибактериальные лекарственные средства**Классификация**

Существует несколько принципов, по которым большое количество применяемых в клинической практике антибиотиков и противомикробных препаратов можно поделить на группы.

По типу антимикробного действия выделяют бактериостатические и бактерицидные средства. На практике тип действия препарата необходимо учитывать при выборе средств для лечения особенно тяжелых септических процессов.

По преимущественному действию на возбудителей инфекционных заболеваний антимикробные ЛС можно разделить на антибактериальные, противотуберкулезные, противопротозойные, кроме того, выделить специфические противогрибковые и противовирусные средства.

Наиболее удобна и распространена классификация препаратов по химическому строению как основной характеристике, от которой зависят свойства соединений. Выделяют бета-лактамы, которые имеют в своей структуре бета-лактамное кольцо; макролиды, имеющие макроциклическое лактонное кольцо; аминогликозиды, представляющие собой соединенные гликозидной связью аминокислоты и др. Основные группы антибиотиков, применяемые в гинекологии, представлены в **таблице 11.1**.

Кроме антибиотиков, противомикробной активностью обладают препараты, полученные путем химического синтеза, такие как сульфаниламиды, нитроимидазолы, нитрофураны, хинолоны, фторхинолоны и др. Группы синтетических антимикробных средств, рассматриваемые в данной главе, представлены в **таблице 11.1**.

Каждая из перечисленных в таблице групп, антибиотиков и синтетических препаратов, имеет собственную, внутреннюю классификацию.

К **бета-лактамам** относятся пенициллины — первые антибиотики, появившиеся в клинической практике. В данную группу входят также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Все препараты в структуре содержат четырехчленное бета-лактамное кольцо. Это самые распространенные антибиотики в настоящее время.

Пенициллины начали применяться с 1940-х гг. В настоящее время группа содержит большое коли-

Таблица 11.1. Классификация антимикробных ЛС, применяемых в гинекологии

| Группы | Представители |
|-----------------------------|---|
| 1 бета-лактамы | |
| Пенициллины | Амоксициллин Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин Ампициллин/сульбактам Бензатина бензилпенициллин Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина Бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин Бензилпенициллин Карбенициллин Оксациллин Пиперациллин/тазобактам Тикарциллин/клавулановая кислота |
| Цефалоспорины | Цефазолин Цефаклор Цефалексин Цефепим Цефиксим Цефоперазон Цефотаксим Цефтазидим Цефоперазон/сульбактам |
| 2 Аминогликозиды | Амикацин Гентамицин Нетилмицин Спектиномицин |
| 3 Макролиды | Азитромицин Джозамицин Кларитромицин Рокситромицин Спирамицин Эритромицин |
| 4 Антибиотики разных групп | Азтреонам Доксициклин Клиндамицин Линкомицин Меропенем Фосфомицин Фузидовая кислота Хлорамфеникол |
| 5 Хинолоны | Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота |
| 6 Фторхинолоны | Левифлоксацин Ломефлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин |
| 7 Нитрофураны | Нитрофурантоин Фуразолидон |
| 8 Нитроимидазолы | Метронидазол Орнидазол Тинидазол |
| 9 Комбинированные препараты | Имипенем/циластатин Ципрофлоксацин/тинидазол |

чество препаратов, которые разделяют на подгруппы, учитывая происхождение, химические свойства, строение и т.п. В **таблице 11.2** представлены препараты, рассматриваемые в данной главе.

Цефалоспорины в настоящее время наиболее обширная группа антибиотиков бета-лактамой природы. Их принято делить на четыре поколения не только по времени внедрения, но и по основным фармакологическим свойствам, прежде всего по антимикробной активности. Классификация цефалоспоринов представлена в **таблице 11.3**.

Антибиотики группы **аминогликозидов**, содержащие в молекуле аминоксахарид и агликоновый фрагмент — ами-

ноциклитол, также принято делить на поколения. В настоящей главе рассматриваются препараты II поколения и амикацин — представитель IV.

В основе химической структуры **макролидов** лежит макроциклическое лактонное кольцо, имеющее различное число атомов углерода у разных представителей группы. В зависимости от этого антибиотика данного строения делятся на 14-, 15- и 16-членные (**табл. 11.4**).

Хинолоны/фторхинолоны — перспективная группа синтетических противомикробных средств, появившаяся на фармацевтическом рынке сравнительно недавно. Препараты группы делят на поколения (**табл. 11.5**), которые отлича-

Таблица 11.2. Классификация антибиотиков пенициллинового ряда, представленных в данной главе

| Пенициллины | |
|--|----------------------------------|
| Кислотонестойчивые | Кислотоустойчивые |
| Природные | |
| Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли | |
| Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина) | |
| Бензатин бензилпенициллин | |
| Полусинтетические | |
| <i>Изоксазолилпенициллины</i> | |
| Оксациллин | |
| <i>Аминопенициллины</i> | |
| Ампициллин | |
| Амоксициллин | |
| <i>Карбоксипенициллины</i> | |
| Карбенициллин | |
| <i>Ингибиторозащищенные пенициллины</i> | |
| Ампициллин + сульбактам | Пиперациллин+тазобактам |
| Амоксициллин + клавулановая кислота | Тикарциллин+клавулановая кислота |

Таблица 11.3. Классификация цефалоспоринов

| I поколение | II поколение | III поколение | IV поколение |
|--|-------------------|---------------|--------------|
| Средства для парентерального введения | | | |
| Цефазолин | Цефуросим | Цефотаксим | Цефепим |
| | | Цефтриаксон | |
| | | Цефтазидим | |
| | | Цефоперазон | |
| Средства для приема внутрь | | | |
| Цефалексин | Цефуросим аксетил | Цефиксим | |
| Цефадроксил | Цефаклор | Цефтибутен | |

Таблица 11.4. Классификация макролидов

| 14-членные | 15-членные (азалиды) | 16-членные |
|--------------------------|----------------------|------------|
| Природные | | |
| Эритромицин | | Спирамицин |
| | | Джозамицин |
| Полусинтетические | | |
| Кларитромицин | Азитромицин | |
| Рокситромицин | | |

Таблица 11.5. Классификация хинолонов/фторхинолонов

| Нефторированные соединения | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| I поколение | Налидиксовая кислота |
| | Оксолиновая кислота |
| | Пипемидовая (пипемидиевая) кислота |
| Фторированные соединения | |
| II поколение | Ломефлоксацин |
| | Офлоксацин |
| | Пефлоксацин |
| | Ципрофлоксацин |
| III поколение | Левофлоксацин |
| IV поколение | Моксифлоксацин |

ются друг от друга по спектру антимикробного действия, выраженности биологической активности и фармакокинетическим свойствам. Нефторированные хинолоны (I поколение) активны в отношении грамотрицательных бактерий и не способны достигать в крови и тканях высоких концентраций. Фторированные соединения этой структуры начали применяться в последней четверти прошлого века. II поколение препаратов обладает широким спектром антимикробного действия и выраженными бактерицидными свойствами. В 1990-е гг. в клиническую практику были внедрены фторхинолоны III–IV поколения. Эти препараты обладают большей активностью в отношении грамположительных бактерий, внутриклеточных патогенов и анаэробов.

Нитрофураны и нитроимидазолы — синтетические антибактериальные препараты, представляют собой достаточно однородные и относительно немногочисленные группы, не требующие деления на подгруппы для подробного рассмотрения.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Применяемые в гинекологии антибиотики по механизму действия относятся к следующим группам:

- 1) ингибирующие синтез клеточной стенки — бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы);
- 2) нарушающие синтез белка и нуклеиновых кислот:
 - а) на уровне рибосом — аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, линкомицины, хлорамфеникол, фузидовая кислота;
 - б) на уровне синтеза нуклеиновых кислот — блеомицин, доксорубин и другие противоопухолевые антибиотики (рассматриваются отдельно в конце главы).

Бета-лактамы

Антибиотики этого химического строения наиболее широко представлены в арсенале

ле антимикробных ЛС. К бета-лактамам относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, и монобактамы. Данные ЛС обладают наиболее широким спектром антимикробного действия по сравнению с соединениями другого химического строения.

Антимикробная активность связана с бета-лактамным кольцом. Именно ему препараты обязаны способностью связываться с находящимися в мембране бактериальной клетки ферментами, участвующими в синтезе пептидогликана — основного компонента наружной мембраны грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, бета-лактамы. В результате подавляется ферментативная активность, нарушается синтез пептидогликана, а следовательно, функции мембраны; прекращается рост микробной клетки и она гибнет.

Для взаимодействия с ферментами препарат должен пройти через наружные структуры клетки. У грамположительных микроорганизмов подобная диффузия происходит легко, у грамотрицательных она практически невозможна. В этом случае проникновение антибиотика к белкам-мишеням происходит по каналам для транспорта питательных веществ внутрь микробной клетки.

Как правило, антибиотики группы, за исключением монобактамов, эффективны при инфекциях, вызванных **грамположительными микроорганизмами**. В отношении *Streptococcus* spp. высокоактивны природные пенициллины, которые являются препаратами выбора в этих случаях. Однако оксациллин относительно мало активен. В отношении пневмококков цефалоспорины I–II поколения и полусинтетические пенициллины обычно неактивны. Однако цефалоспорины III поколения, а особенно IV, проявляют выраженную активность. Среди грамположительных бактерий наименее чувствительны к действию бета-лактамов *Enterococcus* spp. Из всех бета-лактамов эффективное действие на эти микроорганизмы способны оказывать некоторые пенициллины (природные, амино-, уреидо-) и карбапенемы. Высокочувствительны

к бета-лактамам *Staphylococcus* spp., однако цефиксим и цефтибутен практически полностью не проявляют антистафилококковых свойств.

Грамотрицательные микроорганизмы *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* обладают высокой чувствительностью к бета-лактамам: цефалоспорины (особенно III поколения) природным и полусинтетическим пенициллинам. В качестве ЛС выбора при лечении заболеваний, вызванных этими микроорганизмами, обычно рекомендуются препараты природных пенициллинов, кроме оксациллина.

Неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и др.) и **анаэробные** (*Bacteroides fragilis* и родственные микроорганизмы) обладают весьма высокой устойчивостью к действию бета-лактамов.

У чувствительных микроорганизмов может возникать **резистентность** к действию бета-лактамов. Механизмы приобретенной **резистентности**:

- снижение прочности связывания пептидогликансинтезирующих ферментов с антибиотиком;
- снижение проницаемости для препарата внешних структур бактериальной клетки;
- появление способности клетки микроорганизма к синтезу ферментов, гидролизующих антибиотики, — бета-лактамаз.

Однако были обнаружены соединения, способные ингибировать активность бета-лактамаз, тем самым защищая молекулу антибиотика от разрушения. В настоящее время в клинической практике применяются три ингибитора: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Созданы лекарственные формы, сочетающие антибиотик и ингибитор — ингибитор-защищенные бета-лактамы (**табл. 11.1**), сохраняющие эффективность действия в условиях синтеза микробными клетками бета-лактамаз.

Аминогликозиды

Название группы отражает общее химическое строение антибиотиков, которые

являются аминогликозидными аминоклицилами. Препараты, относящиеся к аминогликозидам, имеют как природное происхождение (антибиотики, продуцируемые лучистыми грибами *Actinomyces* и *Micromonospora*), так и получены полусинтетическим путем.

Проникновение аминогликозидов в клетку осуществляется пассивной диффузией и путем активного транспорта с затратой энергии, что сопряжено с переносом электронов в дыхательной цепи микроорганизма. В клетке препараты связываются с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы, что приводит к необратимому ингибированию синтеза белка: могут нарушаться инициация синтеза, правильность считывания кода с иРНК, образуются дефектные белковые молекулы. В результате разрушаются механизмы, поддерживающие жизнеспособность клетки, и она гибнет. Аминогликозидные ЛС оказывают бактерицидное, а не бактериостатическое действие.

Аминогликозиды относятся к антибиотикам широкого спектра противомикробного действия. Они наиболее активны в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.), грамотрицательных палочек *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp. и др. семейств. Чувствительны к аминогликозидам грамположительные кокки: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Анаэробы (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.) резистентны к действию антибиотиков группы, слабовыраженной чувствительностью или устойчивостью обладают *Streptococcus* spp. и большинство внутриклеточных микроорганизмов.

В настоящее время принято выделять 4 поколения антибиотиков аминогликозидной природы. Спектр действия препаратов различных поколений отличается, например, препараты II и III поколения, в отличие от аминогликозидов I поколения, активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а ЛС IV поколения — в отно-

шении *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Listeria* spp., *Nocardia* spp.

В настоящей главе рассматриваются средства, относящиеся ко II и III поколениям.

Отдельные представители обладают различной активностью и спектром действия.

Амикацин является одним из аминогликозидов с наиболее широким спектром действия, в который входят более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий аэробные грамотрицательные бактерии (включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др.) и *Mycobacterium tuberculosis*. На амикацин, кроме того, не действуют ферменты, инактивирующие другие аминогликозиды, и препарат может оставаться эффективным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к гентамицину, нетилмицину и тобрамицину.

Выраженной активностью обладает спектиномицин, *in vitro* его действию подвержены многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, но особое значение имеет его влияние на гонококки, в т.ч. на штаммы, резистентные к пенициллину.

Терапия аминогликозидами может быть неэффективной из-за состояния резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков этой группы. Устойчивость бактерий к данным средствам развивается очень быстро (стрептомициновый тип) и встречается весьма часто. Поэтому назначать аминогликозиды рационально только после определения чувствительности микроорганизмов.

Приобретенная лекарственная устойчивость может быть обусловлена тремя механизмами:

- выработка ферментов, инактивирующих антибиотиков;
- нарушение транспортных систем клетки, т.е. снижение поступления антибиотика в клетку;
- снижение связывания антибиотика с 30S-субъединицей рибосомы при модификации рецепторного белка.

Продукция микробными клетками энзимов, разрушающих молекулы антиби-

отиков, — основной механизм приобретенной резистентности. Обнаружено более 50 ферментов, относящихся к трем классам: аденилилтрансферазы, ацетилтрансферазы и фосфотрансферазы. В результате их действия аминокликозиды теряют способность связываться с рибосомами и нарушать синтез белка.

Развитие устойчивости микроорганизмов к аминокликозидам может предотвратить сочетанное назначение бета-лактамов.

Устойчивость, возникшая при изменении рибосом, встречается не чаще, чем у 5% штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и у половины устойчивых к аминокликозидам штаммов *Enterococcus* spp., главным образом к стрептомицину. И даже его применение совместно с пенициллинами не оказывается эффективным. Однако так как в отношении гентамицина по такому механизму резистентность не развивается, комбинация гентамицина с пенициллинами бывает успешной.

Снижение проницаемости стенок клеток для антибиотика происходит из-за изменения в системе цитохром респираторных хинонов, т.е. нарушается энергетика активного транспорта препарата. Отсутствие этого механизма проникновения антибиотика в клетку у анаэробных микроорганизмов и обеспечивает им устойчивость к действию аминокликозидов.

Таким образом, определение чувствительности микроорганизмов при назначении аминокликозидов является непременным условием эффективности лечения и профилактики развития резистентности.

Макролиды

Макролиды, линкозамиды и стрептограммины, несмотря на различия в строении, имеют одинаковый механизм действия. Антибиотики этих групп связываются с 50S-субъединицей рибосом в районе пептидилтрансферазного центра. В результате синтез белка нарушается на этапе транслокации. Как правило, макролиды действуют бактериостатически, однако в зависимости от концентрации

препарата отмечалось и бактерицидное действие (в отношении *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, возбудителей коклюша, дифтерии).

Широкое применение макролидов привело к возникновению резистентности микроорганизмов. Устойчивость в основном определяется двумя механизмами:

- ускоренным выведением антибиотика из бактериальной клетки;
- изменением мишени действия препарата за счет метилирования рибосом.

Первый механизм характерен для *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. У микроорганизмов резистентность развивается к 14- и 15-членным макролидам, при этом они сохраняют чувствительность к 16-членным антибиотикам. Второй механизм присущ *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Способность связывания с рибосомами микроорганизмов теряют 14-, 15- и 16-членные макролиды, что обеспечивает высокую степень их устойчивости.

Антибиотики разных групп

В эту группу объединены представители антибиотиков разных классов.

Среди них есть не относящиеся к пенициллинам или цефалоспорином бета-лактамные антибиотики, механизм действия которых описан выше. В группу включен также еще один ингибитор синтеза клеточной стенки — фосмомоцилин. Препарат подавляет первый этап синтеза, избирательно и необратимо блокируя N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазу. Подобный механизм действия обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с антибиотиками других классов. Антибиотик действует бактерицидно в отношении большинства грамотрицательных, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, и грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus faecalis*).

Представители тетрациклинов и линкомицинов, а также хлорамфеникол и фузидиновая кислота, входящие в группу, нарушают синтез белка на уровне рибосом.

Представитель тетрациклинов доксициклин связывается с 30S-субъединицей рибосомы микроорганизма нарушает ее взаимодействие с тРНК, в более высоких концентрациях повреждает процесс репликации микробной ДНК. Препарат способен связываться и с 70S-субъединицей рибосом млекопитающих, в токсических дозах влияет у них на синтез белка. Действует на грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus* spp. (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Clostridium* spp., *Listeria* spp.; и грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Entamoeba histolytica*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Enterobacter*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Bacteroides* spp., *Treponema* spp. Наиболее чувствительны к антибиотик у *Haemophilus influenzae* (91–96%) и внутриклеточные патогены. Применение доксициклина эффективно при инфекционных заболеваниях, вызванных возбудителями чумы, туляремии, сибирской язвы. Препарат активен в отношении легионелл, бруцелл, холерного вибриона, риккетсий, возбудителей сапа, хламидий (возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы, венерической гранулемы).

Линкомицины и хлорамфеникол связываются с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки, блокируя функцию пептидилтрансферазного центра. Тем самым нарушают образование пептидной связи. В животных клетках могут блокировать прикрепление мРНК к рибосомам и подавлять белковый синтез в митохондриях в костном мозге.

Активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp.,

Shigella sonnei, *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ряда штаммов *Proteus* spp., *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., *Leptospira* spp., *Chlamydia* spp. (в т.ч. *Chlamydia trachomatis*), *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Фузидовая кислота также ингибирует синтез белка на рибосомах. Антибиотик нарушает энергетику белкового синтеза: связывается с G-фактором. Цикл формирования пептидной связи заканчивается образованием комплекса ГТФ-рибосома-G-фактор, ГТФ гидролизует с выделением энергии и комплекс распадается. Рибосома готова к новому циклу синтеза. Антибиотик тормозит диссоциацию комплекса, гидролиза ГТФ не происходит, синтез останавливается. Действует бактериостатически, высокую активность проявляет в отношении *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммов, устойчивых к пеницилину, стрептомицину, хлорамфениколу, эритромицину), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. и *Corynebacterium* spp.; менее эффективно действует в отношении *Streptococcus* spp. (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*); неактивен в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., грибов и простейших.

Хинолоны и фторхинолоны

Все хинолоны, в т.ч. содержащие фтор, обладают единым механизмом действия. Препараты представляют собой ингибиторы ДНК-гиразы (топоизомеразы II), что препятствует полимеризации ДНК. По этому признаку их обычно объединяют в одну группу. Отдельные фторхинолоны угнетают, кроме того, топоизомеразу IV. Хинолоны обладают бактерицидным типом действия на микробные клетки.

Грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), а также

Haemophilus spp. и *Neisseria* spp. чувствительны к нефторированным хинолонам. Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр активности. Они влияют на большинство штаммов грамотрицательных микроорганизмов: кроме перечисленных выше, они действуют на *Brucella* spp., *Citrobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Legionella* spp., *Listeria* spp., *M.morganii*, *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Vibrio* spp. Фторхинолоны оказывают цитотоксический эффект на ряд грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.). Кроме того, фторхинолоны с разным уровнем эффективности угнетают энтерококки, *Campylobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *H. pylori*, *U. urealyticum*. Следует отметить, что фторхинолоны, как правило, активны в отношении бактерий, устойчивых к хинолонам.

Для фторхинолонов характерно продолжение антимикробного действия после удаления ЛС из среды, длительность которого зависит от вида микроорганизма и величины применявшейся дозы.

Мутации бактерий, приводящие к развитию у них резистентности к препаратам группы, возникают довольно редко. Таким образом, устойчивость микроорганизмов развивается медленно; кроме того, в отсутствие ЛС возникшие мутанты могут снова стать чувствительными.

Нитрофураны

Особенности биологической активности нитрофуранов обеспечивают эффективность препаратов при устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Механизм антимикробного действия нитрофуранов в значительной степени аналогичен таковому антисептиков. Однако нитрофураны могут назначаться внутрь для системного действия, так как прежде всего менее токсичны. Молекулы нитрофуранов являются акцепторами кислорода, проникая в клетку, они вступают в ряд химических реакций. В результате нарушаются активность дыхательных фер-

ментов и эффективность целого ряда биосинтетических процессов, важнейшим из которых является синтез нуклеиновых кислот (ДНК, в меньшей степени РНК). Ингибирование процессов, обеспечивающих жизнеспособность клетки, приводит к прекращению роста и размножения микроорганизмов. Нитрофураны в зависимости от структуры, концентрации и длительности действия могут оказывать либо бактериостатический, либо бактерицидный эффект.

Нитрофураны обладают довольно широким спектром антимикробного действия: многие грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и грамположительные бактерии, некоторые анаэробы, грибы рода *Candida* чувствительны к препаратам группы. Мало подвержены влиянию нитрофуранов энтерококки. Природной устойчивостью обладают *P. aeruginosa*, большинство штаммов протей, провиденции, серрации, ацинетобактера. Однако отдельные производные (например, фуразолидон) активны в отношении не только бактерий, но и в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады, дизентерийная амеба).

К нитрофуранам лекарственная резистентность микроорганизмов почти не возникает.

Нитроимидазолы

К действию нитроимидазолов чувствительны микроорганизмы, имеющие ферментные системы (нитроредуктазы), способные оказывать нитрогруппу. Образующиеся реакционноспособные и высокотоксичные метаболиты взаимодействуют с ДНК микробной клетки и блокируют синтез нуклеиновых кислот, нарушают синтез белка, ингибируют тканевое дыхание. Таким образом, нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект, кроме того, они обладают постантибиотическим действием.

Соответствующие ферментные системы имеют большинство анаэробов (граммотрицательных и грамположительных): *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, бактероиды (в т.ч. *B. fragilis*), клостри-

дии (в т.ч. *C. difficile*), а также *H. Pylori*: устойчив к влиянию ЛС группы *P. acnes*. Нитроимидазолы эффективны в отношении некоторых простейших — *E. coli*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *Leishmania* spp., *L. intestinalis*, *T. vaginalis*.

У микроорганизмов может вырабатываться устойчивость к нитроимидазолам при снижении активности клеточных нитроредуктаз, т.е. уменьшением внутриклеточного метаболизма ЛС и, следовательно, образования токсичных для клетки продуктов. Одним из механизмов является также нарушение транспортных систем клетки. В клинической практике следует учитывать развитие устойчивости у *H. pylori*.

Фармакокинетика

Бета-лактамы

Пути введения бета-лактамов различны: некоторые пенициллины разрушаются в кислой среде (например, бензилпенициллин), следовательно, применяются только парентерально, чтобы не подвергать их действию соляной кислоты желудочного сока. Оксациллин и аминопенициллины устойчивы к кислоте и могут назначаться внутрь. Отдельные цефалоспорины применяют только парентерально, из-за плохого всасывания в ЖКТ, однако при в/м введении они хорошо проникают в ткани. Большинство ЛС цефалоспоринового ряда при назначении внутрь всасываются хорошо. Их биодоступность значительно варьирует в зависимости от препарата (40–50% цефиксим, 95% цефадроксил, цефалексин, цефаклор). Прием пищи замедляет всасывание цефалоспоринов. Цефуроксим аксетил в организме человека подвергается гидролизу с образованием цефуроксима, который проявляет соответствующую фармакологическую активность. Среди пенициллинов при приеме внутрь лучше всего всасывается амоксициллин (более 75%). В меньшей степени всасываются ампициллин (35–40%) и оксациллин (25–30%); прием пищи значительно снижает биодоступность этих средств.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин при в/м введении медленно всасываются, создают низкие концентрации (в сравнении с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина), но действуют длительно (бензатин бензилпенициллина — несколько недель).

В крови бета-лактамы в различной степени связываются с белками плазмы в основном с альбуминами, но в разной степени. Антибиотики хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, где их концентрации достигают 30–70% плазменных. Высокие концентрации, в т.ч. создаются в репродуктивных органах, в небольшом количестве проходят через плаценту, обнаруживаются в грудном молоке. Плохо проходят через ГЭБ.

Рассматриваемые в этой главе пенициллины и цефалоспорины практически не подвергаются биотрансформации и выводятся из организма в неизменном виде. Исключение составляют оксациллин (до 45% дозы которого метаболизируется в печени) и цефотаксим (активный метаболит препарата образуется в результате биотрансформации). Таким образом, бета-лактамы выводятся из организма, как правило, в неизменном виде с мочой. Однако есть исключения: так, цефоперазон в довольно значительных количествах выводится с желчью. Периоды полувыведения некоторых антибиотиков группы представлены в таблице 11.6.

Аминогликозиды

В ЖКТ аминогликозиды практически не всасываются. После в/м инъекции всасываются быстро и полностью, Стах развивается через 0,5–1,5 ч, а после в/в введения — через 0,5 ч. Связывание белками плазмы низкое (10–25%). Аминогликозиды хорошо распределяются по органам и тканям, проникают во все жидкости организма. В низких концентрациях препараты обнаруживаются в грудном молоке, желчи, плохо проходят через ГЭБ. Следует отметить, что в спинномозговой жидкости новорожденных отмечаются более высокие концентрации препарата, чем у взрослых. Высокие кон-

Таблица 11.6. Выведение из организма некоторых представителей бета-лактамных антибиотиков

| Препараты (МНН) | $T_{1/2}$, ч |
|--|----------------|
| Пеницилины | |
| Амоксициллин | 1–1,3 |
| Амоксициллин/клавуланат | 1,3 |
| Ампициллин | 1,0 |
| Ампициллин/сульбактам | 1/1 |
| Бензатин бензилпенициллин | Несколько дней |
| Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соль) | 0,5–0,7 |
| Бензилпенициллин (калиевая соль)/бензилпенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин (1:1:1) (Бициллин-3) | Несколько дней |
| Бензатин бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаин (4:1) (Бициллин-5) | Несколько дней |
| Карбенициллин | 1 |
| Оксациллин | 0,5–0,7 |
| Цефалоспорины | |
| Цефалексин | 1 |
| Цефуросим аксетил | 1,2–1,5 |
| Цефаклор | 0,5–1 |
| Цефиксим | 3–4 |
| Цефтибутен | 3–4 |
| Цефазолин | 1,5–2 |
| Цефуросим | 1,5 |
| Цефотаксим | 1 |
| Цефтриаксон | 6–8,5 |
| Цефтазидим | 1,5–2 |
| Цефоперазон | 1,5–2,5 |
| Цефепим | 2 |
| Циклопирокс (при обнаружении в крови в результате нанесения на обширные поверхности или на длительное время) | 1,7 |
| Цефоперазон/сульбактам | 1,5–2,5 |

центрации препаратов создаются в органах с хорошим кровоснабжением (легкие, печень, почки).

Данные о времени выведения антибиотиков группы у лиц с нормальной функцией почек представлены в **таблице 11.7**. Необходимо отметить, что скорость экскреции зависит от ряда факторов (возраст, состояние почек и т.п.). Если после однократного введения $T_{1/2}$ у взрослых в среднем составляет 2–2,5 ч, то при слабости механизмов экскреции у детей это время значительно больше, в частности у новорожденных первых дней жизни — 15–18 ч, через 21 день после рождения около 6 ч. У взрослых при почечной недо-

статочности $T_{1/2}$ может составлять 70 и более часов. В организме аминогликозиды практически не метаболизируются.

Макролиды

Макролиды, как правило, хорошо всасываются из ЖКТ, однако, например, эритромицин проявляет нестабильность в кислой среде желудка. Биодоступность некоторых препаратов зависит от присутствия пищи в ЖКТ: значительно снижается биодоступность эритромицина, несколько менее азитромицина и рокситромицина. Биодоступность джозамицина, кларитромицина и спирамицина не зависит от приема пищи.

При распределении в организме макролиды создают более высокие концентрации в тканях по сравнению с биологическими жидкостями. В наибольшей степени это выражено у рокситромицина, в наименьшей — у азитромицина. Рокситромицин в более значительных количествах, чем другие макролиды, связывается с белками плазмы крови (более 90%), спирамицин — менее других (около 20%). Макролиды способны проникать внутрь клеток и действовать на внутриклеточных возбудителей болезней (*Campylobacter* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.). Препараты группы плохо преодолевают ГЭБ, однако проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизм макролидов происходит в печени в основном ферментами системы цитохрома Р-450. Метаболиты выводятся главным образом с желчью, через почки — в среднем 5–10%. Кроме того, в процессе выведения макролидов участвует стенка кишечника. Для антибиотиков группы отмечена печеночно-кишечная рециркуляция.

Периоды $T_{1/2}$ представлены в **таблице 11.8**. При болезнях печени длительность $T_{1/2}$ увеличивается, почечная недостаточность, как правило, не влияет на скорость выведения ЛС.

Хинолоны/фторхинолоны

Все, фторированные и нефторированные, хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища увеличивает время всасывания соединений, но не оказывает существенного влияния на его полноту.

Терапевтические концентрации нефторированных хинолонов в крови, органах и тканях не достигаются, высокие концентрации создаются в моче через 3–4 ч после приема. Хинолоны способны проникать через плацентарный барьер и в грудное молоко. Отдельные препараты метаболизируются с разной степенью интенсивности. Неизмененные соединения, фармакологически активные и неактивные метаболиты выводятся главным образом почками, частично с желчью. Периоды полувыведения ЛС группы представлены в **таблице 11.9**.

Таблица 11.7. Выведение из организма некоторых препаратов группы аминогликозидов

| Препараты (МНН) | $T_{1/2}$, ч |
|-----------------|---------------|
| Гентамицин | 2–4 |
| Нетилмицин | |
| Амикацин | |
| Спектиномицин | 1–3 |

Таблица 11.8. Выведение из организма некоторых антибиотиков группы макролидов

| Препараты (МНН) | $T_{1/2}$, ч |
|-----------------|---------------|
| Азитромицин | 35–55 |
| Джозамицин | 1,5–2,5 |
| Кларитромицин | 3–7 |
| Рокситромицин | 10–12 |
| Спирамицин | 6–12 |
| Эритромицин | 1,5–2,5 |

Фторированные хинолоны, как правило, способны создавать высокие концентрации в органах и тканях, в т.ч. в матке. Они проникают внутрь клеток и, таким образом, могут быть эффективны при внутриклеточной локализации патогенных микроорганизмов. Из рассматриваемых в этой главе средств особенно хорошо проникают в ткани офлоксацин и левофлоксацин. Некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин), преодолевая ГЭБ, достигают терапевтических концентраций в спинномозговой жидкости.

Как и хинолоны, отдельные фторированные производные метаболизируются с разной степенью интенсивности. Например, наименьшая биотрансформация происходит с ломефлоксацином, офлоксацином, левофлоксацином, наибольшей подвергается пефлоксацин. Периоды полувыведения отдельных фторхинолонов представлены в **таблице 11.9**. Пути выведения фторхинолонов различны — с мочой, желчью, фекалиями и др. Основной путь выведения — почками, реализуется главным образом клубочковой фильтрацией, отдельные

Таблица 11.9. Выведение из организма некоторых производных хинолонов и фторхинолонов

| Препараты (МНН) | $T_{1/2}$, ч |
|------------------------------------|---------------|
| Хинолоны | |
| Налидиксовая кислота | 1–2,5 |
| Оксолиновая (оксолиниевая) кислота | 6–7 |
| Пипемидовая (пипемидиевая) кислота | 3–4 |
| Фторхинолоны | |
| Левифлоксацин | 6–8 |
| Ломефлоксацин | 7–8 |
| Офлоксацин | 4,5–7 |
| Пефлоксацин | 8–13 |
| Ципрофлоксацин | 4–6 |

ЛС (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) подвергаются активной секреции в почечных канальцах. Кроме того, некоторые производные (среди них пефлоксацин) подвергаются канальцевой реабсорбции. В моче, как и в случае хинолонов, создают высокие концентрации, способны подавлять микроорганизмы

При нарушении функции почек выведение фторированных и нефторированных хинолонов значительно замедляется. В наибольшей степени увеличивается $T_{1/2}$ офлоксацина и левофлоксацина. Коррекция доз при тяжелой почечной недостаточности необходима для всех фторхинолонов; при тяжелых нарушениях функции печени — для пефлоксацина.

Нитрофураны

Нитрофураны, за некоторым исключением, хорошо всасываются из ЖКТ и обладают высокой биодоступностью. Однако они интенсивно метаболизируются, очень быстро выводятся ($T_{1/2}$ около 1 ч) и не достигают терапевтических концентраций в тканях, в т.ч. в почках. В наименьшей степени подвергаются биотрансформации нитрофурантоин и фуразидин, которые создают в моче высокие терапевтические концентрации. Метаболизируются ЛС группы в печени, в меньшей степени в мышечной ткани и в стенке кишечника. Выводятся с мочой, частично с желчью, в результате чего

отдельные ЛС (фуразолидон) создают высокие концентрации в просвете кишечника. Нитрофураны хорошо проникают через плацентарный и ГЭБ и другие биологические барьеры, проходят в грудное молоко.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы быстро и практически полностью всасываются из ЖКТ, пища на этот процесс не влияет. Биодоступность данных ЛС превышает 80%. При наружном применении (мази) нитроимидазолы практически не всасываются. Препараты группы хорошо всасываются при интравагинальном применении. Так, при использовании вагинальных таблеток с метронидазолом в крови отмечаются концентрации, составляющие около 50% тех, которые достигаются при приеме такой же дозы внутрь. Однако, при применении вагинального геля всасывание значительно хуже. Нитроимидазолы хорошо проникают в ткани и жидкости организма, в том числе в грудное молоко, проходят через плацентарный барьер.

Процессы биотрансформации ЛС протекают в печени. В результате образуются активные и неактивные метаболиты. Активностью обладают гидроксипроизводные, однако антианаэробные и антипротозойные свойства у них менее выражены, чем у исходного соединения. Из организма препараты выводятся медленно с мочой и частично с калом в

основном в виде метаболитов, но до 20% в неизменном состоянии. Данные, характеризующие выведение, представлены в таблице 11.10.

Антибиотики разных групп

Под этой рубрикой собраны представители разных групп антибиотиков, применяемых в акушерско-гинекологической практике для терапии различных заболеваний, имеющих отличающиеся механизмы действия. Для краткой характеристики их фармакокинетических свойств в таблице 11.11 приведена продолжительность периода полувыведения этих соединений.

Место в терапии

Антибиотики и другие противомикробные препараты применяют при инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.

Препараты пенициллинового ряда применяются парентерально и внутрь.

Пенициллины рекомендуются использовать в качестве препаратов основного режима назначения при воспалительных заболеваниях органов малого таза (эндометрит, сальпингит, пельвиоперитонит, tuboовариальный абсцесс), острых и хронических инфекциях, вызванных абортотом, внематочной и молярной беременностью, а также при инфекционных осложнениях абортов (ампициллин/сульбактам, оксациллин). В качестве альтернативы применяются ингибиторзащищенные пенициллины в сочетании с доксициклином или макролидами. Кроме того, возможно использовать ампициллин/сульбактам для периоперационной антибиотикопрофилактики. Антибиотики пенициллинового ряда (бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина, бензатина бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаина/бензилпенициллин) являются основными средствами для лечения сифилиса (первичного, вторичного и раннего, третично-

Таблица 11.10. Выведение из организма некоторых производных нитроимидазолов

| Препараты (МНН) | T _{1/2} , ч |
|-----------------|----------------------|
| Метронидазол | 6–8 |
| Орнидазол | 12–14 |
| Тинидазол | 11–12 |

Таблица 11.11. Выведение из организма представителей различных групп антибиотиков

| Препараты (МНН) | T _{1/2} , ч |
|-------------------|--|
| Азтреонам | 1,7 (1,5–2,0) |
| Доксициклин | 18 (после однократного приема) |
| Клиндамицин | 2,4–3,0 (взрослые); 2,5–3,0 (грудные дети); 6,3–8,6 (недоношенные новорожденные) |
| Линкомицин | 5,0 |
| Меропенем | 1,0 (взрослые); 1,5–2,3 (дети до 2-х лет) |
| Фосфамицин | 4,0 |
| Фузидовая кислота | Нет данных |
| Хлорамфеникол | 1,5–3,5 (взрослые); до 24 (новорожденные от 1 до 2 дней); до 10 (младенцы 10–16 дней); 3,0–6,5 (дети старше 1 мес) |

го и скрытого позднего, нейросифилиса и врожденного). Если беременная женщина, больная сифилисом, решает сохранить плод, для ее лечения применяют пенициллины. Пенициллины используются при гонококковых и хламидийных инфекциях при непереносимости эритромицина, лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, изъязвлениях и воспалениях вульвы и влагалища, шанкроиде.

Цефалоспорины эффективны при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, они являются препаратами основного режима назначения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим — цефалоспорины II–IV поколений в сочетании

с доксициклином или макролидами), применяют их как парентерально, так и внутрь, используют также ингибиторзащищенные цефалоспорины. Для пероральной антибиотикопрофилактики используют цефалоспорины I–II поколений (цефазолин, цефуроксим). Следует заметить, что некоторые циклоспорины (цефтазидим) могут применяться при гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда. Гонорея нижних отделов мочеполовой сферы является показанием к назначению цефтриаксона (препарат выбора), цефотаксима и цефуроксима аксетила (альтернативные препараты). Эти же средства применяются и при гонорее с осложнениями, и при диссеминированной гонококковой инфекции у взрослых. Цефтриаксон — препарат выбора при терапии гонококкового конъюнктивита. Показаниями также являются: сифилис, передающиеся половым путем хламидийные болезни (эндометрит, вульвовагинит), профилактика инфекционных осложнений после акушерско-гинекологических операций (цефоперазон, цефотаксим), мягкий шанкр (один из препаратов выбора — цефтриаксон).

При воспалительных заболеваниях женских тазовых органов **аминогликозиды** (гентамицин, нетилмицин) используются в качестве составной части альтернативного режима лечения совместно линкозамидами и доксициклином. Инфекции половых органов (в т.ч. острая гонорея), изъязвление и воспаление вульвы и влагалища, острый гонорейный цервицит и проктит у женщин, вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, являются показанием для назначения аминогликозидов при непереносимости бета-лактамов антибиотиков. Спектиномицин — препарат, альтернативный при лечении гонорее нижних отделов мочеполовой сферы, и препарат выбора при терапии гонорее верхних отделов мочеполовой сферы и диссеминированной гонококковой инфекции у взрослых. Применяют спектиномицин при терапии гонорее у беременных женщин и для профилактики после половых

контактов с больными гонореей (спектиномицин).

Макролиды применяются при воспалительных заболеваниях органов малого таза в качестве средств основного режима назначения совместно с ингибиторзащищенным цефоперазоном. Входят макролиды и в альтернативный режим при этой патологии совместно с линкозамидами и аминогликозидами или карбапенемами при парентеральном введении. Используются препараты группы и внутрь. В случае данных показаний они назначаются совместно с цефалоспоридами (цефтриаксон, цефотаксим) или ингибиторзащищенными пенициллинами при основном режиме и в сочетании с фторхинолонами при альтернативном. Используют макролиды при сифилисе, гонорее и их сочетании (спирамицин), первичном сифилисе (у пациенток с аллергией к пенициллинам), хламидийной лимфогрануле (венерической), генитальном и экстрагенитальном хламидиозе, неосложненном хламидиозе у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей и прямой кишки) при непереносимости или неэффективности тетрациклинов (эритромицин). Эритромицин является антибиотиком резерва при аллергии к пенициллину. Макролиды применяют для лечения хламидийной инфекции, часто сопутствующей гонорее, особенно при терапии гонорее беременных. Макролиды используют при урогенитальном хламидиозе (рокситромицин, спирамицин, эритромицин). Эритромицин — препарат выбора при лечении данного заболевания у детей, азитромицин применяется у детей старше 12 лет.

Собранные в одном разделе представители антибиотиков разных групп (азтреонам, доксициклин, хлорамфеникол, меропенем, фузидовая кислота, линкозамиды) эффективны при инфекциях, передающихся половым путем, — сифилисе, гонорее, хламидиозе различной локализации. Применяются они при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза. При венерической лимфогрануле и паховой грануле

препаратом выбора является доксициклин. Фосфомицин, включенный в группу антибиотиков разных групп, назначают при бессимптомной массивной бактериурии у беременных

Фторхинолоны применяются в случаях неосложненной гонореи (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) и гонореи с осложнениями (ципрофлоксацин), а также урогенитальном хламидиозе (у взрослых), хламидийной лимфогрануле (венерической). Ципрофлоксацин является одним из препаратов выбора при паховой гранулеме и мягком шанкре.

Нитрофураны применяются при воспалительных заболеваниях влагалища и вульвы, трихомониазе, трихомонадных кольпитах (фуразолидон).

Используются **нитроимидазолы** при лечении трихомоноза влагалища и урогенитального трихомониаза. В этих случаях метронидазол является препаратом выбора, тинидазол и орнидазол — альтернативными средствами. Нитроимидазолы могут назначаться в лекарственных формах, как для местного действия, так и для системного влияния. Нитроимидазолы применяют при воспалительных заболеваниях органов малого таза (парентерально — метронидазол в сочетании с цефалоспоридами II–IV поколений или фторхинолонами; внутрь — метронидазол в сочетании с доксициклином, макролидами и фторхинолонами). Метронидазол является препаратом выбора при бактериальном вагинозе, для его терапии следует использовать средства, к которым чувствительны анаэробные микроорганизмы.

Комбинированные препараты

В случае пенициллинов и цефалоспоринов такие препараты обычно помимо антибиотика содержат ингибиторы бета-лактомаз — ферментов бактерий, способных разрушить антибиотик. Такие комплексные средства при использовании создают в организме терапевтические концентрации антибиотика, сохраняют его активность, обеспечивая эффективность лечения. Подобные ЛС получили название ингибиторзащищенных. Очень

близок к ним по принципу обеспечения активности антибиотика комплексный препарат **имипенем/циластатин**. Он состоит из бета-лактаминового антибиотика широкого спектра действия и соединения, не имеющего антибактериальной активности, циластатина, который способен ингибировать дегидропептидазу, — фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Таким образом, как и в случае ингибиторзащищенных бета-лактамов эффективность антибиотика увеличивается при угнетении его разрушения. Используют комбинированный препарат при инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, септицемии, инфекции костей и суставов, кожи и подкожных тканей, эндокардите, а также при интраабдоминальных и гинекологических инфекциях.

Комбинированный препарат **тинидазол/ципрофлоксацин** состоит из средств, дополняющих активность друг друга, — производного имидазола, обладающего противопротозойной и противомикробной активностью, и фторхинолона. Сочетание этих ЛС в одном препарате обеспечивает большую выраженность антимикробного эффекта. Применяется комбинированный препарат при микст-инфекциях, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными микроорганизмами: абсцесс легкого, эмпиема, хронический синусит, внутрибрюшные инфекции, послеоперационные инфекции, инфекции ротовой полости (включая периодонтит и периостит), хронический остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, язвы кожи при «диабетической стопе», пролежнях; эффективен при воспалительных гинекологических заболеваниях.

Другие показания

Бета-лактамы назначают для терапии и профилактики в случаях большинства инфекционных заболеваний (как внебольничных, так и госпитальных); бета-лактамы, как правило, являются препаратами выбора. Оксациллин и цефазолин — препараты выбора при после-

родовом мастите. Для лечения больных сифилисом беременных женщин применяют пенициллины. При послеродовом эндометрите в основной режим входят ингибиторзащищенные — цефоперазон, амоксициллин, ампициллин, тикарциллин и пиперациллин; а в альтернативный — цефалоспорины II–IV поколений в сочетании с метронидазолом и линкозамидами. Цефтриаксон — препарат выбора при терапии гонококкового конъюнктивита, в т.ч. у новорожденных. При гонококковой инфекции у младенцев используют, кроме него, цефотаксим.

Аминогликозиды, обладая высокой активностью в отношении большинства аэробных грамотрицательных возбудителей, эффективны при монотерапии, но чаще применяются в комбинации с бета-лактамами, антианаэробными препаратами. Обычно их назначают одновременно и эмпирически в зависимости от локализации процесса и предполагаемых возбудителей при сепсисе, при тяжелом — в сочетании с цефалоспоридами; послеоперационных гнойных осложнениях; госпитальных инфекциях разной локализации; эндокардите; тяжелых формах пиелонефрита; инфицированных ожогах; септическом артрите; после операций на костях и суставах в комбинациях с другими ЛС; туберкулезе, чуме, туляремии; инфекциях мочевыводящих путей (при неэффективности других антибиотиков); в сочетании с антисинегнойными пенициллинами или цефалоспоридами при синегнойной инфекции; подозрении на сепсис и профилактике инфекций у больных с нейтропенией.

При послеродовом эндометрите аминогликозиды используются как основные средства совместно с линкозамидами. Для лечения больных гонореей беременных женщин применяют спектиномицин.

Макролиды в высоких концентрациях накапливаются в очаге воспаления, способны проникать внутрь клетки и влиять на внутриклеточные возбудители. Показаниями к назначению антибиотиков группы являются:

- токсоплазмоз беременных и новорожденных;

- болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (язва, гастрит);
- острый стрептококковый тонзиллофарингит;
- острый средний отит (не связанный с *H. influenzae* инфекцией);
- острый синусит;
- обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких;
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стафилококками или стрептококками;
- офтальмологические инфекции, трахома;
- коклюш;
- дифтерия;
- периодонтальные инфекции;
- внебольничная пневмония;
- атипичные микобактериозы у ВИЧ-инфицированных;
- лепра;
- муковисцидоз;
- профилактика инфекций:

— селективная деконтаминация кишечника перед колоректальными операциями (эритромицин);

— терминальный эндокардит при непереносимости пенициллинов (рокситромицин);

— внебольничной пневмонии в организованных коллективах (военнослужащие), малярии *P. falciparum*, *P. vivax* в эндемических очагах, а также с целью санации носителей *N. meningitidis* (азитромицин);

— заражения при контакте с больным менингококковым менингитом (спирамицин).

Фторхинолоны эффективны при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными и некоторыми грамположительными микроорганизмами и бактериями с внутриклеточной локализацией. Показаниями для их назначения являются:

- кишечные инфекции;
- инфекции ЦНС;
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции дыхательных путей;
- хирургические инфекции;
- септицемия, бактериемия;

- инфекции у пациентов с нейтропенией;
- туберкулез и другие микобактериозы;
- профилактика развития инфекций при:
 - различных оперативных вмешательствах (преимущественно урологических);
 - трансплантации костного мозга;
 - эндоуретральных манипуляциях перед операцией по поводу мочекаменной болезни;
 - подготовке к литотрипсии.

При послеродовом эндометрите назначаются ципрофлоксацин или офлоксацин в сочетании с нитроимидазолами (метронидазол) или линкозамидами.

Нитрофураны применяют при:

- инфекциях мочевыводящих путей (уретрит, цистит);
- кишечном амебиазе;
- кишечных инфекциях бактериальной этиологии;
- лямблиозе;
- местной гнойной инфекции (острая, неосложненная);
- трихомониазе (кольпит, уретрит);
- профилактике инфекций при операциях на мочевыводящих путях, цистоскопии, катетеризации.

Нитроимидазолы применяются и для монотерапии, и совместно с другими ЛС. Они хорошо совместимы с антимикробными ЛС других фармакологических групп: антибактериальными, антимикотиками, противовирусными. Нитроимидазолы эффективны при заболеваниях, вызываемых простейшими; псевдомембранозном колите (*C. difficile*) и некротическом колите (*C. perfringens*); язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; различных хирургических инфекциях, чаще смешанной аэробно-анаэробной этиологии; некоторых формах местной гнойной инфекции (розовые угри, себорейная экзема, дерматиты и др.); при протозойных заболеваниях (трихомонадная инфекция, амебиаз, бессимптомные формы амёбной дизентерии и цистоспительство, острые и хронические формы лямблиоза и балантидиаза); анаэробных инфекциях разной локализации (абсцес-

сы мозга, легких, болезнь Крона и т.д.). Используют ЛС группы при профилактике анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах на брюшной полости, ротовой полости и др.

При послеродовом эндометрите в сочетании с метронидазолом назначают цефалоспорины II–IV поколений или фторхинолоны.

Переносимость и побочные эффекты

Бета-лактамы антибиотики

Препараты этого строения могут вызывать следующие побочные эффекты.

Аллергические реакции: а также крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок.

Со стороны кроветворения: понижение уровня гемоглобина, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения (чаще при использовании оксациллина), гипопротромбинемия (цефоперазон), положительная проба Кумбса, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: судороги (у детей, у пациентов с нарушениями функции почек, при применении очень больших доз цефалоспоринов, бензилпенициллина).

Со стороны ЖКТ и печени: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, псевдомембранозный колит (особенно при применении ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов); повышенные активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона, оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов). Реакция может сопровождаться тошнотой, рвотой, лихорадкой. Цефтриаксон в высоких дозах вызывает холестаза и псевдохолелитиаз.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении (чаще при инъекции бензилпенициллина калиевой соли), флебит — при в/в введении (чаще при инъекциях карбенициллина).

Прочие: кандидоз полости рта и/или влагляща (особенно при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

Со стороны сосудистой системы: нежелательные реакции могут развиваться при применении бензилпенициллина прокаина и бензатина бензилпенициллина:

- при введении в артерию — синдром Оне (ишемия и гангрена конечностей);
- при введении в вену — синдром Николау (эмболия сосудов легких и головного мозга).

Со стороны мочевыделительной системы: у детей транзиторная гематурия (обычно при назначении оксациллина); очень редко интерстициальный нефрит.

При применении пенициллинов возможны нарушения электролитного баланса, особенно у пациентов с почечной недостаточностью: гиперкалиемия (при введении больших доз бензилпенициллина калиевой соли, при назначении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или ингибиторов АПФ); гипернатриемия (чаще при применении карбенициллина, реже — уреидопенициллинов и больших доз бензилпенициллина натриевой соли). В результате могут появиться (усилиться) отеки (у пациентов с сердечной недостаточностью), повыситься АД.

Аминогликозиды

Антибиотики этой группы вызывают следующие основные виды нежелательных побочных реакций.

Со стороны мочевыделительной системы: аминогликозиды вызывают структурные и функциональные изменения в проксимальных канальцах, при высоких дозах возможен острый канальцевый некроз. В моче появляются аланинаминопептидазы, в сыворотке крови повышается креатинин, развиваются гипокалиемия, глюкозурия, гипокальциемия, алкалоз, индуцируемые аминогликозидами. В группу риска развития нефротоксических реакций главным образом входят пациенты при длительном лечении высокими дозами, при приеме

других нефротоксичных средств (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин и т.д.), лица пожилого возраста.

Со стороны органа слуха: понижение слуха, нарастающая глухота, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах, которые могут сопровождаться вестибулярными расстройствами: нарушение координации движений, головокружение, атаксия. Симптомы обусловлены деструктивными изменениями сенсорных клеток внутреннего уха, вызванными проникшими в перилимфу аминокликозидами. Факторами риска развития ототоксических и вестибулотоксических реакций являются: применение больших доз, проведение длительных курсов терапии, одновременное использование других ото- и вестибулотоксичных средств, существующие нарушения слуха и/или вестибулярные расстройства, пожилой возраст пациентов.

Со стороны нервной системы побочные реакции могут развиваться в виде нервно-мышечной блокады, которая вызывает угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц и полной остановки дыхания. Развитие реакции возможно даже при коротких курсах терапии аминокликозидами. К группе риска следует отнести пациентов с неврологическими заболеваниями (паркинсонизм, миастения), с нарушениями функции почек, при одновременном использовании миорелаксантов. Кроме того, при приеме аминокликозидов отмечаются общая слабость, головная боль, сонливость, энцефалопатия, парестезии, подергивание мышц, судороги и др.

Прочие побочные эффекты. Аллергические реакции (кожные сыпи) при парентеральном введении и местном применении (мази, аэрозоли, капли и др.) встречаются редко; редко отмечаются и местные реакции (флебит при в/в инъекциях).

Макролиды

Считают, что данные средства принадлежат к одной из самых безопасных групп ЛС для антимикробной терапии.

Макролиды характеризуются хорошей переносимостью, неблагоприятные реакции при их использовании отмечаются достаточно редко. Непереносимость макролидов может наблюдаться при их длительном применении или назначении в высоких дозах. И при этом необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боль или неприятные ощущения в животе, диарея (особенно эритромицин, реже других — джозамицин и спирамицин). Возможно изменение биоценоза кишечника и развитие ассоциированного псевдомембранозного колита, вызванного *S. difficile*, диареи, вагинального или орального кандидоза.

Со стороны печени: острый холестатический гепатит, повышение активности трансаминаз, желтуха, лихорадка, общее недомогание, слабость, боли в животе, тошнота, рвота (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина).

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, обратимое снижение слуха (редко при высокодозной терапии доз эритромицином или кларитромицином).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала Q-T на электрокардиограмме (редко), возникновение желудочковой тахикардии типа «torsades de pointes».

Местные реакции: флебит и тромбоз флебит как следствие местнораздражающего действия при в/в введении.

Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко. Реакции обычно носят перекрестный характер и могут возобновиться (азитромицин) в течение 3–4-х недель после прекращения терапии.

Хинолоны/фторхинолоны

При приеме фторированных и нефторированных хинолонов отмечаются следующие нежелательные явления.

Со стороны ЖКТ: изжога, боль или неприятные ощущения в эпигастриальной

области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Использование нефторированных соединений может вызвать:

со стороны кровяной системы: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);

со стороны печени: холестатическая желтуха, гепатит.

При назначении фторхинолонов редко и очень редко наблюдались реакции:

со стороны ЦНС: ажитация, спутанность сознания, галлюцинации, острый психоз;

со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, артропатия, разрыв сухожилий;

со стороны мочевыводящей системы: кристаллурия, гематурия, транзиторный нефрит;

со стороны сердечно-сосудистой системы: при электрокардиографических исследованиях удлинение интервала Q-T;

прочие побочные реакции: кандидоз слизистой полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит, повышение температуры, отечность стоп или лодыжек, фотосенсибилизация, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, зуд, покраснение, одышка, отечность лица или шеи, васкулит).

Нитрофураны

Нежелательные побочные реакции наблюдаются обычно при применении нитрофуранов системного действия (нитрофурантоин):

Со стороны органов дыхания: боль в грудной клетке, ознобы, кашель, повышение температуры, затрудненное дыхание — острый пневмонит (чаще у лиц пожилого возраста, обратимость при

отмене препарата), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке; хронический диффузный интерстициальный пневмонит и пневмосклероз (при длительных курсах лечения) с длительным сохранением нарушений функции легких даже после отмены нитрофурана.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, гранулоцитопения, мегалобластная или гемолитическая анемия (очень редко), снижение агрегации тромбоцитов и повышение кровоточивости.

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль, сильно выраженные усталость и слабость, полинейропатии (онемение, покалывание, жжение кожи лица или в полости рта), периферические полинейропатии.

Аллергические реакции: сыпь и зуд, эозинофилия, артралгия и миалгия, лихорадка, волчаночноподобный синдром (очень редко), анафилактический шок (редко).

Со стороны ЖКТ и печени: тошнота, рвота, диарея, неприятные ощущения в области живота, потеря аппетита; транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.

Прочие реакции: возможно изменение окраски мочи от ржаво-желтого до коричневого цвета, что зависит от метаболитов нитрофуранов.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы малотоксичны, но могут вызывать ряд нежелательных побочных реакций. При системном применении могут наблюдаться:

со стороны ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, сухость и неприятные ощущения во рту, нарушение вкуса, воспалительная реакция со стороны околозубных тканей, анорексия, кандидоз полости рта, нарушение нормальной микрофлоры кишечника с развитием кандидоза;

со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения сознания, нарушения координации движений, судороги (редко) и раздражение перифериче-

ских нервов (чувство жжения, онемения конечностей), судороги, эпилептические припадки (редко);

аллергические реакции: сыпь, кожный зуд;

со стороны кроветворной системы: лейкопения, нейтропения;

прочие реакции: флебит и тромбоз флебит (при в/в инъекциях), окрашивание мочи в темный цвет за счет метаболитов нитроимидазолов.

При наружном применении возможны реакции со стороны кожи в виде фотодерматита.

При интравагинальном применении **со стороны мочеполовой системы** могут наблюдаться учащенное мочеиспускание, зуд и/или жжение во влагалище или вульве, отек вульвы, появление или увеличение выделений.

Противопоказания

Основным абсолютным противопоказанием к назначению ЛС любой группы является гиперчувствительность к соответствующим или родственным соединениям. Не останавливаясь на рассмотрении противопоказаний для применения антимикробных средств, для каждой группы будут описаны характеризующие ее противопоказания, общие для входящих в группу ЛС, и некоторые противопоказания, индивидуальные для отдельных препаратов.

При гиперчувствительности к пенициллинам в анамнезе существует риск перекрестной реакции с другими бета-лактамами: при наличии в прошлом тяжелой реакции к одному из пенициллинов (анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм) применение других бета-лактамов противопоказано. Если реакции были умеренными (крапивница, ринит, эозинофилия и др.) в случае крайней необходимости использование других бета-лактамов (карбапенемов, цефалоспоринов) допустимо только при обеспечении оказания неотложной помощи. При рассмотрении вопроса о назначении бета-лактамов во

время беременности следует учитывать, что все они относятся к категории В: исследования на животных не выявили токсического действия на плод и новорожденного, однако следует учитывать, что наблюдения на людях не проводились.

Аминогликозиды противопоказаны при поражении VIII пары черепно-мозговых нервов, вестибулярных нарушениях, расстройствах слуха. Нарушение выделительной функции почек, ступор, угнетение дыхания являются препятствием к назначению антибиотиков группы. С осторожностью, учитывая опасность относительной передозировки и высокой вероятности развития побочных реакций, следует применять ЛС при миастении, паркинсонизме, ботулизме (повышение риска развития нейромышечной блокады), при тяжелых нейтропенических реакциях, у пожилых пациентов.

Беременность — противопоказание для использования аминогликозидов во избежание ото- и нефротоксического действия на плод.

Помимо гиперчувствительности к макролидам абсолютным противопоказанием к назначению является беременность (кларитромицин). Относительным противопоказанием беременность служит при использовании рокситромицина и азитромицина, а грудное вскармливание — азитромицина, кларитромицина, джозамицина, рокситромицина, спирамицина. Во всех случаях необходимо тщательно оценить возможную пользу для матери и вероятный риск для плода или ребенка. Тяжелая почечная недостаточность является препятствием к назначению ЛС данной группы.

Фторированные и нефторированные хинолоны нельзя использовать при беременности; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (что чревато развитием опасных осложнений) является препятствием к применению данных соединений.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, функциональная недостаточность почек и печени являются противопоказа-

ниями к назначению нитрофуранов. Противопоказано применение ЛС группы при беременности (особенно III триместр), грудном вскармливании и у младенцев первого месяца жизни. При почечной недостаточности не следует назначать нитрофурантоин, фуразолидон — при тяжелой патологии печени.

Следует учитывать, что гиперчувствительность к нитроимидазолам обычно носит перекрестный характер ко всем препаратам группы. Противопоказаны эти ЛС при выраженных клинических проявлениях органических заболеваний ЦНС, при беременности (I триместр) и грудном вскармливании.

Предостережения

При проведении курса антимикробной химиотерапии необходимо следить за строгим соблюдением режима назначений, прежде всего за периодичностью и длительностью приема ЛС. При пропуске времени приема необходимо либо срочно принять дозу, если запоздание небольшое, либо пропустить прием, если до запланированного срока приема следующей дозы осталось немного времени. Следует учесть, что следующую за пропущенной дозой нельзя удваивать. Очень важно соблюдать длительность курса противомикробной терапии, т.к. биологическое выздоровление наступает позже исчезновения симптомов болезни. Преждевременное прерывание процесса лечения приводит к нежелательным результатам, например, возобновлению симптомов болезни и, как правило, за счет возбудителя, резистентного к данному препарату.

Отсутствие улучшения в течение нескольких дней после начала курса терапии свидетельствует о необходимости изменения режима назначений.

При появлении симптомов аллергической реакции (сыпи, крапивницы и др.) необходимо немедленно прекратить использование препарата и тщательно обследовать больного для назначения иных методов терапии.

Бета-лактамы антибиотики

При терапии антибиотиками группы, если появляются симптомы аллергической реакции, препарат немедленно отменяют. Так как аллергия к бета-лактамам антибиотикам часто является перекрестной как внутри подгрупп (пенициллины, цефалоспорины и т.д.), так и несколько реже, между группами следует внимательно изучать аллергологический анамнез, при сомнениях необходимы кожные пробы. При длительном применении цефалоспоринов или пенициллинов (прежде всего ингибиторозащищенных или расширенного спектра действия) возможно развитие кандидоза полости рта.

У пациенток с нарушениями функции почек необходимо корректировать режим дозирования **пенициллинов**, т.к. он замедляет выведение антибиотиков из организма.

Так как карбенициллин снижает агрегацию тромбоцитов, при его применении повышается риск кровотечений. Пенициллины, действующие на синегнойную палочку, а особенно бензилпенициллина натриевая соль и карбенициллин в больших дозах могут вызывать повышение АД и снижать эффективность применяемых гипотензивных средств, при застойной сердечной недостаточности данные антибиотики могут приводить к появлению или увеличению отеков. У больных инфекционным мононуклеозом, как правило, развивается ампициллиновая сыпь. Как правило, пища уменьшает или замедляет всасывание пенициллинов, т.е. рекомендуется их принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после, препараты следует запивать достаточным объемом воды. У лиц пожилого возраста может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов из-за возрастных изменений функции почек.

При назначении **цефалоспоринов** в высоких дозах или в сочетании с ЛС, обладающими нефротоксичностью (аминогликозиды, петлевые диуретики), возможен нефротоксический эффект. При назначении цефоперазона пациенткам с болезнями печени повышается вероятность развития гипопротромбине-

мии и кровотечений, для профилактики которых рекомендуется использовать витамин К. При тяжелых заболеваниях печени необходима коррекция режима дозирования цефоперазона, который интенсивно выводится с желчью. Пища может влиять на скорость абсорбции цефалоспоринов из ЖКТ, как ускоряя, так и замедляя ее. Строгих рекомендаций о времени применения препаратов относительно приема пищи, как правило, нет. Иногда рекомендуются придерживаться правил, предлагаемых для большинства пенициллинов, независимости времени приема ЛС и еды. Единодушно мнение в отношении цефуросим аксетила, всасывание которого улучшается в присутствии пищи: его следует принимать во время еды. При одновременном назначении больному цефалоспоринов и антацидов, между приемами этих ЛС следует соблюдать перерыв не менее 2 ч. Нельзя употреблять напитки, содержащие этиловый спирт, во время курса терапии цефоперазоном и двое суток после него.

У лиц пожилого возраста может потребоваться коррекция режима дозирования цефалоспоринов из-за возрастных изменений функции почек.

Аминогликозиды

Аллергические реакции к аминогликозидам носят перекрестный характер. При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования аминогликозидов в соответствии со снижением клиренса креатинина. Паркинсонизм, миастения и ботулизм увеличивают вероятность возникновения тяжелой нервно-мышечной блокады при применении аминогликозидов. Необходим контроль за состоянием слуха и вестибулярного аппарата у пациенток с поражением VIII пары черепно-мозговых нервов при назначении аминогликозидов. В случае возникновения симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии побочных реакций (ухудшение слуха, шум или звон в ушах, неустойчивость, головокружение или нарушение координации движений, повышенная жажда и пр.), следует немедленно рассмотреть

рациональность продолжения терапии аминогликозидами.

Лицам пожилого возраста аминогликозиды назначают только при невозможности использования менее токсичных ЛС. Режим дозирования следует тщательно подбирать, учитывая возраст, массу тела и функциональное состояние почек, и контролировать возможное появление побочных эффектов. Необходимо иметь в виду, что даже при нормальной функции почек у пожилых может произойти нарушение слуха.

Макролиды

При нарушении функции почек (понижение КК ниже 30 мл/мин) может потребоваться коррекция режима дозирования кларитромицина и рокситромицина. С осторожностью следует назначать макролиды (особенно эритромицин и джозамицин) при тяжелых заболеваниях печени, т.к. у таких пациенток увеличивается вероятность гепатотоксических проявлений. Необходимо с осторожностью назначать макролиды пациенткам с увеличением интервала Q-T на электрокардиограмме. Пища, как правило, уменьшает или замедляет всасывание макролидов, поэтому их следует принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после. При приеме макролидов внутрь нельзя одновременно использовать антациды. При приеме внутрь эритромицин необходимо запивать полным стаканом воды; при терапии этим антибиотиком нельзя употреблять напитки, содержащие этиловый спирт.

У лиц пожилого возраста при назначении макролидов необходимо учитывать возрастные изменения функционального состояния печени, а при применении эритромицина — возможные нарушения слуха.

Хинолоны/фторхинолоны

У больных с судорожным синдромом в анамнезе, с нарушениями мозгового кровообращения, паркинсонизмом или эпилепсией увеличивается вероятность возникновения судорог при применении препаратов группы хинолонов. Следует учитывать при назначении налидиксо-

вой кислоты, что ее прием может вызвать повышение внутричерепного давления. У больных с почечной и/или печеночной недостаточностью содержание нефторированных хинолонов и их метаболитов повышается, что увеличивает риск токсических эффектов. Режим дозирования фторхинолонов необходимо корректировать при тяжелой почечной недостаточности. Хинолоны способны оказывать порфириногенный эффект в опытах на животных, таким образом их не следует назначать при острой порфирии. При проведении терапии препаратами группы хинолонов необходимо обеспечить пациентке водный режим не менее 1,2–1,5 л в сутки. При приеме внутрь данные средства необходимо запивать достаточным количеством воды. Если одновременно больному назначены препараты, содержащие ионы висмута, железа, цинка, или ЛС группы антацидов, то их следует принимать через 2 ч после или за 6 ч до приема хинолонов. Следует рекомендовать пациенткам избегать пребывания под прямыми солнечными или ультрафиолетовыми лучами при проведении курса терапии хинолонами и не менее 3-х дней после завершения лечения. Необходимо провести коррекцию выбранной терапии хинолонами, если у пациентки появились боли в сухожилиях.

У лиц пожилого возраста прием фторхинолонов (особенно одновременно с глюкокортикоидами) увеличивает вероятность разрыва сухожилий.

Нитрофураны

У больных с патологическими изменениями печени возрастает вероятность выраженного гепатотоксического действия нитрофуранов. При необходимости применения нитрофуранов больным с анемией, сахарным диабетом, нарушениями электролитного баланса, гиповитаминозами для профилактики периферических полинейропатий рекомендуется назначать витамины группы В. При приеме внутрь нитрофураны необходимо запивать 1/2–1 стаканом воды. Не следует употреблять напитки, содержащие этиловый спирт, при проведении курса

терапии фуразолидоном и в течение 4 дней после, а также продукты, содержащие тирамин (сыр, помидоры, фасоль, колчености). Рекомендуется предупредить пациентку, что при приеме нитрофурантоина моча может окрашиваться в разные оттенки коричневого цвета.

С осторожностью следует назначать нитрофураны лицам пожилого возраста, т.к. при возрастных изменениях функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования. Кроме того, у таких пациентов особенно высока вероятность развития периферических полинейропатий и пневмонита.

Нитроимидазолы

Коррекция режима дозирования нитроимидазолов может быть необходима при тяжелых заболеваниях печени из-за нарушения метаболизма антибиотика. У больных с органическими заболеваниями ЦНС возрастает риск выраженного нейротоксического действия нитроимидазолов, что может привести к возникновению судорог и эпилептических припадков. При приеме метронидазола могут произойти нарушения вкуса. При обнаружении у пациентки нарушений системы кровообращения необходимо с большой осторожностью назначать нитроимидазолы, учитывая вероятность развития лейкопении и нейтропении. Метронидазол, вызывая сухость во рту, способствует развитию заболеваний околозубных тканей, кандидоза полости рта, кариеса. Нитроимидазолы принимают внутрь независимо от приема пищи. Не следует употреблять напитки, содержащие этиловый спирт, при проведении терапии нитроимидазолами (особенно метронидазолом, тинидазолом) и в течение 2-х дней после. Если появление сухости во рту при терапии нитроимидазолами беспокоит пациентку, можно рекомендовать жевательную резинку без сахара или леденцы; однако если принятые меры не дают результата в течение 2-х недель, следует прибегнуть к помощи стоматолога или провести коррекцию выбранной терапии. При трихомонозе следует проводить лечение половых партнеров и рекомендовать пользование

презервативами. Вводить во влагалище интравагинальные таблетки нитроимидазола следует глубоко, желательно на ночь, начиная со 2-4-го дня после менструации. Рекомендуется предупредить пациентку, что при приеме нитроимидазолов (особенно метронидазола и тинидазола) моча может окрашиваться в темные цвета.

У лиц пожилого возраста может потребоваться коррекция режима дозирования нитроимидазолов из-за возрастных изменений функции печени.

Взаимодействие

Бета-лактамы антибиотики физико-химически несовместимы с аминогликозидами: их нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе.

Вероятность развития «ампициллиновой» сыпи увеличивается при одновременном использовании ампициллина и аллопуринола.

При сочетании высоких доз калиевой соли бензилпенициллина с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ увеличивается вероятность гиперкалиемии.

При сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами пенициллинов, к которым чувствительна синегнойная палочка, возрастает риск кровотечений. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение пенициллинов с тромболитиками.

Сульфаниламиды ослабляют бактерицидное действие пенициллинов, необходимо избегать их одновременного применения.

Биодоступность пероральных пенициллинов понижается в присутствии холестирамина, т.к. последний связывает молекулы антибиотика.

При приеме внутрь пенициллина препятствуют энтерогепатической циркуляции эстрогенов, т.е. снижают активность пероральных контрацептивов.

Пенициллины ингибируют канальцевую секрецию метотрексата, что замедляет его экскрецию с мочой.

При приеме цефалоспоринов внутрь их всасывание из ЖКТ уменьшается в присутствии антацидов, если интервал между приемами этих средств был менее 2 ч.

Цефоперазон увеличивает вероятность возникновения кровотечений при одновременном применении с антикоагулянтами и антиагрегантами. Не следует назначать цефоперазон одновременно с тромболитиками.

Употребление алкоголя на фоне приема цефоперазона может вызвать развитие дисульфирамоподобной реакции (тошноту, рвоту, спазмы в животе, головную боль, прилив крови к лицу, озноб, сердцебиение, чувство страха).

Возрастание нефротоксичности наблюдается при сочетании цефалоспоринов и аминогликозидов, цефалоспоринов и петлевых диуретиков.

Физико-химическая несовместимость между аминогликозидами и гепарином не позволяет смешивать их в одном шприце или одной инфузионной системе.

Усиление нефро- и ототоксических эффектов неизбежно при одновременном или последовательном назначении аминогликозидов с препаратами, обладающими нефро- и ототоксичными свойствами, в т.ч. и другими аминогликозидами.

Аминогликозиды вызывают частоту и выраженность симптомов нервно-мышечной блокады при одновременном использовании их с опиоидными анальгетиками, средствами для ингаляционного наркоза, магнием сульфатом. Это же явление наблюдается при переливании больших количеств цитратной крови на фоне приема аминогликозидов.

Выведение аминогликозидов замедляется при одновременном приеме НПВС, нарушающих почечный кровоток (например, индометацин, фенилбутазон).

Макролиды угнетают метаболизм различных соединений, биотрансформация которых проходит с участием цитохрома Р-450, т.к. ингибируют эту ферментную систему. В результате из-за повышения концентрации данных соединений в крови возрастает их эффективность и токсич-

ческие свойства, увеличивается вероятность развития нежелательных побочных реакций, вызванных ими. К таким препаратам относятся, например, непрямые антикоагулянты, теofilлин, карбамазепин, вальпроевая кислота, препараты спорыньи, циклоспорин. Может возникнуть необходимость изменения режима дозирования данных ЛС. По степени уменьшения влияния на систему цитохрома Р-450 макролиды, рассматриваемые в данной главе, располагаются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Тяжелые осложнения могут возникнуть при одновременном приеме макролидов (кроме спирамицина) и терфенадина, астемизола или цизапридома (нарушения сердечного ритма из-за удлинения интервала Q-T).

Инактивация кишечной микрофлоры макролидами приводит к увеличению биодоступности дигоксина.

При одновременном приеме антациды уменьшают всасывание макролидов.

На метаболизм макролидов в печени влияет рифампицин, что приводит к понижению концентрации антибиотиков в крови.

Макролиды вступают в конкурентные взаимоотношения с линкозамидами, имеющими аналогичный механизм действия, данные антибиотики не следует применять одновременно.

Независимо от пути введения, эритромицин, улучшая всасывание этилового спирта в ЖКТ, повышает его концентрацию в крови.

Соединения, содержащие ионы висмута, железа, магния, цинка, при приеме внутрь образуют с хинолонами/фторхинолонами в ЖКТ невсасывающиеся хелатные комплексы, что снижает биодоступность антибиотиков данного ряда. Однако если интервал между поступлением в ЖКТ комплексообразующих ионов и антибактериальных ЛС более 4 ч, влияние на всасывание незначительно.

Сочетание пипемидовой кислоты, ципрофлоксацина, норфлоксацина,

пепфлоксацина с теофиллином и кофеином является недопустимым, т.к. хинолоны/фторхинолоны замедляют элиминацию метилксантинов и повышают их токсичность.

Хинолоны/фторхинолоны увеличивают риск побочных эффектов не прямых антикоагулянтов, так как нарушают метаболизм этих ЛС в печени. Для снижения вероятности кровотечений при одновременном назначении препаратов данных групп необходима коррекция режима дозирования антикоагулянтов.

Использование фторхинолонов на фоне приема ЛС, увеличивающих интервал Q-T, повышает вероятность возникновения сердечных аритмий.

У пожилых пациентов особенно высок риск разрыва сухожилий при одновременном применении хинолонов/фторхинолонов с глюкокортикоидами.

Нефротоксичность ципрофлоксацина, норфлоксацина и левофлоксацина возрастает при сочетании с ингибиторами карбоангидразы, цитратами, натрия бикарбонатом и другими соединениями, аналогично изменяющими рН мочи.

Нейротоксичность хинолонов увеличивают НПВС, метилксантины, производные нитроимидазола.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

Хинолоны/фторхинолоны и нитрофураны взаимно ослабляют антимикробную активность, следует избегать одновременного использования данных ЛС.

Антациды замедляют всасывание нитрофуранов из ЖКТ.

Пробеницид, сульфинпиразон и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию в почках, увеличивают время выведения нитрофуранов, в результате возрастает концентрация последних в крови (повышается токсическое действие) и уменьшается их содержание в моче (снижается антимикробная активность в моче).

ЛС, угнетающие кроветворение (хлорамфеникол, ристомицин), усиливают

неблагоприятное действие нитрофуранов на органы кроветворения.

Препараты, обладающие гепатотоксичными свойствами, и нитрофураны взаимно увеличивают нежелательное действие на печень.

Употребление алкоголя при приеме фуразолидона может вызвать дисульфирамоподобную реакцию.

Фуразолидон при одновременном применении с тиаминсодержащими пищевыми продуктами и ЛС, ингибирующими MAO (трициклическими антидепрессантами, симпатомиметиками, помидорами), создает риск развития гипертонического криза.

Эффективность противогрибкового действия усиливается при совместном использовании нитрофуранов и нистатина.

Нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол) при употреблении этилового спирта в результате ингибирования альдегиддегидрогеназы вызывают дисульфирамоподобные реакции.

Нитроимидазолы могут усиливать действие не прямых антикоагулянтов.

Снижение активности нитроимидазолов наблюдается при одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин).

Повышение эффективности и возрастание риска развития неблагоприятных побочных эффектов нитроимидазолов отмечается на фоне применения ингибиторов микросомальных ферментов (циметидин и др.).

Для усиления действия на аэробно-анаэробную ассоциацию микроорганизмов нитроимидазолы можно сочетать с противомикробными средствами других групп.

Противоопухолевые антибиотики

Некоторые антибиотики способны влиять на биологические процессы в клетках эукариотов и приводить к торможению деления и гибели этих клеток. Влиянию

подобных препаратов в первую очередь подвержены быстропролиферирующие клетки, в т.ч. опухолевые. В данной главе рассматриваются блеомицин — продукт жизнедеятельности гриба *Streptomyces verticillus* и доксорубицин, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus var. caesiis*.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Рассматриваемые в главе противоопухолевые антибиотики по механизму действия несколько отличаются друг от друга.

Препарат блеомицин представляет собой различные фракции, изолированные из культуры *Streptomyces verticillus*, содержащие противоопухолевый антибиотик.

Соединения могут присутствовать в стабильной форме, в которой антибиотик находится в комплексе с Fe^{2+} , тогда как активированный блеомицин является комплексом с Fe^{3+} в низкоспиновом положении. Иными словами, для реализации эффекта блеомицина необходимо присутствие в среде ионов железа, кислорода и восстановитель.

Блеомицин способен взаимодействовать с ДНК-клеток, вызывая фрагментацию молекул и нарушать синтез ДНК. В результате взаимодействия препарата с ДНК происходит образование свободных радикалов кислорода. Наибольшую активность препарат проявляет в том случае, если клетка находится в G1-фазе и в начале S-фазы цикла. Блеомицин относительно мало угнетает костномозговое кроветворение и практически не оказывает иммуносупрессивного действия.

Доксорубицин угнетает синтез ДНК и РНК. Молекула антибиотика встраивается в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований, нарушая матричную функцию нуклеиновой кислоты и изменяя ее пространственную структуру. Происходит расщепление ДНК и образование свободных радикалов. Кроме того,

доксорубицин связывается с липидами мембран, что вызывает изменение функциональной активности клеток; способен взаимодействовать с топоизомеразой II. Препарат обладает высокой противоопухолевой и противолейкозной активностью при низкой избирательности действия. Угнетает кроветворение, обладает иммуносупрессивным и кардиотоксическим влиянием.

Оказывает канцерогенное действие у животных и потенциально канцерогенен для человека. Влияет на половую функцию, но у человека это действие слабее, чем действие, выявляемое в опытах на животных. В экспериментах на животных проявляет эмбриотоксический и тератогенный эффекты, вызывает самопроизвольный аборт.

Фармакокинетика

Блеомицин не всасывается при приеме внутрь. Вводят его только парентерально (в/м, в/в, интраплеврально и т.д.). Препарат быстро всасывается после в/м введения, максимальная концентрация в крови достигается примерно через 45 мин. Связывание с белками плазмы около 1%. Изменение концентрации препарата в сыворотке крови описывается биэкспоненциальной кривой с периодами полувыведения 25 мин и 4 ч.

$T_{1/2}$ зависит от возраста пациента, пути введения и состояния почек, резко возрастая при снижении клиренса креатинина.

При изучении распределения показано, что значительное количество блеомицина находится в коже, почках, легких, брюшной полости, в клетках лимфатических и солидных опухолей, а также опухолевых клетках в асцитной жидкости. Через гематоэнцефалический барьер препарат не проникает.

Метаболизируется в различных органах, но в основном в печени и ЖКТ, пути биотрансформации точно не установлены.

Выводится с мочой 50–70% препарата преимущественно в неизменном виде.

Общий клиренс равен 50 млхмин/м², а почечный — 25 млхмин/м². У больных со снижением клубочковой фильтрации до 35 млхмин/м² время выведения препарата резко удлиняется, что требует коррекции дозы.

После в/в введения доксорубицина быстро распределяется в плазме и тканях, обнаруживаясь в печени, легких, сердце и почках через 30 с. Объем распределения (при стабильной концентрации) — более 20–30 л/кг, полупериод фазы распределения — около 5 мин. C_{\max} в крови уменьшается в 2 раза за 30 минут, но содержание, необходимое для проявления клинического эффекта, сохраняется в течение 20 ч. Уменьшение концентрации доксорубицина в плазме имеет трехфазный характер.

Препарат практически не проходит через ГЭБ, но проникает через плацентарный барьер у человека.

Быстро (в течение 1 ч) биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита доксорубинола. Частичное восстановление ферментами печени сопровождается формированием свободных радикалов, что определяет кардиотоксичность.

Экскретируется доксорубицин в неизменном виде и в виде метаболитов с желчью (40–50%) и мочой (5–12%) в течение 5 дней. $T_{1/2}$ для доксорубина и доксорубинола составляет 20–48 ч.

Нарушение функции печени приводит к замедлению выведения и кумуляции соединений в плазме и тканях.

Место в терапии

В гинекологии применяют противоопухолевые антибиотики.

Блеомицин — при плоскоклеточном раке слизистой шейки матки, тератобластоме (герминогенной опухоли) яичников. Доксорубицин — при раке молочной железы, раке яичников, плоскоклеточных раках различной локализации. Отмечена эффективность доксорубина при солидных опухолях — раке эндометрия и шейки матки.

По другим показаниям противоопухолевые антибиотики применяют при опухолях иных органов и тканей.

Блеомицин — при плоскоклеточном раке слизистых оболочек различных органов (кожа, пищевод, легкие и т.п.), раке почки, злокачественных опухолях головы и шеи, саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме, лимфогранулематозе, неходжкинских лимфомах, раке полового члена, тератобластоме (герминогенная опухоль) яичка. Кроме того, блеомицин используют при внутрисплеточном введении для лечения и профилактики экссудативного плеврита и для лечения экссудативного перитонита при соответствующих злокачественных опухолях.

Доксорубицин применяют при саркомах мягких тканей, остеогенной саркоме (злокачественной опухоли, возникающей из остеобластов), опухоли Юинга (злокачественной опухоли костной ткани), раке легкого, лимфосаркоме (злокачественной опухоли, возникающей из незрелых лимфоидных клеток); плоскоклеточных раках различной локализации; раке мочевого пузыря; опухоли Вильмса (раке, развивающемся из тканей почки у детей); раке щитовидной железы; острых лейкозах, лимфогранулематозе. Кроме того, отмечена эффективность доксорубина при солидных опухолях (рак предстательной железы, рак яичка, рак желудка, печени, рак поджелудочной железы).

Переносимость и побочные эффекты

Противоопухолевые ЛС вызывают множество нежелательных реакций, симптомы которых тяжело переносятся больными. При приеме ЛС группы в организме повреждаются не только опухолевые клетки, но и все быстроделяющиеся, сосредоточенные в постоянно обновляющихся органах. К ним относятся прежде всего органы системы кроветворения, пищеварительной системы, кожа, слизистые.

Со стороны кроветворения — анемия, тромбоцитопения, лейкопения (пик наблюдается через 10–15 дней после

начала курса, после прекращения введения нормализуется картина крови обычно через 21 день).

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота, рвота;
- стоматит или эзофагит (могут развиваться через 5–10 дней и привести к тяжелым инфекциям);
- изъязвление ЖКТ;
- редко — анорексия, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- застойная сердечная недостаточность (одышка, отечность стоп и лодыжек, учащенное или неритмичное сердцебиение), необходимо немедленно прекратить введение препарата, т.к. возможно развитие необратимой кардиомиопатии с летальным исходом);
- острая аритмия (предсердная и желудочковая) развивается преимущественно в первые часы после введения препарата;
- снижение артериального давления;
- редко — токсический миокардит или синдром перикардита-миокардита (тахикардия, сердечная недостаточность, перикардит) — в течение нескольких дней или недель после введения;
- флебосклероз — при введении в малые вены или при повторном введении в одну и ту же вену;
- прилив крови к лицу, гиперемия по ходу вены — при слишком быстром введении.

Со стороны мочевыводящей системы:

- гиперурикемия, нефропатия — связана с повышенным образованием мочевой кислоты;
- красноватая окраска мочи — исчезает в течение 48 ч (доксорубин);
- при внутривезикулярном введении — жжение в мочевом пузыре и уретре, расстройство мочеиспускания (болезненность, затрудненность и т.д.), гематурия.

Со стороны репродуктивной системы — аменорея, азооспермия.

Со стороны кожи при применении доксорубина наблюдаются алопеция (полная и обратимая), потемнение подошв,

ладоней и ногтей, рецидив лучевой эритемы; блеомицина — алопеция, очаговые гиперкератозы, дискератоз, гиперпигментация, дерматиты.

Аллергические реакции — кожная сыпь, крапивница, зуд, повышенная температура тела, озноб, анафилаксия.

Прочие нежелательные реакции — экстравазат, целлюлит, некроз (при попадании доксорубина в окружающие ткани), редко — конъюнктивит, слезотечение. Блеомицин вызывает гиперестезию дистальных (ногтевых) фаланг, покраснение кончиков пальцев, ломкость ногтей, а также стоматит, конъюнктивит, вульвит, пневмонию.

Противопоказания

Противопоказанием является гиперчувствительность к соответствующему препарату, а в случае доксорубина — гиперчувствительность к родственным соединениям (гидроксibenзоатам). К терапии противоопухолевыми средствами нельзя приступать при выраженном угнетении функции костного мозга (например, вследствие приема других химиотерапевтических препаратов или лучевой терапии), лейкопении, тромбоцитопении, анемии. Препятствием к назначению антибиотиков группы являются тяжелые нарушения функции почек и печени, острый гепатит, билирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение. Не назначают ЛС при тяжелых заболеваниях сердца (миокардит, выраженные нарушения ритма, острая фаза инфаркта миокарда), легочно-сердечной недостаточности, при инфекционных заболеваниях (туберкулез, ветряная оспа, герпес), хронической пневмонии. При цистите не допускается внутривезикулярное введение доксорубина.

Не следует назначать противоопухолевые антибиотики при беременности и кормлении грудью. При необходимости назначения препарата при грудном вскармливании, кормление грудью прекращают.

Предостережения

Применение должно производиться специально обученным медицинским персоналом с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении, разбавлении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата. Для инъекций применяют свежеприготовленные растворы. Попадание растворов под кожу не допускается.

Недопустимо смешивать в одном шприце с др. противоопухолевыми препаратами. Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен).

Во время лечения необходимо постоянное наблюдение за показателями крови (не реже 2 раз в неделю), деятельностью сердца, функциональным состоянием печени.

Угнетение костномозгового кроветворения и кардиотоксичность являются дозозимитирующими факторами при назначении доксорубина. Повторный курс можно начинать только после полной ликвидации признаков гематотоксичности. С осторожностью применяют у больных с недостаточным резервом костного мозга, обусловленным возрастом, предшествующим применением цитотоксических средств или лучевой терапии. Не следует применять раньше, чем через 1 месяц после предшествующей химиотерапии.

Блеомицин более эффективен в ранних стадиях заболевания. Лицам пожилого возраста препарат вводят в меньших дозах, больным старше 70 лет не следует вводить на курс лечения более 200 мг/м². Детям следует назначать препарат с осторожностью, уменьшая дозу в соответствии с массой тела. В процессе

лечения блеомицином и через 3–4 нед после окончания лечения необходимо производить рентгенологическое исследование грудной клетки. В случае обострения в процессе лечения признаков пневмонии, лечение прекращают.

При наличии у пациента органических поражений сердца целесообразно назначение другого ЛС, т.к. повышается вероятность развития кардиотоксического действия даже при использовании низких доз доксорубина.

При применении доксорубина у пациентов с нарушениями функции печени необходимо дозу доксорубина снизить на 50–75% при повышении содержания билирубина в 2–3 раза (12–30 мг/мл и выше 30 мг/л, соответственно).

В процессе лечения доксорубином необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости с последующим усилением диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты. Повышение ее концентрации в крови и, следовательно, возрастание вероятности развития нефропатии могут потребовать корректировки доз урикозурических противоподагрических средств.

Возможно развитие вторичных злокачественных опухолей (риск повышается при длительном применении доксорубина).

В возрасте до 2-х лет и после 70 лет не рекомендуется назначение доксорубина из-за высокого риска кардиотоксического действия.

Взаимодействие

Основные лекарственные взаимодействия противоопухолевых антибиотиков, рассматриваемые в данной главе, представлены в **таблице 11.12**. Кроме того, необходимо учитывать, что противоопухолевые антибиотики усиливают токсическое действие лучевой терапии на функцию костного мозга, миокард, слизистые оболочки, кожу и печень.

Для антибиотиков группы, особенно для доксорубина, необходимо учитывать взаимодействие с витаминами, про-

Таблица 11.12. Взаимодействие блеомицина и доксорубицина с препаратами других групп

| Противоопухолевый антибиотик | Взаимодействующие ЛС | Результат взаимодействия |
|------------------------------|--|---|
| Блеомицин | Средства для наркоза и ЛС с пневмотоксическим действием | Повышается риск развития нежелательных побочных эффектов со стороны легких |
| | ЛС с миелотоксическим действием | Повышается риск развития нежелательных побочных реакций |
| | Цисплатин | Замедление клиренса блеомицина и усиление его токсического действия даже при применении в низких дозах |
| | Винкристин | Повышение чувствительности опухолевых клеток к действию блеомицина, т.к. винкристин останавливает клеточный цикл в фазе митоза |
| Доксорубицин | 6-меркаптопурин | Потенцирование гепатотоксического действия 6-меркаптопурина |
| | Цитарабин (инфузии в течение 7 дней) | Некротический колит и тяжелые инфекционные осложнения при применении доксорубицина (в/в в течение 3 сут) |
| | Циклоспорин | Кома и/или судороги |
| | Циклофосфамид и митомицин | Усиление кардиотоксического действия |
| | Циклофосфамид | Повышение риска обострения геморрагического цистита |
| | Урикозурические ЛС | Повышение риска развития нефропатии |
| | Инактивированные и живые вирусные вакцины | Ослабление действия инактивированных и живых вирусных вакцин. Возможно усиление нежелательных побочных эффектов живых вирусных вакцин |
| | Стрептозоцин | Увеличивается период полувыведения доксорубицина |
| | Растворы гепарина, дексаметазона, фторурацила, гидрокортизона натрия сукцината, аминифиллина, цефалотина | Фармацевтическая несовместимость — возможно образование осадков |

витаминами и другими пищевыми ингредиентами:

- карнитин снижает вероятность развития нежелательных побочных эффектов;
- коэнзим Q10 (100 мг/день) снижает кардиотоксичность (при предварительном применении);
- мелатонин (20 мг/день) повышает эффективность лечения и уменьшает риск развития нежелательных побочных эффектов;
- витамин Е повышает эффективность лечения и уменьшает риск развития нежелательных побочных эффектов;
- аскорбиновая кислота (1 г/день) оказывает протективное действие в отношении кардиотоксического действия;

- дефицит рибофлавина увеличивает токсичность доксорубицина;
- N-ацетилцистеин оказывает кардиопротективное действие (данные экспериментов на животных).

Литература

1. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007, М.: Литтерра.
2. Мазо Е.Б., Попов С.В., Шмельков И.Ю. Диагностика и лечение грибковых инфекций нижних мочевых путей. Фарматека. 2007; 4: 29–33.
3. Обращение лекарственных средств, <http://www.regmed.ru>

4. Регистр лекарственных средств России, <http://www.rlsnet.ru>
5. Серов В.Н., Бурлев В.А., Колода Ю.А., Коноводова Е.Н., Соколова Ю.Ю. Гинекологические заболевания. 2008, М.: Литтерра.
6. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. Фарматека (Акушерство. Гинекология. Педиатрия). 2005; 15.
7. Степанова Ж.В. Микозы: современные подходы к фармакотерапии. Трудный пациент. 2005; 5.
8. Стецюк О.У., Андреева И.В. Проблема внутриутробных инфекций в акушерско-гинекологической практике. Фарматека. 2006; 14.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 2002, Москва, Боргес.
10. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей. Т. 5. 2003, М.: Литтерра.
11. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. Laurence L. Brunton 11th edition, 2006, McGraw-Hill Medical Publishing Division.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек

Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек

Вторичная аменорея у девочек

Гипоталамическая дисфункция пубертатного периода

Задержка полового развития

Маточные кровотечения в пубертатном периоде

Преждевременное половое развитие

Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков

Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде

Генитальный эндометриоз у подростков

Вторичная аменорея

Гиперплазия эндометрия

Гиперпролактинемия

Климактерический период и менопауза

Меноррагии

Полип эндометрия

Остеопороз в постменопаузе

Синдром предменструального напряжения

Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела

Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде

Гинекологические заболевания

Онкогинекологические заболевания

Бесплодие

Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста

Глава 12. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек

Указатель описаний ЛС

Антигистаминные ЛС

Дезлоратадин
Диметинден
Клемастин
Лоратадин
Фексофенадин
Хифенадин
Хлоропирамин
Цетиризин

Антисептики

Алюминия ацетат
Бензидиметил-миристоламино-
пропил-аммония хлорида моногидрат
Октенисепт

Хлоргексидин биглюконат/
полиэтиленоксид

■ Гексикон Д 547

Хлоргексидин/лидокаин

Этакридин

ГКС

Беклометазон
Гидрокортизон
Триамцинолон
Дексапентенол

Иммуномодуляторы

Интерферон альфа-2b человеческий
рекомбинантный
Галавит

ЛС, нормализующие микрофлору

Бифидобактерии бифидум
Бифидобактерии лонгум
Лактобактерии ацидофильные

Ваглак

Аскорбиновая кислота 250 мг/
полиметилсилокан

■ Вагинорм-С 541

Пищеварительные ферменты

Панкреатин

Противоглистные ЛС

Левамизол

Мебендазол

Пирантел

Противогрибковые ЛС

Кетоконазол

Натамицин

Нистатин

Флюконазол

■ Микофлюкан 589

■ Флюкостат 617

Сетраконазол

Бутоконазол нитрат

Противомикробные ЛС

Амоксициллин

Ампициллин

Доксициклин

Клиндамицин

Линкомицин

Мидекамицин

Оксацилин

Хлорамфеникол

Растительные ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием

Женьшень

Лимонника плоды

Элеутерококка корневища и корни

Гомеопатические комплексные средства

Траумель С

Гомеопатическое средство,
стимулирующее эстрогенез

Гинекохель

Нервохель

Энгистол

Псоринохель

Острый бактериальный вульвовагинит 128

Атопический вульвовагинит 129

Кандидозный вульвовагинит 130

Вульвовагинит при глистной инвазии 131

Вульвовагинит — воспаление женских наружных половых органов и влагалища.

Эпидемиология

В структуре гинекологических заболеваний самой частой локализацией воспалительного процесса у девочек в возрасте от 1 до 9 лет являются наружные половые органы (вульва) и влагалище.

В этом возрасте частота вульвовагинитов составляет около 65% от всех заболеваний половых органов.

Классификация

Существует несколько классификаций вульвовагинитов, основывающихся на различных принципах.

В зависимости от **возраста** возникновения вульвовагинитов выделяют:

- вульвовагиниты периода младенчества (0—12 месяцев);
- вульвовагиниты периода детства (от 1 года до 3 лет);
- вульвовагиниты препубертатного периода (от 8 лет до менархе);
- вульвовагиниты пубертатного периода (с менархе).

По **клиническому течению** вульвовагиниты разделяют на:

- острые;
- хронические:
 - в стадии обострения;
 - в стадии ремиссии.

В зависимости от **причины возникновения** вульвовагиниты подразделяют на:

- **инфекционные:**
 - неспецифический (бактериальный) вульвовагинит;
 - специфические вульвовагиниты:
 - гонорейный;
 - трихомонадный;
 - хламидийный;
 - микоплазменный;
 - туберкулезный;
 - кандидозный;

вирусный (герпетический, на фоне папилломавирусной и/или цитомегаловирусной инфекции);
дифтерийный;

■ **первичные неинфекционные:**

- на фоне хронических воспалительных заболеваний уха, горла, носа, заболеваний дыхательной и мочевыделительной систем, дисбактериоза кишечника;
- на фоне детских инфекций (корь, скарлатина, ветряная оспа);
- атопический вульвовагинит (аллергического генеза);
- на фоне системных экстрагенитальных заболеваний (сахарный диабет, гепатохолецистит, лейкоз, гиперкортицизм);
- на фоне выпадения или снижения функции яичников;
- на фоне механических, химических и термических повреждений вульвы и влагалища;
- на фоне глистной инвазии;
- на фоне инородного тела;
- на фоне красного плоского лишая;
- на фоне склеродермии или дистрофии вульвы (склероатрофического лишая).

вызванные ассоциациями *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*.

У девочек в подростковом периоде чаще возникает вульвовагинит, вызванный грибами рода *Candida*, который встречается в 25% случаев.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления вульвовагинитов:

- выделения из половых путей:
 - гноевидные;
 - с примесью крови;
 - гноевидно-кровянистые;
 - творожистые;
 - сливкообразные;
- гиперемия и отечность вульвы;
- дискомфорт (рези, жжение и т.п.);
- болезненность вульвы;
- дизурия;
- зуд вульвы и влагалища.

Острый вульвовагинит протекает с ярко выраженными клиническими проявлениями, **хронический** — со стертой клинической картиной.

Особенностей клинического течения вульвовагинитов в разных возрастных группах нет.

Этиология и патогенез

Влагалище девочки — динамическая экосистема, стерильная при рождении, колонизируется в течение нескольких дней преимущественно грамположительной флорой, состоящей из анаэробных бактерий, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и т.д. До начала менструаций рН отделяемого влагалища 7,0 и колонизационную резистентность создают *Bifidobacillus* spp.

Под влиянием возрастающей эстрогенной насыщенности в периоде полового созревания толщина влагалищного эпителия увеличивается до 25 слоев клеток, возрастает уровень гликогена в эпителии, и влагалищная флора начинает меняться с преобладанием *Lactobacillus* spp., рН становится менее 4,5.

В детском возрасте наиболее часто выявляют неспецифические вульвовагиниты,

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз может быть установлен на основании характерной клинической картины.

Необходимы следующие исследования:

- полное клиническое обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко;
- гинекологический осмотр;
- вагиноскопия;
- визуальная оценка выделений из половых путей;
- ректоабдоминальное исследование (после вагиноскопии при отсутствии подозрения на колющее или режущее инородное тело);

- микроскопическое исследование влагаллищного отделяемого;
- микробиологическое исследование влагаллищного отделяемого с определением чувствительности флоры к антибиотикам и бактериофагам;
- ПЦР-диагностика ИППП;
- исследование соскоба с перианальных складок для выявления энтеробиоза;
- исследование кала для выявления яиц глистов;
- УЗИ органов малого таза;
- определение уровней эстрадиола, прогестерона, кортизола и тестостерона в сыворотке крови, в т.ч. у менструирующих девочек на 3–5-й день цикла (по показаниям).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при подозрении на вульвовагинит необходимо проводить с заболеваниями шейки матки и пороками развития влагаллища.

Клинические рекомендации

Лечение вульвовагинитов комплексное и включает в различных комбинациях следующие компоненты:

- местную терапию:
 - туалет наружных половых органов;
 - инстилляцию влагаллища растворами антисептиков;
 - введение детских вагинальных свечей;
- **Хлоргексидин биглюконат** (0,008г)/полиэтиленоксид 400–1500) во влагаллище (1 свеча) 1–2 р./сут, 7–10 дней
- аппликации лекарственных веществ с анестезирующим, вяжущим, десенсибилизирующим и/или другим действием на наружные половые органы;
- антибактериальную терапию (с учетом данных чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам);
- применение противогрибковых ЛС;
- назначение антигистаминных ЛС;
- применение поливитаминовых комплексов;

- назначение иммуномодуляторов;
- применение ЛС, нормализующих нормофлору;
- назначение адаптогенов.

Острый бактериальный вульвовагинит

Терапия антисептиками и антибактериальными ЛС

Терапию антисептическими ЛС для местного применения обычно сочетают с назначением антибактериальных ЛС внутрь:

Хлоргексидин биглюконат (0,008–0,016 г)/полиэтиленоксид 400–1500) во влагаллище (1 свеча) 1–2 р./сут, 7–10 дней **или**

Бензилдиметил-миристоиламинопропиламмония хлорида моногидрат, 0,1% р-р, инстилляций влагаллища, 1 р./сут, 7–10 сут **или**

Хлоргексидин биглюконат (0,08–0,016 г)/полиэтиленоксид 400–1500) во влагаллище (1 свеча) 1–2 р./сут, 7–10 дней **или**

Хлоргексидин/лидокаин инстилляций влагаллища 1 р./сут, 5–7 сут

Амоксициллин внутрь 20–40 мг/кг 2 р./сут, 5–7 сут **или**

Ампициллин внутрь 12,5–25 мг/кг 4 р./сут (детям с массой тела менее 20 кг) **или** 200 мг 4 р./сут (детям с массой тела более 20 кг), 5–7 сут **или**

Доксициклин внутрь 4 мг/кг 1 р./сут в 1-й день, затем 2 мг/кг 1 р./сут, 5–7 сут (детям старше 8 лет и с массой тела более 50 кг) **или**

Линкомицин внутрь 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема (детям младше 14 лет) **или** 0,5 г 3 р./сут (детям старше 14 лет), 5–7 сут **или**

Мидекамицин внутрь 20–40 мг/кг/сут в 3 приема (детям с массой тела менее 30 кг) **или** 1,2 г/сут в 3 приема (детям с массой тела более 30 кг), 5–7 сут **или**

Оксациллин внутрь 12,5–25 мг/кг
4 р/сут (детям до 6 лет) или
0,25–0,5 г 4 р/сут (детям старше
6 лет), 5–7 сут или

Хлорамфеникол внутрь 60 мг/кг/
сут в 3–4 приема (детям до 8 лет)
или 200–300 мг 3–4 р/сут (детям
старше 8 лет), 5–7 сут.

Противогрибковая терапия

Для профилактики развития грибковой инфекции одновременно с антибактериальными ЛС применяют противогрибковые ЛС:

Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут,
5–7 сут или

Нистатин внутрь 250 000 ЕД 4 р/сут,
5–7 сут или

Флуконазол внутрь 3 мг/кг 1 р/сут,
5–7 сут.

Терапия антигистаминными ЛС

С целью снижения риска развития аллергических реакций на противомикробные ЛС, а также более быстрого устранения клинических проявлений заболевания (зуда, отечности и т.д.) используют антигистаминные ЛС:

Клемастин внутрь 0,5 мг 2 р/сут, 8–
10 сут (детям старше 6 лет) или

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл
сиропа 1 р/сут (детям в возрасте
2–12 лет) или 10 мг 1 р/сут (детям
старше 12 лет), 8–10 сут или

Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут
(детям 6–11 лет) или 120 мг 1 р/сут
(детям старше 12 лет), 8–10 сут или

Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут
(детям до 12 мес), или 8,33 мг 3 р/сут
(детям 1–6 лет), или 12,5 мг 3 р/
сут (детям 7–14 лет), 6–10 сут.

Иммуномодулирующая терапия, витаминотерапия

Показания к иммуномодулирующей терапии:

- наличие множественных очагов хронического воспаления;
- частые обострения хронических очагов воспаления;
- вялое или латентное течение хронических воспалительных заболеваний;

- частые острые респираторные вирусные инфекции (более 3–4 р/год);
- субфебрилитет;
- отсутствие клинического эффекта от проведения адекватной стандартной терапии.

Как правило, с целью иммунокоррекции у детей применяют ЛС интерферонов:

Интерферон альфа-2b во влагалище
150 000 МЕ (1 свеча) 2 р/сут, 5 сут,
2–3 курса с интервалом 5 сут или
детям в возрасте от 6 до 11 лет –
галавит по 1 инъекции 50 мг 1 р/сут –
5 дней, затем по 1 инъекции 50 мг через
день – 10 дней или галавит по 1 свече
ректально 2 р/день 20 дней.

Возможно также использование растительных ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием и витаминов:

Женьшень экстракт внутрь 15–
20 капель 1 р/сут, 20–30 сут или
Лимонника плод, настойка, внутрь
15–20 капель 1 р/сут, 20–30 сут или
Элеутерококка корневища и корни,
экстракт, внутрь 15–20 капель
1 р/сут, 15–20 сут

+

Поливитамины внутрь 1 табл./кап-
сула 1 р/сут, 30 сут.

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь
10 доз/сут, 10–15 сут (у девочек при
стадии полового созревания I–II по
Таннеру) или

Лактобактерии ацидофильные
во влагалище 1 свеча на ночь, 10–
12 сут (у девочек при стадии полового
созревания III–IV по Таннеру).

Атопический вульвовагинит

Терапия антигистаминными ЛС

Основу лечения атопического вульвовагинита составляют антигистаминные ЛС:

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл сиропа 1 р/сут (детям в возрасте 2–12 лет) или 10 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8–10 сут **или**

Фексофенадин внутрь 30 мг 2 р/сут (детям 6–11 лет) или 120 мг 1 р/сут (детям старше 12 лет), 8–10 сут **или**

Хифенадин внутрь 5 мг 2 р/сут (детям до 3 лет), или 10–15 мг 3 р/сут (детям 3–7 лет), или 15–25 мг 3 р/сут (детям старше 7 лет), 5–7 сут **или**

Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 3 р/сут (детям до 12 мес), или 8,33 мг 3 р/сут (детям 1–6 лет), или 12,5 мг 3 р/сут (детям 7–14 лет), 6–10 сут.

Ампициллин внутрь 12,5–25 мг/кг 4 р/сут (детям с массой тела менее 20 кг) или 200 мг 4 р/сут (детям с массой тела более 20 кг), 5–7 сут **или**

Доксициклин внутрь 4 мг/кг 1 р/сут в 1-й день, затем 2 мг/кг 1 р/сут, 5–7 сут (детям старше 8 лет и с массой тела более 50 кг) **или**

Линкомицин внутрь 30–60 мг/кг/сут в 2–3 приема (детям младше 14 лет) или 0,5 г 3 р/сут (детям старше 14 лет), 5–7 сут **или**

Мидекамицин внутрь 20–40 мг/кг/сут в 3 приема (детям с массой тела менее 30 кг) или 1,2 г/сут в 3 приема (детям с массой тела более 30 кг), 5–7 сут **или**

Оксациллин внутрь 12,5–25 мг/кг 4 р/сут (детям до 6 лет) или 0,25–0,5 г 4 р/сут (детям старше 6 лет), 5–7 сут **или**

Хлорамфеникол внутрь 60 мг/кг/сут в 3–4 приема (детям до 8 лет) или 200–300 мг 3–4 р/сут (детям старше 8 лет), 5–7 сут.

Терапия глюкокортикоидными средствами

Для усиления противоаллергического эффекта и оказания противовоспалительного действия используют ГКС:

Бетаметазон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Гидрокортизон бутират, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Триамцинолон, мазь, обрабатывать вульву 1 р/сут, 5–7 сут. **или**

Пимекролимус — 1% крем для наружного применения.

Терапия антисептиками и антибактериальными ЛС

Одновременно назначают антисептические ЛС для местного применения:

Алюминия ацетат обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Кора дуба, отвар, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут **или**

Этакридин, 0,1% водный р-р, обрабатывать вульву и влагалище 1 р/сут, 5–7 сут.

Антибактериальная терапия целесообразна при атопическом вульвовагините, осложненном пиодермией (обязательно определение чувствительности выявленной микрофлоры к противомикробным средствам):

Амоксициллин внутрь 20–40 мг/кг 2 р/сут, 5–7 сут **или**

Энзимотерапия

В комплексном лечении атопического вульвовагинита используют также пищеварительные ферменты:

Панкреатин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 20–30 сут **или**

Панкреатин/желчи компоненты/гемиллюлоза внутрь 1 драже 3 р/сут, 20–30 сут.

Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия при обычном неосложненном течении атопического вульвовагинита не назначается.

Кандидозный вульвовагинит

Противогрибковая терапия

Лечение кандидозного вульвовагинита заключается в назначении противогрибковых ЛС:

Кетоконазол во влагалище 400 мг (1 свеча — после 12 лет, $1/2$ свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 3–5 дней **или**

Натамицин внутрь 100 мг 4 р/сут, 5—7 сут и/или во влагалище 100 мг (1 свеча — после 12 лет, 1/2 свечи — до 12 лет) 1 р/сут, 6 сут **или**

Флуконазол внутрь 3 мг/кг 1 р/сут, 5—7 сут **или**

Сертаконазола нитрат 300 мг однократно во влагалище (1 свеча) **или**

Бутоконазола нитрат 20 мг однократно во влагалище (крем вагинальный).

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища

После окончания курса противогрибковой терапии показано применение ЛС, восстанавливающих нормофлору влагалища:

Бифидобактерии бифидум внутрь 10 доз/сут, 10—15 сут (у девочек при стадии полового созревания I—II по Таннеру) **или**

Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10—12 сут (у девочек при стадии полового созревания III—IV по Таннеру).

Вульвовагинит при глистной инвазии

Фармакотерапию осуществляют в рамках лечения основного заболевания:

Левамизол внутрь 2,5 мг/кг, однократно **или**

Мебендазол внутрь 25—50 мг, однократно (детям 2—10 лет) **или** 100 мг, однократно (детям старше 10 лет) **или**

Пирантел внутрь 250 мг, однократно (детям 2—6 лет), **или** 500 мг, однократно (детям 6—12 лет), **или** 750 мг, однократно (детям старше 12 лет).

Лечение **хронического вульвовагинита** прежде всего заключается в ликвидации основного экстрагенитального очага инфекции.

Оценка эффективности лечения

Основной критерий эффективности лечения — исчезновение клинических

проявлений заболевания, нормализация влагалищного микроценоза у девушек пубертатного периода.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Проведение антибактериальной терапии без одновременного применения антигистаминных ЛС может привести к развитию аллергических реакций.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М., 2000.
2. Бычкова О.С., Коколина В.Ф., Кузетченко И.Н. Современные принципы терапии папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков // Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2008; 11: 68—69.
3. Коколина В.Ф., Уколова И.Л., Харьбина Е.И. Сочетанная терапия склероатрофического лишая вульвы у девочек // Тезисы докладов 11-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Эффективность и безопасность лекарственной терапии у детей // Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2005; 6: 14.
4. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Пер. с англ. под ред. профессора В.Н. Прилепской. — М.: Бином, 2009; 60—170.
5. Коколина В.Ф. Комплексное лечение урогенитальных инфекций у девочек // Фарматека: международный медицинский журнал. 2007; 1: 39—44.
6. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. — М.: Астра Фарм Сервис, 2003.

7. Султанова Ф.Ш. Состояние влагалища и шейки матки у девочек допубертатного возраста с различным уровнем стероидных гормонов: Автореф. дис.... к.м.н. — М., 2003.
8. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. — М.: Литтерра, 2009; 79—158.
9. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М.: Триада-Х, 2008; 79—95.
10. Уварова Е.В., Анкирская А.С., Латыпова Н.Х., Королева Т.Е. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения препаратом Трихопол бактериального вагиноза до и после менархе // *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2007; 4: 72—78.
11. Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Применение препарата Гексикон в лечении воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2007; 4: 48—55.
12. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2005; 2: 40—54.
13. Эйко Э. Петерсон. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Пер. с англ. под общей ред. профессора В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2007; 100—122.



Применение препарата Гексикон Д в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек с изучением биоценоза влагалища*

В последние годы резко возросла значимость проблемы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков. В структуре выявленной гинекологической патологии у девочек и девушек по обращаемости в нашем Центре Охраны Репродуктивного Здоровья вульвовагиниты составляют 58%.

Хронические заболевания уrogenитальной системы способствуют формированию синехий (сращений) малых половых губ вплоть до закрытия мочевого канала, что приводит к нарушениям оттока мочи и способствует инфицированию мочевого канала. Возможен переход воспалительного процесса на матку и придатки, что чревато возникновением нарушений менструальной функции.

Анатомо-физиологические особенности детского организма, которые более выражены в период полового покоя, предрасполагают к развитию воспалительных процессов наружных половых органов и влагалища.

В последние годы наблюдается увеличение частоты и тяжести течения воспалительных заболеваний влагалища неспецифической этиологии что очевидно, связано с ухудшением экологии, распространение дисбиотических состояний, изменение микрофлоры, которые часто являются следствием неоправданного использования антибактериальных препаратов, что тем самым способствует снижению иммунно-биологического состояния растущего организма.

В связи с этим актуальным является разработка высокоэффективных методов лечения этой патологии с учетом возраста детей. Обилие лечебных схем свидетельствует об их недостаточной эффективности. Было решено применить местное лечение препаратом ГЕКСИКОН Д у девочек и девушек, страдающих вульвовагинитами.

Гексикон Д (ОАО «НИЖФАРМ»), — суппозитории вагинальные уменьшенного размера, которые предназначены и выпущены специально для лечения вагинитов у девочек и девушек-девственниц. Каждый суппозиторий содержит 8 мг хлоргексидина и имеет полиэтиленоксидную основу, которая активно адсорбирует экссудат и обеспечивает быстрое проникновение лекарственного вещества в ткани. Хлоргексидин является антисептиком широкого спектра действия, который не нарушает функциональную активность лактобацилл. Размер суппозитория препарата Гексикон Д оптимален для применения у девочек, удобен для введения во влагалище.

Под наблюдением находились 58 девочек от 2 до 15 лет.

Все девочки получали комбинированное местное лечение путем орошения слизистой влагалища антисептиками либо местную противовоспалительную терапию с применением настоев лечебных трав с последующим применением вагинальных суппозитория Гексикон Д 2 раза в сутки в течение 10 дней.

*Уткин Е.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии.

Косых С.Л., врач акушер-гинеколог, Кемеровский центр охраны репродуктивного здоровья МУЗ ДГКБ №5 г. Кемерово.

При поступлении у всех пациенток отмечались жалобы на дискомфорт в области наружных половых органов, при осмотре выявлены местные катаральные проявления в виде гиперемии вульвы, в некоторых случаях с переходом в область промежности, наличие желтоватых выделений из половых путей, иногда зуд и ощущение жжения.

При бактериологическом исследовании наиболее часто из неспецифической бактериальной микрофлоры влагалища определялась кокковая микрофлора: стафилококк эпидермальный, стафилококк золотистый, стрептококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, мобилункус, лактобактерии, бифидобактерии и другие.

В процессе лечения жалобы на дискомфорт в области гениталий, наличие патологических выделений из влагалища, зуд исчезли у всех пациенток на 3–4-й день применения препарата Гексикон Д. При гинекологическом исследовании у пациенток по окончании терапии состояние вульвы и влагалища не имело признаков воспалительного процесса (табл. 1).

В таблице 2 отображена динамика изменения микроценоза влагалища с учетом возраста девочек до и после лечения препаратом Гексикон Д.

Разный видовой состав микроценоза влагалища у обследованных пациенток объясняется различием гормонального фона и особенностью развития слизистой у девочек в различные периоды (детство и препубертатный период).

Исходя из полученных результатов исследований, можно сделать вывод о том, что более высокая терапевтическая эффективность, отсутствие побочных явлений, относительная простота применения, хорошая переносимость позволяет рекомендовать применение препарата Гексикон Д, суппозитории вагинальные, предлагаемого ОАО «НИЖФАРМ» для местного лечения неспецифического вульвовагинита, вызванного микрофлорой кишечника.

Применение препарата Гексикон Д интравагинально у девочек вызывает беспокойство их родителей, боязнь дефлорации. Эти страхи совершенно необоснованны. Данный метод лечения назначается индивидуально, с учетом анатомо-физиологических особенностей каждой девочки, формы и диаметра девственной плевы. Врач проводит демонстрацию введения детских вагинальных суппозиториях в гинекологическом кабинете, дает особые указания родителям девочек о том, как самостоятельного применить препарат в домашних условиях.

Таблица 1. Динамика изменения лейкоцитоза во влагалищных мазках до менархе и у менструирующих девочек до и после лечения

| Показатели | До менархе | | После менархе | |
|--------------|--|----------------------------|---|-----------------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| лейкоциты | 15–18 | 0–1 | 18–20 | 2–3 |
| слизь | ++ | + | +++ | + |
| эпителий | 6–8 | 1–2 | 10–12 | 3–4 |
| флора | грамм(±)кокки грамм(±)палочки в большом кол-ве | грамм(+)кокки единичные | грамм(±)кокки грамм(±)палочки в большом кол-ве диплококки(+) единичные г Gardnerella | грамм(±)кокки незначит. кол-во |
| лактобациллы | -/+ | -/+ | -/+ | + |

Таблица 2. Динамика изменения микроценоза влагалища с учетом возраста девочек до и после лечения препаратом Гексикон Д

| Виды микрофлоры | I группа (2–7 лет) (n=24) | | II группа (7–15 лет) | | | |
|-------------------------|------------------------------|---------------|----------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До менархе (n=12) | | После менархе (n=19) | |
| | | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| <i>St. aureus</i> | 10 (41,7%) | – | 5 (41,6%) | – | 6 (31,6%) | – |
| <i>St. epidermidis</i> | 12 (50%) | 6 (25%) | 6 (50%) | 1 (8,3%) | 5 (26,3%) | 1 (5,3%) |
| <i>St. saprofiticus</i> | 2 (8,3%) | – | 7 (58,3%) | – | 8 (42,1%) | – |
| <i>Echerichia coli</i> | 15 (62,5%) | – | 8 (66,6%) | – | 9 (47,3%) | – |
| <i>Enter. faecalis</i> | 18 (75%) | – | 5 (41,6%) | – | 4 (21%) | – |
| <i>St. vaginalis</i> | 8 (33,3%) | 1 (4,2%) | 4 (33,3%) | – | 4 (21%) | – |
| <i>Klebsiella</i> | 2 (8,3%) | – | 2 (16,6%) | – | 6 (31,6%) | 1 (5,2%) |
| <i>Prot. mirabilis</i> | 16 (66,6%) | – | 7 (58,3%) | – | 3 (15,8%) | – |
| <i>Mobiluncus</i> | 6 (25%) | 1 (4,2%) | 3 (25%) | – | 2 (10,5%) | – |
| <i>Lactobacillus</i> | 2 (8,3%) | 2 (8,3%) | 2 (16,67%) | 2 (16,7%) | 11(57,9%) | 12(63,2%) |
| <i>Bifidobacterium</i> | 4 (16,6%) | 6 (25%) | 3 (25%) | 4 (33,3%) | 9 (47,4%) | 12(63,2%) |
| <i>Gardnerella vag.</i> | – | – | – | – | 4 (21%) | – |

Глава 13. Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек

Указатель описаний ЛС

Антигистаминные ЛС

Кетотифен
Клемастин
Лоратадин
Хлоропирамин

Гестагены

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559
Прогестерон

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/гестоден
Эстрадиол/дидрогестерон
■ Фемостон 615
Эстрадиол/диеногест
■ Жанин

Эстрадиол/дрозперинон
Эстрадиол/левоноргестрел
Эстрадиол/медроксипрогестерон
Эстрадиол/норэтистерон
Эстрадиол/ципротерон

Иммуномодуляторы

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный
Метилглюкamina акридоицетат
Системные энзимы

НПВС

Диклофенак
Индометацин
Нимесулид

Противогрибковые ЛС

Итраконазол
Нистатин
Флуконазол
■ Микофлюкан 589
■ Флюкостат 617

Противомикробные ЛС

Амоксициллин
Амоксициллин/клавулановая кислота
Гентамицин
Доксициклин
Имипенем/циластатин
Кларитромицин
Клиндамицин
Меропенем
Метронидазол
Рокситромицин
Спирамицин
Цефепим
Цефотаксим
Цефтриаксон

Острый сальпингит и сальпингоофорит 139
Хронический сальпингит и сальпингоофорит 140

Сальпингит — воспаление маточной трубы, которое нередко приводит к ее заращению.

Оофорит — воспаление ткани яичника.

Сальпингоофорит — одностороннее или двустороннее воспаление придатков матки.

Гидросальпинкс — скопление жидкости в полости маточной трубы при заращении ее маточной части и ампулы после перенесенного сальпингита.

Пиосальпинкс — скопление гноя в маточной трубе при сальпингите, обусловленное заращением ампулы и маточной части трубы.

Тубоовариальное образование — воспалительный конгломерат, включающий яичник и маточную трубу.

Эндометрит — воспаление слизистой оболочки тела матки.

Параметрит — воспаление сосудистых пучков тела матки.

Пиометра — скопление гноя в полости матки при заращении или резком сужении цервикального канала.

Абсцесс маточной трубы, тубоовариального образования, матки — гнойное расплавление тканей соответствующих внутренних половых органов.

Эпидемиология

Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек — актуальная проблема детской гинекологии. В основном в патологический процесс вовлекаются маточные трубы, реже — яичники.

В структуре гинекологических заболеваний у девочек сальпингиты составляют около 18%.

Развитию воспалительного процесса в органах малого таза способствуют:

- очаги хронической инфекции (тонзиллит);
- охлаждение;
- острые респираторные вирусные инфекции;
- ослабление иммунной системы организма.

Классификация

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра выделяют:

- сальпингиты и оофориты (включая абсцессы маточной трубы, яичника, tuboовариальный абсцесс, пиосальпинкс, сальпингоофорит):
 - острый сальпингит и оофорит;
 - хронический сальпингит и оофорит (включая гидросальпинкс);
 - сальпингит и оофорит неуточненные;
- воспалительные болезни матки, кроме шейки матки (включая эндометрит, метрит, миометрит, пиометру, абсцесс матки):
 - острая воспалительная болезнь матки;
 - хроническая воспалительная болезнь матки;
 - воспалительная болезнь матки неуточненная.

Этиология и патогенез

Этиологическим фактором воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек наиболее часто являются следующие микроорганизмы:

- *Escherichia coli*;
- *Staphylococcus aureus*;
- представители семейства *Mycoplasmatataceae*;
- микроорганизмы рода *Bacteroides*;
- *Chlamydia trachomatis*.

Нельзя забывать и о вероятности туберкулезного поражения.

У девочек, в отличие от взрослых женщин, воспалительные заболевания органов малого таза развиваются вторично.

У девочек, которые не живут половой жизнью, в основном встречаются сальпингиты; сальпингоофориты бывают значительно реже; изолированно оофориты практически не встречаются.

Сальпингит может быть следствием перехода воспалительного процесса с органов брюшной полости на маточную трубу. Довольно часто сальпингиты у девочек возникают после гнойного аппендицита (воспалительные изменения в придатках матки обнаруживаются у 12—68% пациенток при аппендэктомии, у 91% пациенток — в правых придатках, у 9% — в левых).

Кроме того, следствием гнойного аппендицита могут быть **тубоовариальные образования**.

Распространению инфекции по органам брюшной полости способствует характерное для детей недоразвитие сальника, благодаря чему не происходит ограничения острого воспалительного процесса, например острого аппендицита.

Сальпингит может быть также следствием нарушения кровообращения в трубе в результате перекрута гидатиды трубы, самой трубы или кисты яичника.

Развитию эндометритов у детей может способствовать снижение реактивных свойств организма на фоне переохлаждения, воздействия стрессовой ситуации и других факторов при наличии очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, колит, вульвовагинит и т.д.), длительных кровянистых выделений из половых путей, а также ЗППП, заражение которыми может происходить внутриутробно или при нарушении гигиенических норм.

Клинические признаки и симптомы

Для сальпингита характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота с одной или двух сторон;
- бели;
- возможны нарушения менструального цикла (как по типу олигоменореи, так и по типу полименореи и дисменореи).

Клинические проявления **острого сальпингита** включают:

- резкое нарастание интенсивности болей;
- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- метеоризм, симптомы раздражения брюшины (непостоянно).

При **эндометрите** девочку могут беспокоить выделения из половых путей, обильные менструации, переходящие в кровотечения, подъем температуры тела.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на воспалительные заболевания органов малого таза:

- дробная термометрия (измерение температуры тела каждые 3 ч);
- клинический анализ крови;
- определения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;
- оценка иммунного статуса;
- исследования влажалищного отделяемого для определения флоры и ее чувствительности к антибиотикам;
- ПЦР-диагностика ЗППП;
- бимануальное ректоабдоминальное исследование (если девушка живет половой жизнью — вагинальное исследование);
- УЗИ органов малого таза;
- МРТ органов малого таза (в сложных клинических ситуациях, например для дифференциальной диагностики tuboовариального образования и опухоли яичника).

При **сальпингите** и **оофорите** ректоабдоминальное исследование позволяет выявить пастозность в области придатков матки, болезненность при пальпации (резкую при остром воспалительном процессе), спайки в области придатков (характерны для хронического процесса).

Для **тубоовариального образования** характерно наличие в области придатков малоподвижного образования без четких контуров, чувствительного при пальпации.

При **эндометрите** матка может быть чувствительна при пальпации, несколько увеличена в размерах и иметь мягковатую консистенцию.

Показания к лечебно-диагностической лапароскопии:

- положительные перитонеальные симптомы;
- наличие tuboовариального образования;
- неэффективность консервативной терапии.

При подозрении на **воспалительный процесс в матке**, помимо перечисленных ин-

струментальных и лабораторных методов исследования, для постановки диагноза применяют гистероскопию и отдельное диагностическое выскабливание.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз **при остром воспалительном процессе** проводят с:

- острым аппендицитом;
- перекрутом кисты яичника или придатков;
- пороками развития влажалища, сопровождающимся нарушением оттока менструальной крови;
- острым пиелонефритом.

При хроническом воспалительном процессе дифференциальную диагностику необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- дисменореей;
- эндометриозом;
- варикозным расширением вен малого таза;
- объемными образованиями придатков (кисты, кистомы).

Клинические рекомендации

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза проводят в стационарных условиях.

В комплекс лечебных мероприятий в различных комбинациях могут быть включены:

- антибактериальная терапия (при остром процессе и неизвестном этиологическом факторе — комбинация нескольких ЛС);
- дезинтоксикационная терапия;
- противогрибковые и антигистаминные ЛС, НПВС, иммуномодуляторы, системные энзимы;
- гормональная терапия;
- физиотерапия.

Дозу ЛС подбирают с учетом возраста ребенка, массы тела и выраженности клинической симптоматики.

При выявлении гнойных образований обязательно **хирургическое лечение**

(в современных условиях методом выбора является лапароскопия).

Физиотерапия при острых сальпингитах и сальпингоофоритах включает:

- воздействие переменным магнитным полем/электрофорез кальция — в острый период (до ликвидации отека);
- затем воздействие ультравысокочастотными токами/электрофорез цинка.

При хронических процессах физиотерапия может являться альтернативой фармакотерапии (если в остром периоде или периоде обострения проводилась адекватная лекарственная терапия, в т.ч. антибактериальная).

Кроме того, воздействие преформированными физическими факторами — практически единственный эффективный метод консервативного лечения при спаечном процессе в полости малого таза, сопровождающем воспалительные заболевания.

Применяют следующие методики:

- воздействие переменным магнитным полем;
- воздействие ультравысокочастотными токами;
- электрофорез цинка, салициловой кислоты, йода.

Острый сальпингит и сальпингоофорит

Противомикробная терапия

Основной метод лечения — антибактериальная терапия:

- | | |
|-----|---|
| + | <i>Гентамицин</i> в/м 1,5 мг/кг/сут в 2–3 введения, 7–10 сут |
| + | <i>Клиндамицин</i> в/м 10–40 мг/кг/сут в 3–4 введения, 7–10 сут |
| или | <i>Амоксициллин/клавулановая кислота</i> внутрь 375 мг 3 р/сут, 7–10 сут или |
| | <i>Цефтриаксон</i> в/в или в/м 40–80 мг/кг 1 р/сут, 5 сут или |
| | <i>Цефотаксим</i> в/в или в/м 50–100 мг/кг/сут (в тяжелых случаях 150–200 мг/кг/сут) в 3–4 введения, 7–10 сут |

+

Гентамицин в/м 1,5 мг/кг/сут в 2–3 введения, 7–10 сут

+

Метронидазол в/в 7,5 мг/кг 3 р/сут, 7–10 сут

или¹

Цефепим в/в или в/м 0,5–1 г 2–3 р/сут, 7–10 сут **или**

Цефтриаксон в/в или в/м 40–80 мг/кг 1 р/сут, 7–10 сут

+

Доксициклин внутрь 2–4 мг/кг/сут в 2 приема, 7–10 сут

или¹

Имипенем/циластатин в/в 30–60 мг/кг/сут в 3–4 введения, 7–10 сут **или**

Меропенем в/в 20–40 мг/кг/сут в 3 введения, 7–10 сут

+

Доксициклин внутрь 2–4 мг/кг/сут в 2 приема, 7–10 сут (детям в возрасте старше 8 лет) **или**

Кларитромицин внутрь 7,5–15 мг/кг 2 р/сут, 7–10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 5 мг/кг/сут в 2 приема, 7–10 сут **или**

Спирамицин внутрь 150 000 МЕ/кг/сут в 2 приема, 7–10 сут.

Для профилактики развития кандидоза антибактериальные ЛС применяют вместе с противогрибковыми средствами:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 3 сут (за 5 дней до окончания приема антибиотиков) **или**

Натамицин по 100 мг 2–4 р/сут в течение всего приема антибиотиков **или**

Нистатин внутрь 250 000–500 000 ЕД 4 р/сут, 7–10 сут **или**

Флуконазол внутрь 3–12 мг/кг/сут, однократно **или**

Сетраконазол по 300 мг во влагалище однократно **или**

Бутоконазол по 20 мг во влагалище однократно.

Противовоспалительная терапия

Противомикробную терапию целесообразно сочетать с применением НПВС:

¹ При наличии пельвиоперитонита/септических состояниях.

Диклофенак внутрь 0,5–2 мг/кг/сут
в 2 приема или в прямую кишку 50 мг
1 р/сут, 7 сут **или**

Индометацин внутрь 1,5–
2,5 мг/кг/сут в 3–4 приема, 7 сут
(детям старше 12 лет) **или**

Нимесулид внутрь 50–100 мг 2 р/сут,
7 сут.

Терапия антигистаминными средствами и иммуномодуляторами

Одновременно назначают антигистаминные ЛС и иммуномодуляторы, которые используют строго по показаниям:

Кетотифен внутрь 0,5 мг 2 р/сут
(детям с массой тела менее 30 кг) или
1 мг или 5 мл сиропа 2 р/сут (детям
с массой тела более 30 кг), 10 сут **или**

Клемастин внутрь 0,5 мг 2 р/сут
(детям младше 12 лет), или
1 мг 2 р/сут (детям старше 12 лет),
или в/м или в/в 2 мл 2 р/сут
(детям 6–12 лет), 10 сут **или**

Лоратадин внутрь 5 мг или 5 мл
сиропа 1 р/сут (детям в возрасте
2–12 лет) или 10 мг или 10 мл сиропа
1 р/сут, 10 сут **или**

Хлоропирамин внутрь 6,25 мг 2 р/сут
(детям младше 12 мес), или 8,33 мг
2 р/сут (детям в возрасте от
1 года до 6 лет), или 12,5 мг 2 р/сут
(детям в возрасте 7–14 лет), 10 сут

Интерферон альфа-2в в прямую
кишку 150 000 ЕД (1 свеча) 2 р/сут,
15 сут **или**

Метилглюкамина акридоацетат
внутри 0,3 г или в/м 0,25 г на 1, 2, 4,
6, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут **или**

Системные энзимы 3–5 таб.
3 р/сут, до 3–6 мес **или**

Галавит 50–100 мг 2 р/сут или
1 свеча 2 р/сут 10 дней.

Инфузионная терапия

При выраженной интоксикации назначают солевые и коллоидные растворы, восстанавливающие объем циркулирующей крови, ее электролитный состав и осмотические свойства. Объем инфузии в большинстве случаев ограничивается 2 л.

Хронический сальпингит и сальпингоофорит

Антибактериальная терапия

Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза проводится в период спонтанного или вызванного обострения заболевания по тем же принципам, что и острых.

Отличаются лишь схемы антибактериальной терапии:

Амоксициллин внутрь 25–50 мг/кг
в 3 приема, 7–10 сут

+

Доксициклин внутрь 2–4 мг/кг/сут
в 2 приема, 7–10 сут (детям в воз-
расте старше 8 лет)

или

Метронидазол внутрь 30 мг/кг/сут
в 4 приема

+

Эритромицин внутрь 30 мг/кг/сут
в 2–4 приема.

Гормональная терапия

При острых и хронических заболеваниях органов малого таза в случае нарушения менструального цикла назначают гормональную терапию.

Выбор того или иного метода гормональной терапии определяется видом нарушения менструального цикла, эстрогенной насыщенностью пациентки, результатами гистологического исследования соскоба эндометрия.

При гипоэстрогенных МКПП назначают ЛС, содержащие натуральные эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 13-й день м. ц.

+

Эстрадиола валерат/дидрогестерон
внутри 2 мг/10 мг 1 р/сут с 14-го по
28-й день м. ц., 6–12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 13-й день м. ц.
и левоноргестрел 2 мг/0,15 мг

+

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутри 2 мг/10 мг 1 р/сут
с 14-го по 25-й день м. ц., 6–12 мес

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 15-й день м. ц.

+

Эстрадиола валерат/ципротерон
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го
по 25-й день м. ц., 6–12 мес.

При нормальном или повышенном со-
держании эстрадиола в сыворотке крови
ЛС выбора являются гестагены или КПК:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2–
3 р/сут, с 16-го по 25-й день м. ц.,
не менее 3–4 мес **или**

Микронизированный прогестерон
внутри 100 мг 2–3 р/сут, с 16-го по
25-й день м. ц., не менее 3–4 мес **или**

Этинилэстрадиол/гестоден
внутри 30 мкг/75 мкг с 1-го
дня м. ц. по 21-дневной схеме
с 7-дневными перерывами, 3 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме
с 7-дневными перерывами, 3 мес **или**

Этинилэстрадиол/левоноргестрел
внутри 30 мкг/150 мкг с 1-го дня
м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневны-
ми перерывами, 3 мес.

Через 3 месяца приема низкодозных
КПК возможно назначение микродозных
КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь
20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го
по 21-й день м. ц., 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 20 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го по 21-й день м. ц., 6–12 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение характерных клинических симптомов заболевания;
- нормализация клинико-лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При нерациональной антибактериальной терапии могут возникнуть осложнения,

типичные для того или иного антибиотика или группы антибиотиков.

Ошибки и необоснованные назначения

Не обоснованы следующие назначения:

- консервативная терапия при симптомах «острого живота», наличии гнойных образований придатков матки;
- непроведение гистероскопии и диагностического выскабливания полости матки при ультразвуковой картине гиперплазии эндометрия;
- применение ЛС (наиболее часто антибиотиков) без учета индивидуальной непереносимости (возможно возникновение аллергической реакции вплоть до анафилактического шока).

Прогноз

Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек могут привести в дальнейшем к нарушению репродуктивной функции и явиться причиной бесплодия.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М. — 2000.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М., 2001.
3. Регистр лекарственных средств России // Энциклопедия лекарств (ежегодный сборник). 2003.
4. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей — М.: Литтерра, 2009.
5. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития — М.: Триада-Х, 2008; 79–95.
6. *Consilium medicum* (журнал доказательной медицины). 2001; 1: 3.
7. Эйко Э. Петерсон. Инфекция вакушерстве и гинекология / Пер. с англ. под общей ред. профессора В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2007; 100–122.

Глава 14. Вторичная аменорея у девочек

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин
Каберголин

Растительные и гомеопатические ЛС

Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения

■ Мастодинон 582

Прутьянка обыкновенного плодов экстракт

■ Циклодинон 631

Биогенные стимуляторы

Левокарнитин
Маточное молочко

Витамины и витаминоподобные средства

Аскорбиновая кислота
Глутаминовая кислота
Пиридоксин
Поливитаминные препараты
Тиамин
Токоферол
Фолиевая кислота

Макро- и микроэлементы

Калия йодид
Магния сульфат

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

ГКС

Гидрокортизон
Дексаметазон
Преднизолон

Гормоны щитовидной железы и их аналоги

Левотироксин натрия

Диуретики

Ацетазоламид
Спиролактон

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиола валерат

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон

■ Фемостон 615

Эстрадиол/левоноргестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/диеногест

■ Жанин

Этинилэстрадиол/дрозпиренон

Вторичная аменорея на фоне потери массы тела 145

Вторичная аменорея на фоне нарушения функции щитовидной железы 146

Вторичная аменорея на фоне постпубертатной (неклассической)

формы врожденной дисфункции коры надпочечников 146

Вторичная аменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников 147

Вторичная аменорея на фоне гипоталамической дисфункции пубертатного периода 147

Вторичная аменорея на фоне гиперпролактинемии 148

Вторичная аменорея на фоне синдрома преждевременного истощения яичников 148

Вторичная аменорея (ВА) — отсутствие самостоятельных менструаций более 6 месяцев после периода нормального или нарушенного менструального цикла.

Эпидемиология

ВА нередко составляет до 75% в структуре всех аменорей и является частым, если не постоянным, симптомом нарушений гормональной функции яичников, надпочечников, ЩЖ, гиперпролактинемии. На долю ВА при нарушении гормональной функции эндокринных желез приходится более 50%.

Данных о распространенности ВА в подростковом возрасте нет.

Классификация

■ Подробная классификация ВА представлена в главе «Вторичная аменорея».

Этиология и патогенез

В основе всех форм ВА лежит нарушение нормально-го взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы.

У девочек к развитию ВА наиболее часто приводит поражение следующих систем:

■ ЦНС и гипофиза:

— дефицит секреции гонадотропинов в результате потери или дефицита более 6% массы тела (МТ); стресса, перемены места жительства, хронической интоксикации; сопутствующей соматической

Указатель описаний ЛС

Ноотропные ЛС

Гинкго двулопастного листьев экстракт

Пирацетам

Гидроксипиридин сукцинат

Гопантеновая кислота

Фенотропил

Циннаризин

ЛС, нормализующие обменные процессы

Глицин

Противосудорожные ЛС

Карбамазепин

Ламотриджин

Пищеварительные ферменты

Панкреатин

Препараты для энтерального питания

Берламин модуляр

Нутризон

Пероральные гипогликемические средства

Метформин

Росиглитазон

Комбинированные препараты, регулирующие обмен кальция и фосфора в организме

Колекальциферол/кальцийкарбонат

Оссейн-гидроксиапатитное

соединение

Антигомотоксические ЛС

Гомеопатическое средство,

стимулирующее эстрогенез

Климактгель

Кознзим композиум

Лимфомиозот

Нервохель

Овариум композиум

Тонзилла композиум

Траумель С

Убихинон композиум

Церебрум композиум

патологии (заболевания печени, почек); травм головы (в первые 6 месяцев после травмы);
— гиперпролактинемия;

■ яичников:

- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- синдром Тернера («мозаичный вариант»);
- первичная яичниковая недостаточность;
- субтотальная резекция яичников (следствие перенесенных оперативных вмешательств);
- синдром преждевременного истощения яичников;

■ других эндокринных органов:

- неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН);
- дисфункция ЩЖ;
- аутоиммунный тиреоидит;
- эндемический эутиреоидный зоб;
- диффузный токсический зоб;
- сахарный диабет;
- синдром или болезнь Кушинга.

Регуляторные взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы у девушек еще не до конца сформированы, поэтому различные неблагоприятные факторы провоцируют нарушение менструального цикла.

Патогенез ВА центрального происхождения связан преимущественно с нарушением нейромедиаторного обмена в ЦНС и уменьшением выделения ГнРГ.

Определенную роль играет и уменьшение количества жировой ткани (основного источника эстрогенов внегонадного происхождения).

Кроме того, нарушению нормальной регуляции менструального цикла в юношеском возрасте могут способствовать отклонения в основных органах эндокринной системы, находящихся в тесном взаимодействии с репродуктивной системой.

Клинические признаки и симптомы

При этой форме аменореи отсутствуют нарушения развития вторичных половых признаков, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих норме возрастных пределах — 12–16 лет.

Основное клиническое проявление — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев.

Как правило, у девочек с предшествующими нарушениями ритма менструаций имеются другие клинические симптомы заболеваний, приводящих к ВА.

Так, при формирующемся СПКЯ либо постпубертатной форме ВДКН имеются разной степени выраженности признаки гиперандрогенемии:

- гирсутизм, прогрессирующий с менархе;
- сальность кожных покровов;
- юношеские угри.

Для **ВА**, возникшей на фоне гипоталамической дисфункции пубертатного периода, в период полового созревания характерно появление следующих жалоб:

- резкая прибавка МТ;
- появление багровых полос растяжения на коже бедер, живота (как при синдроме Кушинга);
- головные боли;
- повышенная утомляемость.

ВА при синдроме Тернера («мозаичном» варианте) также имеет свои особенности. Нередко менархе у этих девочек наступает в близкие к физиологическим сроки, однако вскоре после нескольких менструаций наступает стойкая аменорея. Имеющиеся у этих девочек стигмы дисэмбриогенеза (даже стертые) помогают в правильной постановке диагноза.

■ См. главу «Задержка полового развития».

ВА при синдроме преждевременного истощения яичников обычно возникает у девочек с регулярным ритмом менструации на фоне сильного нервно-психического стресса, острой вирусной инфекции либо без видимых причин. Менархе у этой категории больных, как правило, наступает в срок. Особенностью вторичной аменореи в данном случае является наличие «приливов», аналогичным таковым у женщин в перименопаузе, резкие перепады настроения на фоне ярко выраженных признаков дефицита эстрогенов. Кроме того, при УЗИ органов малого таза в яичниках не удается обнаружить фолликулярный аппарат, а гормональные показатели указывают на гипергонадотропную форму вторичной аменореи.

Клиническая картина **ВА**, развившейся на фоне потери МТ, подчас очень неспецифична, т.к. девочки нередко скрывают от врача тот факт, что соблюдают диету или голодают. В этой связи обязательным условием ведения таких пациенток является тесный контакт с родителями пациентки, которые помогают выявить истинную причину аменореи.

В клинической картине **ВА**, развившейся на фоне различной патологии эндокринной системы, ведущими оказываются признаки выраженной дисфункции эндокринных органов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз **ВА** ставят на основании анализа данных менструального календаря пациентки при отсутствии самостоятельных менструаций более 6 месяцев.

Для уточнения уровня поражения репродуктивной системы целесообразно проведение следующего **клинического обследования**:

- сбор анамнеза (обращают внимание на стрессы, травмы, смену места жительства, соблюдение диеты либо голодание);
- осмотр и гинекологическое обследование позволяют выявить:
 - дефицит либо избыточную МТ;
 - гиперпигментацию локтевых сгибов, шеи, паховых складок;
 - гипоплазию матки;
 - сухость, истонченность слизистой оболочки вульвы и влагалища;
 - цианотичные слизистые оболочки с множественными холестериновыми бляшками, гипертрофированный клитор (при персистирующей гиперандрогемии);
- гормональное обследование (определение уровней в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тестостерона, пролактина, ТТГ, сТ₄, антител к тиреопероксидазе);
- суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови кортизола и тестостерона; в 3.00 и в 8.00 — пролактина);
- биохимический анализ крови, включающий определение активности в сыворотке печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, холестерина и липидного спектра, электролитов и микроэлементов (Mg, Zn, Fe);
- глюкоза крови, пероральный тест на толерантность к углеводам (с 1,75 г/кг

- МТ, но не более 75 г) при одновременном определении уровня иммунореактивного инсулина (исходно и на фоне перорального теста на толерантность к углеводам);
- проба с агонистом ГнРГ (при низких значениях ЛГ, ФСГ) (см. главу «Задержка полового развития»);
 - УЗИ органов малого таза;
 - рентгенограмма черепа и турецкого седла;
 - электроэнцефалография (ЭЭГ);
 - МРТ гипофиза с контрастированием (при повышенном уровне пролактина, отрицательной пробе с агонистами ГнРГ);
 - УЗИ ЩЖ (при нарушенных показателях ТТГ, сТ₄, а также при увеличении размеров ЩЖ);
 - МРТ надпочечников (при повышении уровня в сыворотке крови 17-ОП, ДЭА-С, нарушении ритма секреции кортизола);
 - проба с синтетическим аналогом адренкортикотропного гормона (АКТГ) при повышении уровня 17-ОП в сыворотке крови (даже при нормальном уровне кортизола) (см. главу «Преждевременное половое развитие»).

Дифференциальный диагноз

ВА необходимо дифференцировать от физиологической аменореи, возникающей на фоне беременности.

Кроме того, уточнение причин ВА у девочек необходимо проводить после исключения объемных образований в яичниках и надпочечниках.

Особое внимание необходимо уделять дифференциальной диагностике уровня поражения репродуктивной системы.

Клинические рекомендации

Основные направления лечения ВА:

- устранение установленных в ходе обследования причин ВА;
- восстановление физиологических гормональных соотношений с учетом

уровня поражения репродуктивной системы;

- нормализация нервно-психического статуса;
- нормализация массы тела;
- профилактика рецидивов нарушений ритма менструаций по типу олиго- и аменореи;
- назначения пожизненной ЗГТ пациенткам с первично-яичниковой этиологией ВА.

Вторичная аменорея на фоне потери массы тела

При ВА на фоне потери МТ назначают:

- диету с высокой энергетической ценностью (2500–3000 ккал) с включением в пищу соленых, пряных продуктов, повышающих аппетит;
- пищеварительные ферменты в течение 2–3 месяцев:

Панкреатин по 1 табл. 3 р/сут во время еды;

- препараты для энтерального питания в течение 2–3 месяцев:

Берламин модуляр по 1 дозе 2 р/сут или

Нутризон по 1 дозе 2 р/сут;

- биогенные стимуляторы:

Маточное молочко 10 мг 3 р/сут 1–2 мес или

Левожарнитин по 2 г (2 ч.л.) 2 р/сут 1–2 мес.

При нормализации массы тела показана выжидательная тактика в течение 1–2 месяцев.

В отсутствие положительного эффекта от лечения возможно назначение пациенткам гомеопатических (антигомотоксических) средств:

Гомеопатическое средство, стимулирующее эстрогенез, по 10 капель 3 р/сут или

Климактель по 10 капель 3 р/сут

+

Нервохель по 1 табл. под язык 3 р/сут

+

Овариум композитум 2,2 мл

+

+ **Коэнзим композитум** 2,2 мл чередовать с **Убихинон композитум** 2,2 мл

+ **Церебрум композитум** 2,2 мл (в одном шприце в/м 1–2 р/нед).

Если на фоне проведенного лечения менструальный цикл не восстановился, обосновано краткосрочное применение ЗГТ. Более обоснованным назначением ЗГТ следует считать снижение минеральной плотности костной ткани при продолжающейся аменорее:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**

Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут, непрерывно.

Прием эстрогенов необходимо продолжить до возникновения закономерной менструальноподобной реакции, в последующем как минимум в течение 2–3 месяцев проводят ЗГТ по следующим схемам:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**

Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут, непрерывно

+ **Дидрогестерон**¹ внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного м. ц. **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного м. ц.

или

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут

+ (после окончания курса)

Эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут

+ **Оссеин-гидроксипатитное соединение** по 1 табл. 2 р/сут, 4 мес **или**

Колекальциферол/кальцийкарбонат по 1 табл. 2 р/сут, 6–12 мес.

В отсутствие стойкого регулирующего эффекта возможно повторное использование антигомотоксических ЛС.

Вторичная аменорея на фоне нарушения функции щитовидной железы

При ВА на фоне нарушения функции ЩЖ терапия проводится в зависимости от его выраженности.

При наличии субклинического или манифестного гипотиреоза на фоне аутоиммунного поражения ЩЖ:

Левотироксин натрия внутрь за 20 мин до еды 2–3 мкг/кг 1 р/сут утром натощак, длительно.

При субклиническом гипотиреозе либо эутиреоидном зобе после исключения аутоиммунного процесса в ЩЖ:

Калия йодид внутрь 200 мг 1 р/сут, 6–9 мес.

При нормализации уровня ТТГ возможно применение антигомотоксических ЛС.

Вторичная аменорея на фоне постпубертатной (неклассической) формы врожденной дисфункции коры надпочечников

При ВА на фоне постпубертатной (неклассической) формы ВДКН назначают:

Гидрокортизон внутрь 15–20 мг/м²/сут, 3–12 мес (девочкам с открытыми зонами роста) **или**
Дексаметазон внутрь 0,25–0,5 мг на ночь, 3–12 мес **или**
Преднизолон внутрь 2,5–5 мг утром, 3–12 мес.

Обязателен контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2–3 месяца. Длительность терапии опре-

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья, активный при приеме внутрь.

деляется степенью тяжести ферментативного дефицита и эффективностью лечения.

Вторичная аменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников

При ВА на фоне формирующегося СПКЯ назначают КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес. **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон внутрь 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом.

Вторичная аменорея на фоне гипоталамической дисфункции пубертатного периода

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

Противосудорожная терапия

Карбамазепин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 3–4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4–6 нед, затем 0,05 г на ночь 4–6 нед **или**

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций **или**

Ламотриджин внутрь 25 мг 1 р/сут, 3–4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20–30 дней).

Терапия ноотропными ЛС

Гинкго двулопастного листьев экстракт внутрь 1 табл. 3 р/сут, 1–2 мес **или**

Пирацетам внутрь 0,2 г 2 р/сут, 1 мес **или**

Циннаризин 1 табл. 3 р/сут, 1 мес **или**
Глицин 1 табл. под язык 3 р/сут, 2–3 мес **или**

Гопантеповая кислота 1 табл. под язык 2 р/сут, 1–2 мес **или**

Фенотропил 1 табл. 2 р/сут, 1 мес **или**

Гидроксипиридин сукцинат по 1 табл. 2 р/сут, 4–6 мес.

Витаминотерапия

Пиридоксин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

+
(чередовать)

Тиамин в/м 10 мл через сутки, 10 инъекций

+
Токоферол 200–400 МЕ 1 р/сут

+
Глутаминовая кислота внутрь по 0,25 г 3 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 1-ю фазу м. ц., 3 мес

+
Аскорбиновая кислота внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес

+
Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес

или
Полivitамин внутрь 1 драже 2 р/сут, 1 мес.

Терапия антигомотоксическими препаратами

Нервогель по 1 табл. под язык 3 р/сут

+
Траумель С 2,2 мл **или**
Тонзилла композитум 2,2 мл

+
Кознзим композитум 2,2 мл чередовать с **Убихинон композитум** 2,2 мл

+

- + **Церебрум композитум** 2,2 мл (в одном шприце в/м 1–2 р/нед)
- + **Лифомиозот** 1,1

Терапия диуретиками

Ацетазоламид внутрь 1 табл.
2 р/сут, 3–4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) **или**
Спиронолактон внутрь 25–50 мг
1 р/сут, 2–4 нед.

Применение гипогликемических средств при инсулинорезистентности.

Метформин 500–850 мг 2 р/сут, длительно, в среднем 6–8 мес (под контролем уровня глюкозы в крови) **или**
Роксиглитазон по 4 мг 1–2 р/сут.
Длительно, в среднем 8–12 мес (под контролем уровня иммунореактивного инсулина и глюкозы крови).

Гормональная терапия

При нормальном или слегка сниженном уровне эстрадиола в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2):

Дидрогестерон¹ внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го дня м. ц., 10 сут, 3–6 мес **или**
Прогестерон 100 мг 3 р/сут с 16-го дня м. ц., 10 сут, 3–6 мес.

При выраженной гипозастрогемии:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**
Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**
Этинилэстрадиол/дроспиренон 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес.

При относительной гиперэстрогении:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня

м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**
Этинилэстрадиол/дроспиренон 20 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 24-дневной схеме с 4-дневным перерывом, 3–6 мес.

Вторичная аменорея на фоне гиперпролактинемии

При ВА на фоне гиперпролактинемии применяют ЛС, снижающие уровень пролактина. Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.
ЛС выбора:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед), длительность терапии определяют индивидуально **или**
Бромокриптин внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут), длительность терапии определяют индивидуально **или**
Агнус кастус по 1 табл. 1–2 р/сут, длительность терапии определяют с учетом уровня ПРЛ.

Вторичная аменорея на фоне синдрома преждевременного истощения яичников

Показано назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 14 сут

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья, активный при приеме внутрь.

- + **Эстрадиол/дидрогестерон** внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг, 11 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут
- + **Эстрадиола валерат/левоноргестрел** внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут **или**
Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
Эстрадиола валерат 2 мг 1 р/сут, непрерывно
- + **Дидрогестерон** внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного м. ц. **или**
Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут, с 19-го по 28-й день индуцированного м. ц.
- + **Оссейн-гидроксиапатитное соединение** по 1 табл. 2 р/сут, 4 мес **или**
Колекальциферол/кальцийкарбонат по 1 табл. 2 р/сут, 6–12 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- восстановление регулярного ритма менструаций;
- нормализация и стабилизация массовых показателей;
- прогрессирование процесса полового созревания;
- восстановление гормональных параметров.

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. побочные эффекты лечения в главах «Задержка полового развития», «Формирующийся синдром поликистозных яичников», «Гипоталамическая дисфункция пубертатного периода».

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованна следующая тактика лечения:

- гормональная терапия на первом этапе лечения без нормализации и стабилизации МТ (как при ее дефиците, так и при ее избытке);
- длительное применение гормональной терапии — более 6–9 месяцев;
- применение ЛС, направленных на восстановление центральных регулирующих механизмов репродуктивной системы у пациенток с первично-яичниковой причиной аменореи (стертые формы дисгенезии гонад, синдром преждевременного истощения яичников).

Прогноз

При яичниковых формах ВА прогноз в плане восстановления самостоятельного регулярного ритма менструаций неблагоприятный, деторождения — благоприятный с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

При центральных формах ВА (не связанных с объемными образованиями ЦНС), а также **при других вариантах** (на фоне гипоталамической дисфункции пубертатного периода, на фоне формирующегося СПКЯ, при неклассической форме ВДКН, на фоне потери МТ) при своевременно начатой терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2002.
3. Гарден А.С. Детская и подростковая гинекология / Под ред. Т.М. Глыбиной. — М.: Медицина, 2001.

4. Гоготадзе И.Н., Самохвалов В.Е. *Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие.* — СПб., 2002.
5. Гуркин Ю.А. *Гинекология подростков: Руководство для врачей.* — СПб.: Фолиант, 2000.
6. Коколина В.Ф. *Детская гинекология: Руководство для врачей.* — М.: МИА, 2001.
7. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей.* — М.: Литтерра, 2009.
8. Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития.* М.: — Триада-Х, 2008; с. 79–95.

Глава 15. Гипоталамическая дисфункция пубертатного периода

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин
Каберголин

Антигемотоксические ЛС

Кознзим композитум
Лимфомиозот
Нервохель

Тонзилла композитум
Траумель С

Убихинон композитум
Церебрум композитум

Биогенные стимуляторы

Левокарнитин

Витамины и витаминоподобные средства

Магния лактат/пиридоксин

Пиридоксин

Тиамин

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

Гипогликемические

синтетические и другие средства

Метформин

Росиглитазон

Диуретики

Ацетазоламид

Спиронолактон

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/дрозпиренон

ЛС, нормализующие обменные процессы

Глицин

Янтарная кислота

Макро- и микроэлементы

Магния сульфат

Ноотропные ЛС

Гидроксипиридин сукцинат

Гинкго двулопастного листьев экстракт

Гопантеновая кислота

Пирацетам

Фенотропил

Циннаризин

Поливитаминовые препараты

Аскорбиновая кислота

Глутаминовая кислота

Витамин Е

Фолиевая кислота

Противосудорожные ЛС

Карбамазепин

Ламотриджин

Растительные и гомеопатические ЛС

Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения

■ Мастодинон 582

Прутняка обыкновенного плодов экстракт

■ Циклодинон 631

Гипоталамическая дисфункция — симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами.

Гипоталамические расстройства играют существенную роль в структуре эндокринной, неврологической и гинекологической патологии, развивающейся преимущественно у лиц подросткового и репродуктивного возраста.

Эпидемиология

Известно, что гипоталамическая дисфункция пубертатного периода (ГДПП) развивается у девочек чаще, чем у юношей (131,3 и 61,5 на 1000 человек соответственно), и встречается у 20–32% девушек с нарушениями менструального цикла. В российских источниках до внедрения МКБ-10 ГДПП обозначалась ГСПП.

Классификация

Классификация ГСПП (по Терещенко, 1996):

■ по этиологии:

- первичные (возникшие вследствие травм и нейроинфекций);
- вторичные (связанные с ожирением);
- смешанные;

■ по клиническому течению:

- с преобладанием ожирения;
- с преобладанием симптомов гиперкортицизма;
- с преобладанием нейроэндокринных расстройств;
- с преобладанием нейроциркуляторных нарушений;

■ по тяжести течения заболевания:

- легкая форма;
- средней тяжести;
- тяжелая форма;

■ по характеру течения процесса:

- прогрессирующее;
- регрессирующее;
- рецидивирующее.

Этиология и патогенез

ГДПП рассматривают как дезорганизацию функциональных систем, находящуюся под контролем **лимбико-ретикулярного комплекса**, который включает:

- ретикулярную формацию;
- гипоталамус;
- таламус;
- миндалевидное тело;
- гиппокамп;
- перегородку;
- некоторые ассоциативные зоны коры больших полушарий.

Лимбико-ретикулярный комплекс осуществляет интегративную функцию, обеспечивающую взаимодействие специализированных систем мозга при организации адаптивных реакций.

Причины и патогенез этих нарушений до конца не изучены.

Среди этиологических факторов ГДПП особенное значение уделяется **неблагоприятному воздействию на ребенка следующих факторов**:

- внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода;
- родовых травм;
- гестозов, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и угрозой прерывания беременности;
- длительно существующих очагов инфекции (хронические тонзиллит, бронхит, ОРВИ).

Среди **факторов, предрасполагающих к развитию ГДПП**, наиболее значимы следующие:

- ожирение;
- раннее половое созревание;
- нарушение функции ЩЖ.

Пусковыми механизмами развития этого состояния являются:

- психотравмирующие ситуации;
- сотрясения мозга;
- беременность;
- воздействие средовых факторов, особенно в критические периоды жизни человека, в т.ч. в пубертатный период, у девочек с врожденной или конституциональной недостаточностью гипоталамуса.

В результате декомпенсации регулирующей активности гипоталамических структур нарушается секреция ГнРГ и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, синтез гормонов периферическими железами.

Кроме того, возникают вегетативно-сосудистые нарушения, реже мотивационные и эмоциональные расстройства, а также метаболические изменения.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ГДПП весьма разнообразны как по сочетанию симптомов, так и по интенсивности их проявления.

Ведущие признаки ГДПП:

- ожирение;
 - наличие багровых полос растяжения на коже (стрии);
 - вегетативные нарушения;
 - головные боли напряжения или по типу мигрени;
 - колебания уровня АД и ортостатические коллапсы;
 - гипергидроз;
 - повышенная утомляемость;
 - головокружения (иногда);
 - нарушения менструального цикла от маточных кровотечений до олиго- и аменореи;
 - гирсутизм;
 - нарушения сна;
 - эмоциональная лабильность, раздражительность, склонность к депрессии.
- Выраженность перечисленных симптомов зависит от тяжести поражения гипоталамических структур.

Следует помнить о возможном сочетании ГДПП с разнообразной эндокринной патологией (диффузный нетоксический зоб, синдром гиперпролактинемии и др.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения диагноза необходимо обследование, включающее:

- анализ анамнестических данных и течения заболевания;
- определение в сыворотке крови уровней ЛГ, пролактина, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола, тиретропного гормона, свободного тироксина (T_4), при необходимости — адренкортикотропного гормона;
- определение уровня глюкозы в сыворотке крови, взятой натощак (при необходимости — оценка толерантности к глюкозе или гликемического профиля);
- рентгенографию черепа с проекцией на турецкое седло, кистей рук и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- ЭЭГ, эхоэнцефалографию (ЭхоЭГ), реоэнцефалографию или доплерографию сосудов головного мозга;
- УЗИ органов малого таза, ЩЖ и надпочечников;
- МРТ головного мозга с контрастированием сосудов по показаниям.

имеющихся нарушений и нормализации функции гипоталамических отделов мозга.

Основные направления лечения:

- санация очагов инфекции;
- нормализация режима сна и отдыха;
- диета и нормализация массы тела (с последующим закреплением достигнутого эффекта в течение 6 месяцев и более);
- назначение ЛС, улучшающих мозговое кровообращение и биоэлектрическую активность головного мозга;
- дегидратирующая терапия;
- витаминотерапия;
- гормонотерапия;
- физиотерапия;
- иглорефлексотерапия.

Устранение этиологических факторов ГДПП (санация очагов инфекции, снижение МТ) является начальным этапом лечения.

Для нормализации центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и функции гипоталамических отделов головного мозга целесообразно применение следующей терапии.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с болезнью и синдромом Иценко–Кушинга, опухолью головного мозга. Кроме того, ГДПП следует дифференцировать от метаболического синдрома (избыточной массы тела в сочетании с инсулинорезистентностью и *acantosis nigricans*).

Для дифференциальной диагностики используют дополнительные методы исследования: МРТ головного мозга и надпочечников, изучение суточного ритма гормонов, биохимических показателей крови.

Клинические рекомендации

В зависимости от ведущих клинических проявлений подростки с ГДПП могут наблюдаться и лечиться у невропатолога, эндокринолога и гинеколога.

Необходимо проведение комплексного лечения, направленного на коррекцию

Противосудорожная терапия

Карбамазепин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 3–4 нед, затем 0,1 г на ночь, 4–6 нед, затем 0,05 г на ночь, 4–6 нед **или**

Магния сульфат, 25% р-р, в/м 50 мл через сутки, 5 инъекций **или**

Ламотриджин внутрь 25 мг 1 р/сут, 3–4 нед (в дальнейшем длительность и доза ЛС подбираются с учетом динамики ЭЭГ 1 раз в 20–30 дней).

Терапия ноотропными ЛС

Гинкго двулопастного листьев экстракт внутрь 1 табл. 3 р/сут, 1–2 мес **или**

Пирацетам внутрь 0,2 г 2 р/сут, 1 мес **или**

Циннаризин 1 табл. 3 р/сут, 1 мес **или**

Гопантеновая кислота 1 табл. под язык 2 р/сут, 1–2 мес **или**

Фенотропил 1 табл. 2 р/сут, 1 мес **или**

Гидроксипиридин сукцинат по 1 табл. 2 р/сут, 4–6 мес.

Терапия антигомотоксическими препаратами

- | **Нервоэль** по 1 табл. под язык
3 р/сут
- + | **Траумель С** 2,2 мл или
Тонзилла композитум 2,2 мл
- + | **Коэнзим композитум** 2,2 мл чередовать с **Убихинон композитум** 2,2 мл
- + | **Церебрум композитум** 2,2 мл (в одном шприце в/м 1–2 р/нед)
- + | **Лифомиозот** 1,1 мл.

Витаминотерапия

- | **Пиридоксин** в/м 10 мл через сутки,
10 инъекций
- + (чередовать)
- | **Тиамин** в/м 10 мл через сутки,
10 инъекций
- + | **Витамин Е** 200–400 МЕ
1 р/сут
- + | **Глутаминовая кислота** внутрь по
0,25 г 3 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 1-ю фазу м. ц., 3 мес
- + | **Аскорбиновая кислота** внутрь 0,5 г
2 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес
- + | **Фолиевая кислота** внутрь 1 мг
3 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес
- или
- | **Поливитамины** внутрь 1 драже
2 р/сут, 1 мес.

Терапия АС, улучшающими обменные процессы, и биогенными стимуляторами

- | **Глицин** по 1 табл. под язык 3 р/сут,
3 мес или
- | **Янтарная кислота** по 10 мл, 10 дней
или
- | **Левокарнитин** по 2 г (2 ч.л.) 2 р/сут,
1–2 мес.

Терапия диуретиками

- | **Ацетазоламид** внутрь 1 табл.
2 р/сут, 3–4 нед (преимущественно у пациенток с внутричерепной гипертензией) или
- | **Спиролактон** внутрь 25–50 мг
1 р/сут, 2–4 нед.

При ГДПП на фоне гиперпролактинемии:

- | **Каберголин** внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед), длительность терапии определяют индивидуально или
- | **Бромокриптин** внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут), длительность терапии определяют индивидуально или
- | **Агнус кастус** по 1 табл. 1–2 р/сут, длительность терапии определяют с учетом уровня ПРЛ.

При ГДПП на фоне инсулинорезистентности:

- | **Метформин** 500–850 мг 2 р/сут, длительно, в среднем 6–8 месяцев (под контролем уровня глюкозы в крови) или
- | **Роксиглитазон** по 4 мг 1–2 р/сут. Длительно, в среднем 8–12 мес (под контролем уровня иммунореактивного инсулина и глюкозы крови).

Гормональная терапия

При нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи допустимо назначение гормональных ЛС (микродозированных КПК или гестагенов).

При олигоменорее на фоне относительной гиперэстрогемии

- | **Дидрогестерон**¹ внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го дня м. ц., 10 сут, 1–6 мес или
- | **Прогестерон** 100 мг 3 р/сут с 16-го дня м. ц., 10 сут, 3–6 мес или

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья, активный при приеме внутрь. Максимально безопасный для пациенток с эндокринной патологией

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон 20 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 24-дневной схеме с 4-дневным перерывом, 3–6 мес.

При аменорее и олигоменорее на фоне гипоэстрогемии

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 3–6 мес.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия;
- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- нормализация лабораторных показателей.

Побочные эффекты лечения

Возможно редкое возникновение типичных побочных реакций, характерных для того или иного ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- применение гормональных ЛС с целью регуляции менструального цикла без

адекватного предварительного лечения дисфункции диэнцефальных структур мозга;

- длительное (более 3–6 месяцев за исключением дидрогестерона (по инструкции препарат можно принимать и более 6 мес при необходимости)) гормональное лечение;
- применение высокодозированных КПК, содержащих более 30 мкг этинилэстрадиола в 1 таблетке.

Прогноз

Для ГДПП характерно длительное, упорное течение с рецидивами.

При длительном (не менее 0,5–1 года) лечении восстановление менструального цикла возможно у 60% пациенток.

Прогностически неблагоприятным признаком является прогрессирование гирсутизма и инсулинорезистентности.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000.
2. Вилляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2002.
3. Гарден А. С. Детская и подростковая гинекология / Под ред. Т.М. Глыбиной. — М.: Медицина, 2001.
4. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2000.
5. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. 2-е изд. — М.: МИА, 2008.
6. Неврология для врачей общей практики / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Эйдос Медиа, 2001.
7. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2009.
8. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М.: Триада-Х, 2008: 79–95.

Глава 16. Дисменорея у подростков

Указатель описаний ЛС

Растительные и гомеопатические ЛС

Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения

■ Мастодинон582
Прутьяка обыкновенного плодов экстракт

■ Циклодинон631

Антигомотоксические ЛС

Вибуркол
Гомеопатическое средство, стимулирующее эстрогенез
Спаскупрель

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Зафирлукаст
Монтелукаст

Витамины

Витамин Е
Магния лактат/пиридоксин

Гестагены

Дезогестрел
■ Чарозетта638

Дидрогестерон
■ Дюфастон559

Прогестерон

Комбинированные ЛС с М-холинолитическим или/и седативным эффектом

Белладонны алкалоиды/
фенобарбитал/эрготамин¹

Комбинированные ЛС с альфа-адреноблолирующим, антиэкссудативным и венотонизирующим эффектом

Дигидроэрогострин/эскулин/
рутозид²

Комбинированные гормональные контрацептивы

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/этоногестрел
■ НоваРинг596

ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винтоцетин

Ноотропные ЛС

Пирацетам

Нестероидные противовоспалительные средства

Диклофенак

Нимесулид

Противосудорожные ЛС

Карбамазепин

Ламотриджин

Растительные ЛС с адаптогенным, иммуномодулирующим, общетонизирующим действием

Женьшень

Лимонника плоды

Элеутерококка корневища и корни

¹ ЛС, зарегистрированное в РФ: Беллатаминал.

² ЛС, зарегистрированное в РФ: Анавенол.

Дисменорея легкой формы159
Дисменорея средней степени тяжести160
Тяжелая дисменорея161

Дисменорея представляет собой циклический патологический процесс, при котором в дни менструации появляются выраженные боли внизу живота.

Дисменорея дословно с греческого языка переводится как нарушенное (*dys-*) месячное (*menos-*) истечение (*rhoe-*).

Дисменорея у подростков — одно из весьма распространенных гинекологических заболеваний, которое является причиной частых пропусков занятий в школе, нарушений социальной жизни.

Эпидемиология

Приводимая в публикациях частота дисменореи варьирует от 43 до 90%.

Классификация

Согласно патогенетической классификации, выделяют:

- **первичную** (эссенциальную, идиопатическую, функциональную) дисменорею;
- **вторичную** (приобретенную, органическую) дисменорею.

В зависимости от скорости прогрессирования процесса различают:

- **компенсированную дисменорею** — выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении времени не изменяются;
- **декомпенсированную дисменорею** — с каждым годом отмечается нарастание интенсивности боли и прогрессирование сопутствующих патологических симптомов,отягощающих течение дисменореи.

Этиология и патогенез

Обязательным атрибутом **первичной (функциональной)** дисменореи является отсутствие органической патологии половых органов.

К возникновению **вторичной дисменореи** может привести целый ряд заболеваний и состояний:

- наружный и внутренний генитальный эндометриоз;
- пороки развития матки и влагалища;
- воспалительные заболевания матки и придатков;
- миома матки;

- опухоли матки и придатков;
 - спаечный процесс в малом тазу и т.д.
- Считается, что в патогенезе дисменореи основное значение принадлежит врожденным или приобретенным нарушениям синтеза и обмена эйкозаноидов.

Накапливающиеся вследствие усиленного образования или замедленной деградации простагландины вызывают нарушение сократительной деятельности миометрия, приводя к спастическим сокращениям матки. Кроме того, в этих условиях происходит перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активными веществами (тромбоксанами и лейкотриенами) и ионами кальция. Развивающаяся при этом стойкая дистония миометрия последовательно обуславливает нарушение маточного кровотока, ишемию матки и формирование стойкой аноксической боли.

Значимую роль в возникновении дисменореи имеет дисбаланс соотношения прогестерона и эстрадиола в лютеиновой фазе цикла. Увеличение соотношения эстрогенов и прогестерона, как на фоне гиперсекреции эстрадиола, так и вследствие дефицита прогестерона, приводит к усилению действия простагландинов и, как следствие, к повышению сократительной деятельности гладкой мускулатуры матки и других органов малого таза.

Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими проявлениями дисменореи являются резкие схваткообразные или ноющие боли внизу живота, в поясничной и крестцовой областях, чаще циклического характера, и обильность менструального кровотечения. Боли могут сопровождаться общей слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, отсутствием аппетита, сухостью во рту, слюнотечением, вздутием живота, ощущением «ватных» ног, обмороками и другими эмоциональными и вегетативными расстройствами, повы-

шением температуры тела до 37–38°C. Иногда ведущим симптомом может быть одна из вышеперечисленных жалоб, которая больную беспокоит больше, чем боль. Сильная боль истощает нервную систему, способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность.

Первичная (функциональная) дисменорея появляется, как правило, с менархе, чаще спустя 1,5–2 года после менархе, и по времени совпадает со временем установления овуляторных циклов.

Нередко дисменорею сопутствуют экстрагенитальные заболевания и состояния, обусловленные дисплазией соединительной ткани:

- вегетативно-сосудистая дистония;
- астенический тип телосложения;
- пролапс митрального клапана;
- нарушение сердечного ритма сердца;
- дискинезия желчевыводящих путей;
- миопия;
- сколиоз;
- уплощение свода стопы и плоскостопие.

Степень тяжести дисменореи определяют с учетом критериев, представленных в **таблице 16.1**.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз дисменореи может быть установлен на основании результатов комплексного клиничко-лабораторного обследования, позволяющего исключить различные причины болей внизу живота, не связанные с менструацией.

Обследование должно включать:

- анализ клиничко-анамнестических особенностей заболевания — позволяет уточнить время возникновения, продолжительность болей, связь их возникновения с менструальным циклом (как правило, первые 3 дня от начала менструации, реже боли начинаются за 1–2 дня до ожидаемой менструации);
- диагностическую пробу с НПВС в дни болезненной менструации — при купировании боли в первые часы приема

Таблица 16.1. Критерии тяжести дисменореи (Делигеороглу Э., Арвантинос Д.И., 1996)

| Степень тяжести | Работоспособность | Системные симптомы | Эффективность обезболивающих ЛС |
|---|-------------------|--------------------|---|
| 0 степень — менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность | Не снижается | Отсутствуют | Обезболивающие ЛС не требуются |
| I степень — слабовыраженные боли во время менструации, очень редко приводящие к снижению активности девушки | Снижается редко | Отсутствуют | Обезболивающие ЛС требуются редко |
| II степень — повседневная активность снижена, редко отмечается пропуск занятий в школе, т.к. обезболивающие ЛС оказывают хороший эффект | Умеренно снижена | Единичные | Прием обезболивающих ЛС необходим и дает хороший эффект |
| III степень — повседневная активность резко снижена, имеются вегетативные симптомы (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т.д.) | Резко снижена | Возникают часто | Обезболивающие ЛС малоэффективны |

ЛС, стойком положительном эффекте высока вероятность первичной дисменореи, связанной с избыточной продукцией эйкозаноидов;

- оценку вегетативного статуса (симпатический, парасимпатический, смешанный типы реагирования ВНС) и психоэмоциональных особенностей пациентки, что, в свою очередь, определяет различные типы реагирования на боль у разных девушек;
- гинекологическое исследование с забором материала для бактериологического исследования с целью исключения влияния инфекционного фактора как возможной причины возникновения острого и/или обострения хронического воспалительного процесса в органах малого таза и соответственно одного из вариантов вторичной дисменореи;
- клинический и биохимический анализы крови с определением содержания микроэлементов, что позволяет выявить дефицит магния как неотъемлемый критерий диагностики синдрома врожденной дисплазии соединительной ткани. Именно дисплазия соединительной ткани сопровождается неполноценностью связочного аппарата матки и придатков, проявляющейся повышенной подвижностью и/или избыточным перегибом матки вперед или назад, седловидной или двурогой маткой, а так-

же «перепончатой» дисменореей, при которой функциональный слой эндометрия отторгается крупными пластами или целиком. При этих состояниях эндо- и миометрий длительно сохраняют свойства продуцировать простагландины, поддерживая выраженное ощущение боли;

- гормональное исследование (в т.ч. определение соотношения эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови за 3–5 дней до ожидаемой менструации);
- УЗИ органов малого таза в I и II фазы цикла;
- УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ органов брюшной полости;
- реоэнцефалографию, ЭЭГ;
- ЭКГ, ЭхоКГ.

Лапароскопию и гистероскопию следует проводить только по показаниям и в условиях стационара (при подозрении на внутренний или наружный эндометриоз, полип эндометрия, внутриматочные синехии; для уточнения состояния внутренних половых органов при длительном течении воспалительного процесса органов малого таза в анамнезе).

Дифференциальный диагноз

Дисменорею необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- острого аппендицита;
- острого сальпингита или сальпингоофрита;
- перекрута кисты яичника;
- апоплексии яичника;
- острого воспаления кишечника и его брыжейки.

Об остром аппендиците, остром воспалении кишечника и его брыжейки свидетельствуют отсутствие связи с менструальным циклом, постепенное нарастание болевого синдрома, признаки раздражения брюшины, нередко повышение температуры тела, лейкоцитоз, отсутствие болезненных ощущений матки при ректоабдоминальном исследовании.

Для **перекрута кисты яичника** и апоплексии яичника существует целый ряд характерных диагностических признаков, позволяющих поставить диагноз в максимально короткие сроки (см. главы «Функциональные кисты яичников в детском возрасте», «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»).

Для **острого воспалительного процесса внутренних половых органов** отличительными признаками являются наличие не связанных с менструациями болей, чаще ноющего характера, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и ряд других специфических симптомов (см. главы «Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек»).

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома;
- нормализация состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса пациентки;
- устранение либо облегчение симптомов основных органических причин дисменореи (внутреннего генитального эндометриоза, острых и хронических воспалительных процессов в органах малого таза);
- нормализация менструального цикла (при нарушенном ритме или при недостаточности лютеиновой фазы).

Базисная терапия при первичной дисменорее зависит от тяжести заболевания.

Лечение **вторичной дисменореи** осуществляют в рамках лечения основного заболевания.

Дисменорея легкой формы

При легкой форме дисменореи, преобладании смешанного и парасимпатического варианта вегетативной нервной системы на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса:

Этинилэстрадиол/дезогестрел

внутри 20 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го по 21-й день менструального цикла, 6—12 мес или

Этинилэстрадиол/этоногестрел —

влагалищная рилизинг-система
5 мкг/120 мкг в сут с 1-го по 21-й день или

Нимесулид внутри 50—100 мг

3 р/сут, начиная за 2—3 сут до дня предполагаемой менструации и продолжая 1—2 сут после ее начала, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации, курс лечения не менее 6—12 менструальных циклов или

Диклофенак калия внутри при

появлении первых симптомов 0,5—2 мг/кг/сут за 1—3 приема, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации или

Диклофенак натрия внутри при появ-

лении первых симптомов 0,5—2 мг/кг/сут за 1—2 приема или в прямую кишку 25—50 мг 1—2 р/сут, дозу подбирают индивидуально, в соответствии с выраженностью боли в дни менструации

+

Аскорбиновая кислота внутри

1 г/сут с 16-го по 3-й день последующего м. ц., 2—3 мес

+

Витамин Е внутри 400 мг/сут

с 16-го по 3-й день последующего м. ц., 2—3 мес

- +** **Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид¹** внутрь 1–2 табл. 3 р/сут, 2–3 мес с 1–2-месячными перерывами (3–4 курса в год)
- ±** **Белладонны алкалоиды/фенобарбитал/эрготамин** внутрь 1 табл. 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или** **Дигидроэргокристин/эскулин/рутозид** внутрь 1–2 табл. 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально
- ±** **Женьшень экстракт** внутрь 15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес **или** **Лимонника плоды, настойка**, внутрь 15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес **или** **Пирацетам²** внутрь 400–800 мг/сут, 1,5–2 мес **или** **Элеутерококка корневища и корни, экстракт**, внутрь 15–30 капель 2 р/сут, 2–3 мес
- ±** **Спаскупрель** по 1 табл. сублингвально 3 р/сут, 3 мес **или** **Гомеопатическое средство, стимулирующее эстрогенез СН** по 10 капель 3 р/сут, 3 мес
- ±** **Вибуркол** по 1 свече ректально 2–3 р/сут в дни болезненных менструаций.
- При мастодинии и масталгии:**
- Этинилэстрадиол/дезогестрел** внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м. ц., 6–12 мес **или** **Этинилэстрадиол/этоногестрел** — влагалищная рилизинг-система 5 мкг/120 мкг в сут с 1-го по 21-й день **или** **Дезогестрел** внутрь 75 мкг 1 р/сут с 1-го по 28-й день непрерывно
- Гомеопатические препараты растительного происхождения с допаминергическим действием**, 30 капель **или** 1 табл. 2 р/сут,
- не менее 3 мес, без перерыва во время м. ц. (улучшение наступает, как правило, через 6 нед).**
- У пациенток с жалобами на частые головокружения, повышенную раздражительность возможно применение гомеопатических и антигомотоксических ЛС.
-
- ### Дисменорея средней степени тяжести
-
- При дисменорее средней степени тяжести и преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы на фоне недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции:**
- Дидрогестерон⁴** внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц. (при дисменорее на фоне внутреннего эндометриоза) **или** с 16-го по 25-й день м. ц. (при недостаточности лютеиновой фазы, в т.ч. на фоне идиопатической гиперпролактинемии), 6–9 мес **или** **Микронизированный прогестерон** перорально 200 мг/сут, 6–9 мес (при выраженных нарушениях функции ЖКТ, некомпенсированной дискинезии желчевыводящих путей)
- +** **Аскорбиновая кислота** внутрь 1 г/сут с 16-го по 3-й день последующего м. ц., 2–3 мес
- +** **Витамин Е** внутрь 400 мг/сут с 16-го по 3-й день последующего м. ц., 2–3 мес
- +** **Магния лактат/пиридоксина гидрохлорид¹** внутрь 1–2 табл. 3 р/сут, 2–3 мес с 1–2-месячными перерывами (3–4 курса в год)
- ±** **Винпоцетин** внутрь 2,5 мг 2 р/сут, 3–4 мес, с 2-месячными перерывами между курсами (2 курса в год)

¹ 2 табл. 3 р/сут назначают при дефиците магния; при этом необходимо периодическое определение магния в сыворотке крови.

² При жалобах на снижение памяти, внимания, эмоциональную лабильность.

³ При наличии пароксизмальной активности по данным ЭЭГ.

⁴ Аналог натурального прогестерона, не блокирует овуляцию и не подавляет синтез своих половых гормонов, что особенно важно для молодых девочек.

±

Карбамазепин³ внутрь 100–200 мг
2 р/сут, 1–2 мес; **или**

Ламотриджин внутрь по 1/2–1 табл.
(25–50 мг) 1–2 р/сут, 1–2 мес.

гаемой менструации и продолжая
1–2 сут после ее начала, 6–12 мес
или

Монтелукаст внутрь 10 мг 1 р/сут,
начиная за 2–3 сут до дня предпо-
лагаемой менструации и продолжая
1–2 сут после ее начала, 6–12 мес.

Тяжелая дисменорея

При тяжелой дисменорее и парасимпатической направленности тонуса вегетативной нервной системы:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь
20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й
день м. ц., 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 20 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го по 21-й день м. ц., 6–12 мес

+

Аскорбиновая кислота внутрь 1 г/сут
с 16-го по 3-й день последующего м. ц.,
2–3 мес

+

Витамин Е внутрь 400 мг/сут с 16-го
по 3-й день последующего м. ц., 2–3 мес

+

**Магния лактат/пиридоксина гидро-
хлорид**¹ внутрь 1–2 табл. 3 р/сут,
2–3 мес с 1–2-месячными перерывами
(3–4 курса в год).

В качестве **альтернативных ЛС** по стандартным схемам могут применяться **гестагены**:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц. (при дисмено-
рее на фоне внутреннего эндометри-
оза) **или** с 16-го по 25-й день м. ц. (при
недостаточности лютеиновой фазы,
в т.ч. на фоне идиопатической гипер-
пролактинемии), 6–9 мес **или**

Микронизированный прогестерон
во влагалище 200 мг/сут, 6–9 мес
(сексуально активным девочкам, при
выраженных нарушениях функции
ЖКТ, некомпенсированной дискине-
зии желчевыводящих путей).

Антагонисты лейкотриеновых рецеп-
торов:

Зафирлукаст внутрь 20 мг 2 р/сут,
начиная за 2–3 сут до дня предпола-

Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным в том случае, если оно позволило добиться установленных целей.

▣ См. «Клинические рекомендации».

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном необоснованном применении **неселективных ингибиторов циклооксигеназы** возможно развитие диспепсии, обострения хронического гастрита, гастродуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Длительное применение комбинарованных гормональных контрацептивов может привести к сгущению желчи и развитию дискинезии желчевыводящих путей (особенно у девушек с нарушениями пуринового обмена).

Ошибки и необоснованные назначения

Нецелесообразно применение анальгетиков, в т.ч. центрального действия, у пациенток с первичной дисменореей, обусловленной гиперпрогестеролаемией.

При удовлетворительном обезболивающем эффекте селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа нет необходимости применения в лечебных целях гормональных ЛС.

Увеличение приема однократной дозы ЛС не приводит к улучшению результатов лечения.

¹ 2 табл. 3 р/сут назначают при дефиците магния; при этом необходимо периодическое определение магния в сыворотке крови.

Прогноз

При уточнении этиологии дисменореи и своевременно начатой терапии выявленных нарушений прогноз в отношении дальнейшей репродуктивной функции благоприятный.

Литература

1. Аймалазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. — М.: МЕД-пресс-информ, 2006.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2006.
3. Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
4. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003.
5. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В., В.В. Банин. Роль «тканевого фенотипа» в развитии гинекологических заболеваний // Проблемы репродукции. 2007; 13(4): 6–11.
6. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2009.
7. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М.: Триада-Х, 2008. С. 79–95.
8. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дисменорея у подростков // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М., 2007.
9. Jennifer S. et al. Guaiifenesis as a Treatment for Primary Dysmenorrhea // J. Am. Board Fam. Pract. 2004; 17: 240–246.
10. Latthe P., Mignini L., Gray R. et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review // BMJ. 2006; 332(16): 749–755.

Глава 17. Задержка полового развития

| | |
|---|-----|
| Задержка полового развития центрального происхождения | 164 |
| Задержка полового развития яичникового происхождения | 170 |

Задержка полового развития (ЗПР) у девочек — отсутствие увеличения молочных желез до стадии Ma2 по Таннеру к 13 годам и менархе к 15,5–16 годам жизни девочки, а также остановка развития вторичных половых признаков более чем на 18 месяцев или запаздывание менархе на 5 и более лет после своевременного начала роста молочных желез.

В популяции от 3 до 9% девочек имеют признаки задержки полового созревания. В структуре причин ЗПР лидирующее место занимает гонадная недостаточность (48,5%), затем в порядке убывания частоты располагаются гипоталамическая недостаточность (29,0%), ферментативный дефект синтеза гормонов (15,0%), изолированная недостаточность передней доли гипофиза (4,0%), опухоли гипофиза (0,5%), из которых 85% составляют пролактиномы.

Распространенность ЗПР в популяции составляет 0,5–0,8%. В структуре гинекологической заболеваемости у подростков частота ЗПР варьирует от 14 до 33%.

В зависимости от происхождения выделяют следующие формы ЗПР:

- центрального происхождения;
- яичникового происхождения.

Задержка полового развития центрального происхождения

Указатель описаний ЛС

Витамины

Аскорбиновая кислота
Витамин Е
Магния лактат/пиридоксин
Оротовая кислота
Фолиевая кислота

Гестагены

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559
Прогестерон

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/гестоден
Эстрадиол/дидрогестерон
■ Фемостон 615
Эстрадиол/диеногест
Эстрадиол/дрогеричон
Эстрадиол/левоноргестрел
Эстрадиол/медроксипрогестерон
Эстрадиол/норэтистерон
Эстрадиол/ципротерон

Растительные и гомеопатические ЛС

Гомеопатические препараты
с допаминэргическим действием
растительного происхождения
■ Мастодинон 582
Прутьянка обыкновенного плодов
экстракт
■ Циклодинон 631

ЛС, улучшающие высшую нервную деятельность

Глицин
Пирацетам

ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винпоцетин

Противосудорожные ЛС

Карбамазепин

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиола валерат
Этинилэстрадиол

Гипоталамическая форма задержки полового развития 167
Гипофизарная форма задержки полового развития 168

Эпидемиология

ЗПР центрального происхождения — одно из наиболее часто встречающихся в детской гинекологии заболеваний, которое наблюдается у 29% пациентов с гипогонадизмом.

Классификация

В зависимости от уровня поражения структур ЦНС выделяют следующие формы ЗПР центрального происхождения:

- гипоталамические формы;
- гипофизарные формы.

Такое разграничение имеет значение для определения тактики лечения.

Этиология и патогенез

ЗПР центрального происхождения — следствие задержки развития центральных механизмов регуляции функции яичников; секреция гонадотропных гормонов при этом остается низкой. Дефицит гонадотропинов может быть обусловлен функциональными нарушениями или органическими поражениями гипоталамуса и гипофиза.

К ЗПР центрального происхождения могут привести следующие заболевания и состояния:

- воспалительные заболевания головного мозга (энцефалит, менингит, абсцессы) и септические состояния;
- аденомы гипофиза;
- повреждения гипоталамо-гипофизарной области (черепно-мозговые травмы, операции);
- сосудистые нарушения (аневризмы, деструктивные процессы и др.);
- функциональные гипоталамо-гипофизарные нарушения, возникающие вторично на фоне:
 - сахарного диабета;
 - голодания;
 - нервной анорексии;
 - хронической почечной недостаточности;
 - других экстрагенитальных заболеваний;

- наследственно обусловленные заболевания, протекающие с симптомами ЗПР:
 - синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля;
- болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена — одна из форм гистиоцитоза X;
- врожденная гипоплазия гипофиза и т.д.

Клинические признаки и симптомы

Клинические критерии ЗПР центрального происхождения:

- отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков в возрасте 13–14 лет;
- отсутствие менструаций в возрасте 15–16 лет;
- гипоплазия наружных и внутренних половых органов;
- атрофический тип вагинального мазка. При заболевании без нарушения функции гормона роста девочки имеют нормальный рост, при пангипопитуитаризме для пациенток характерна низкорослость. Описанные клинические проявления гипоэстрогенного состояния обычно сочетаются с другими проявлениями неврологической патологии:
 - снижением зрения;
 - нарушениями терморегуляции;
 - хроническими головными болями и т.д.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследования, необходимые для постановки диагноза:

- антропометрия;
- гормональное исследование: определение уровня в сыворотке крови ЛГ, пролактина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, ДЭА-С, кортизола, ТТГ, свободного трийодтиронина (T_3) и T_4 ;
- исследование полового хроматина и кариотипа;
- УЗИ органов малого таза, щитовидной железы;
- рентгенография черепа;

- определение биологического (костного) возраста;
- МРТ головного мозга с контрастированием;
- ЭЭГ;
- консультация невролога, психотерапевта и других специалистов по показаниям;
- проба с агонистами ГнРГ: трипторелин в/в 100 мкг однократно.

Проведение пробы с агонистами (аналогами) ГнРГ (применение пробы у больных с костным возрастом менее 11 лет неинформативно!). Пробу проводят в утренние часы после полноценного сна. Поскольку секреция гонадотропинов имеет импульсный характер, исходные значения ЛГ и ФСГ следует определить дважды — за 15 мин и непосредственно перед введением гонадолиберина. Базальную концентрацию рассчитывают как среднеарифметическую двух измерений. Препарат, содержащий аналог ГнРГ для ежедневного использования, вводят быстро однократно в/в в дозе 25–50 мкг/м² (обычно 100 мкг) с последующим забором венозной крови исходно через 15, 30, 45, 60 и 90 мин. Сравнивают исходный уровень с любыми тремя наивысшими стимулированными значениями. Максимальное повышение уровня ЛГ определяют обычно через 30 мин после введения препарата, ФСГ — через 60–90 мин. Повышение уровня гонадотропинов (одинаковое для ЛГ и ФСГ) до значений, превышающих 5 МЕ/л, указывает на достаточные резервные и функциональные возможности гипофиза у больных с функциональной незрелостью и заболеваниями гипоталамуса. При повышении уровня ФСГ до 10 МЕ/л и более и его преобладании над уровнем ЛГ можно констатировать скорое менархе (в год обследования). Наоборот, преобладание стимулированного уровня ЛГ над ФСГ является частым признаком частичных ферментативных дефектов синтеза половых стероидов у больных с ЗПР. Отсутствие динамики или незначительное повышение стимулированного уровня ЛГ и ФСГ, не достигающее пубертатных значений (ниже 5 МЕ/л),

свидетельствует о сниженных резервных возможностях гипофиза у больных с гипопитуитаризмом врожденной или органической природы. Отрицательная проба не позволяет разграничить патологию гипоталамуса и гипофиза. Гипергонадотропная реакция на введение агониста (аналога) ГнРГ (повышение уровня ЛГ и ФСГ до 50 МЕ/л и более), в т.ч. у больных с исходно допубертатными уровнями гонадотропинов, характерна для ЗПР вследствие врожденной или

приобретенной недостаточности яичников.

Проба считается положительной, если в ответ на введение ЛС на 30–45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ в крови не менее чем в 3 раза.

При отрицательной пробе диагностируется гипофизарная форма ЗПР, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур (табл. 17.1).

Таблица 17.1. Дифференциально-диагностические признаки ЗПР

| Форма ЗПР | Рост | Уровень ЛГ и СГ | Проба с ГнРГ | Уровень эстрадиола | Уровень ДГЭА-С | Кариотип | Признаки дисэмбриогенеза |
|---|------|-----------------|--------------|--------------------|----------------|----------|--|
| Конституциональная | ↓ | ↓ | + | ↓, затем N | ↓ | 46,XX | Нет |
| Дефект рецепторов ГнРГ | N | ↓ или N | + | ↓ | N | 46,XX | Нет |
| ЗПР на фоне хронических заболеваний и нарушения питания | N | N | + | ↓ | N | 46,XX | Нет |
| Изолированный дефицит гонадотропинов | N | ↓ | – | ↓ | N | 46,XX | Нет |
| Синдром Каллманна | N | ↓ | – | ↓ | N | 46,XX | Аносмия или гипосмия, реже другие аномалии |
| Синдром Прадера—Вилли | ↓ | ↓ | + | ↓ | N | 46,XX | Ожирение, слабость, мышечная гипотония новорожденных |
| Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля | ↓ | ↓ | + | ↓ | N | 46,XX | Ожирение, слабость, полидактилия, пигментный ретинит |
| Синдром Хенда—Шюллера—Крисчена | ↓ | ↓ | – | ↓ | N | 46,XX | Ожирение, сахарный диабет, переломы |
| Синдром Рассела | ↓ | ↓ | + | ↓ | N | 46,XX | Астения, асимметрия скелета, треугольное лицо, пятна кофейного цвета |
| Множественный дефицит гормонов гипофиза | ↓ | ↓ | – | ↓ | ↓ | 46,XX | Нет |

Таблица 17.1. (Окончание)

| Форма ЗПР | Рост | Уровень ЛГ и СГ | Проба с ГнРГ | Уровень эстрадиола | Уровень ДГЭА-С | Кариотип | Признаки дисэмбриогенеза |
|--|---------------------------|-----------------|--------------|--------------------|----------------|-------------------|--------------------------|
| Изолированный дефицит гормона роста | ↓ | ↓ или N | + | ↓, затем N | N | 46,XX | Нет |
| Гипоталамо-гипофизарная опухоль/ киста | Внезапная остановка роста | ↓ | — | ↓ | N или ↓ | 46,XX | Нет |
| Синдром Тернера и его варианты | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | N | 45,ХО и мозаицизм | Разнообразное множество |
| Синдром Нунан | ↓ | ↓ | + | ↓, затем N | N | 46,XX | Фенотип синдрома Тёрнера |
| Чистая дисгенезия гонад | N или высокий | ↑ | ↑ | ↓ | N | 46,XX или 46,XY | Нет |

* ↓ — понижение, ↑ — повышение, N — норма.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ЗПР центрального происхождения проводят с задержкой полового развития яичникового происхождения.

Клинические рекомендации

Тактика лечения определяется индивидуально и зависит от выявленных этиологических факторов, формы ЗПР, результатов проведенного обследования.

Обязателен комплексный подход.

В первую очередь, по возможности, необходимо проведение терапии заболеваний, послуживших причиной развития гипоталамо-гипофизарной недостаточности (см. «Этиология и патогенез»).

При алиментарной недостаточности показаны полноценное питание и нормализация МТ, устранение чрезмерных физических или эмоциональных нагрузок и т.д.

Гипоталамическая форма задержки полового развития

Витаминотерапия и терапия АС, улучшающими мозговой кровоток и высшую нервную деятельность

При гипоталамической форме ЗПР и сохранной гормональной функции гипофиза (проба с агонистами ГнРГ положительная) показана терапия, направленная на улучшение деятельности ЦНС в циклическом режиме до нормализации функции гипоталамических структур мозга:

■ **Аскорбиновая кислота** внутрь 0,5 г
2 р/сут, 10–15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес, 2–3 курса в год

+

■ **Витамин Е** внутрь 200–400 мг/сут,
3 мес, 2–3 курса в год

+

■ **Магния лактат/пиридоксин** внутрь
1 табл. 2 р/сут, 3 мес, 2–3 курса в год

+

- + **Фолиевая кислота** *внутри* 1 мг
3 р/сут, 10–15 сут в предполагае-
мую 2-ю фазу м. ц., 3 мес, 2–3 курса
в год
- + **Винпоцетин** *внутри* 5 мг 3 р/сут,
1 мес, 2–3 курса в год *или*
Глицин *внутри* 100 мг 3 р/сут, 1–3 мес,
2–3 курса в год *или*
Пирацетам *внутри* 400 мг 2 р/сут,
1 мес, 2–3 курса в год.
- Могут также быть назначены ЛС с про-
тивосудорожной активностью:
- Карбамазепин** *внутри* 50–100 мг
1 р/сут на ночь, 2–4 мес.

Заместительная гормональная терапия

В целях улучшения положительной обратной связи гипоталамических структур проводится циклическая ЗГТ в течение 3–6 месяцев:

- Эстрадиол** *внутри* 1–2 мг 1 р/сут *или*
трансдермально на кожу живота
или ягодиц 1г геля — 1 мг активного
вещества 1 р/сут, непрерывно
или
Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, непрерывно *или*
Этинилэстрадиол *внутри* 5–30 мкг/
сут, непрерывно
- + **Дидрогестерон** *внутри* 10 мг 2 р/сут,
с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла
или
Прогестерон *внутри* 100 мг 2 р/сут,
с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла.

Фитотерапия и терапия гомеопатическими ЛС

Как альтернатива описанной терапии могут применяться растительные и гомеопатические ЛС:

- Комбинированный гомеопатический препарат растительного происхождения** (30 капель *или* 1 табл.
2 р/день) не менее 3 мес, без перерыва
во время менструации (капли немно-
го разбавляют водой *или* другой жид-
костью, табл. принимают с неболь-
шим количеством жидкости) *или*

Прутьяка обыкновенного плодов экстракт (40 капель *или* 1 табл.
1 р/день) утром в течение 3 мес, без
перерыва во время менструации
(табл. не следует разжевывать).

Гипофизарная форма задержки полового развития

При гипофизарной форме ЗПР и отри-
цательной пробе с агонистом ГнРГ пока-
зано проведение ЗГТ:

- Эстрадиола валерат** *внутри* 2 мг
1 р/сут, 9 сут
- + **Эстрадиола валерат/левоноргес-
трел** *внутри* 2 мг / 0,15 мг 1 р/сут,
12 сут (затем перерыв 7 суток)
или
Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг,
11 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон** *внутри* 2 мг / 10 мг
1 р/сут, 10 сут (затем перерыв
7 суток) *или*
Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, 11 сут
- + **Эстрадиола валерат/ципротерон**
внутри 2 мг / 1 мг 1 р/сут, 10 сут
(затем перерыв 7 суток)
или
Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, 70 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон** *внутри* 2 мг / 20 мг
1 р/сут, 14 сут
- + **Плацебо** *внутри* 1 р/сут, 7 сут *или*
Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут
- + **Эстрадиол/дидрогестерон**
2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут *или*
Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, 9 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон** *внутри* 2 мг/10 мг, 12 сут

- + | **Эстрадиола валерат** *внутри* 1 мг
1 р/сут, 7 сут
или
- + | **Эстрадиол** *внутри* 2 мг 1 р/сут,
12 сут
- + | **Эстрадиол/норэтистерон** *внутри*
2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут
- + | **Эстрадиол** *внутри* 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

В последующем при желании девушки забеременеть проводится терапия бесплодия, включая ЗГТ и стимуляцию овуляции.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- развитие вторичных половых признаков;
- феминизация фигуры;

- появление самостоятельных менструаций.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения **витаминов** — аллергические реакции.

Побочные эффекты применения **гормональных ЛС** подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

В отношении развития вторичных половых признаков прогноз благоприятный, в отношении беременности — сомнительный.

Для ЗПР яичникового происхождения характерно выраженное несоответствие физического и полового развития календарному возрасту пациенток.

Задержка полового развития яичникового происхождения

Указатель описаний ЛС

α-адренемиметики

Клонидин

Адаптогены

Маточное молочко

Анаболические стероидные ЛС

Наандролон

Витамины

Аскорбиновая кислота

Витамин Е

Поливитамин

Ретинол

Фолиевая кислота

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

Гормоны щитовидной железы и их аналоги

Левотироксин натрия

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон

■ Фемостон 615

Эстрадиол/левоногестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

ЛС, улучшающие высшую нервную деятельность

Глутаминовая кислота

Синтетические аналоги гормона роста

Соматропин

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Эстриол

Этинилэстрадиол

Для ЗПР яичникового происхождения характерно выраженное несоответствие физического и полового развития календарному возрасту пациенток.

Эпидемиология

Наиболее частой причиной ЗПР яичникового происхождения является дисгенезия гонад — достаточно редкая патология, выявляемая у 1 на 10 000–12 000 живорожденных детей. Однако, несмотря на редкость, это заболевание представляет существенную проблему для врачей различных специальностей. Распространенность «чистой» формы дисгенезии гонад с женским кариотипом (46XX) составляет 1:30 000–35 000 рожденных девочек, а с мужским кариотипом (46XY) — 1:100 000 рожденных девочек.

Классификация

Выделяют следующие этиопатогенетические формы ЗПР яичникового происхождения:

- дисгенезия гонад:
 - синдром Шерешевского—Тернера (полная или частичная моносомия по хромосоме X);
 - «чистая» форма дисгенезии гонад при кариотипе 46XX и 46XY (синдром Свайера);
 - смешанная (асимметричная) форма дисгенезии гонад;
- синдром резистентных яичников;
- синдром истощения яичников;
- синдром постовариэктомии;
- XY реверсия пола (неполная форма тестикулярной феминизации, незавершенная маскулинизация).

Этиология и патогенез

Как уже отмечалось выше, наиболее часто причиной ЗПР яичникового происхождения является дисгенезия гонад вследствие ранней остановки гонадогенеза, произошедшей до дифференцировки первичных гонад. Общим патогенетическим признаком для всех форм гонадной ЗПР является высокий уровень ЛГ и

особенно ФСГ при низком содержании эстрогенов в плазме крови.

Помимо кариологических и истинно генетических дефектов, дисгенезию гонад может вызвать и ряд **эпигенетических факторов**:

- метаболические дефекты, в т.ч. индуцированные гормонами матери и плода;
- экологические катастрофы;
- физические и химические вредные факторы;
- вирусные, инфекционные и паразитарные болезни;
- применение цитотоксических ЛС и другие ятрогенные воздействия.

К метаболическим расстройствам, сопровождающимся первичной яичниковой недостаточностью, относится дефицит 17-20-десмолаз, 17 α -гидроксиллазы, галактоземия и миотоническая мышечная дистрофия (болезнь Штейнера).

Клинические признаки и симптомы

Синдром Шерешевского—Тернера характеризуется широким диапазоном хромосомных аномалий.

Для пациенток с этим заболеванием характерны:

- коренастое телосложение и неправильная осанка;
- непропорционально большая щитовидная железа с широко расставленными сосками неразвитых молочных желез;
- вальгусная девиация локтевых и коленных суставов;
- аплазия фаланг;
- множественные родимые пятна или витилиго;
- гипоплазия IV и V фаланг и ногтей.

Редко встречается короткая «шея сфинкса» с крыловидными складками кожи (ластовидная шея), идущими от ушей до плечевого отростка, и низкая линия роста волос на шее.

Характерны изменения костей лицевого черепа по типу рыбьего рта или птичьего профиля за счет микро- и ретрогнатии, деформация зубов.

Черты лица изменены за счет косоглазия, эпикантуса, птоза и деформации ушных раковин.

Возможны нарушение слуха, врожденные пороки сердца, аорты и мочевыделительных органов, встречаются гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, часто пациентки страдают сахарным диабетом.

При стертых формах большинство стигм дисэмбриогенеза не определяется.

Однако даже при нормальном росте пациенток можно обнаружить неправильную форму ушных раковин, высокое небо, низкий рост волос на шее и гипоплазию IV и V фаланг рук и ног.

Вторичные половые признаки у пациенток, не получающих адекватную терапию, не появляются. В отсутствие молочных желез возможно скудное оволосение лобка и подмышечных впадин.

Строение наружных и внутренних половых органов женское, однако большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты.

У пациенток с «чистой» формой дисгенезии гонад при резко выраженном половом инфантилизме отсутствуют соматические аномалии развития.

Для **синдрома Свайера** характерно отсутствие лобкового и подмышечного оволосения, нередко отмечаются проявления гиперандрогении, чаще гипертрихоз верхней губы и конечностей, снижение тембра голоса, высокая степень вирилизации наружных половых органов от клиторомегалии до наличия уrogenитального синуса.

«Смешанная» форма дисгенезии гонад относится к особой форме **интерсексуальных расстройств**. Больные чаще всего имеют женский фенотип с различной степенью андрогенизации. Однако описаны случаи фенотипических мужчин с наличием в брюшной полости матки и маточных труб.

У большинства пациенток со «смешанной» формой дисгенезии гонад при цитогенетическом исследовании выявляют кариотип X0/XУ или XУ, но чаще всего определяется мозаицизм типа X0/XУ, X0/XУ/XX.

К этой же группе расстройств относятся случаи синдрома Шерешевского—Тернера с маскулинизацией при кариотипе 45X/46XY, для которых характерна гипертрофия клитора и рост волос по мужскому типу.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов комплексного обследования, которое включает:

- оценку степени физического и полового развития, антропометрию;
- исследование кариотипа и полового хроматина;
- микроскопическое исследование отделяемого влагалища;
- гормональное исследование (определение в сыворотке крови уровней ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ТТГ, свободного Т₃, свободного Т₄);
- вагино- и кольпоскопию;
- УЗИ органов малого таза, молочных желез, ЩЖ;
- рентгенографию кистей и лучезапястных суставов с определением костного возраста;
- денситометрию;
- рентгенографию черепа;
- консультацию других специалистов (по показаниям).

Общие для всех форм ЗПР яичникового происхождения **лабораторные критерии**:

- высокий уровень гонадотропинов (уровень ФСГ в 5–6,5, а ЛГ — в 1,5–2 раза превосходит предовуляторный пик в менструальном цикле женщины репродуктивного возраста);
- низкое содержание эстрогенов.

Гипергонадотропный гипогонадизм легко диагностировать по повышенной концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови при однократном исследовании.

Для постановки правильного диагноза разных форм дисгенезии гонад необходимо исследование полового хроматина и определение кариотипа.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику дисгенезии гонад проводят со следующими состояниями:

- центральной формой ЗПР (см. табл. 43.1);
- конституциональной задержкой роста и полового развития, при которой низкий для хронологического возраста рост соответствует костному возрасту, содержание гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови соответствует препубертатному, а позднее — пубертатному возрасту. Кариотип женский;
- яичниковыми формами аменореи (см. главу «Вторичная аменорея»).

Клинические рекомендации

Основные цели медикаментозного лечения после установления причины ЗПР:

- стимуляция пубертатного ростового скачка у больных с задержкой роста;
- восполнение дефицита женских половых гормонов;
- стимуляция и поддержание развития вторичных половых признаков;
- активизация процессов остеосинтеза;
- предупреждение возможных острых и хронических психологических, личных и социальных проблем;
- подготовка к программе ЭКО с использованием донорской яйцеклетки.

В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии хромосомы Y необходимо их оперативное удаление в основном лапароскопическим доступом.

В отсутствие хромосомы Y в кариотипе или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводят ЗГТ.

В качестве **I этапа терапии** пациентам с костным возрастом от 4 до 11 лет показаны синтетические аналоги гормона роста или анаболические стероидные ЛС:

Нандролон в/м 25–50 мг 1 раз в 3–4 нед, повторный курс через 8 нед после последней инъекции или

Соматропин п/к 0,14 МЕ/кг (4,3 МЕ/м²) 1 р/сут.

Эти ЛС назначаются эндокринологом при выявлении недостаточности гормона роста под контролем рентгенографии черепа или томографии головного мозга.

Лечение прекращают при достижении пациенткой роста, достаточного для взрослого человека, или при закрытии эпифизов трубчатых костей.

При применении синтетических аналогов гормона роста одновременно назначают препараты кальция.

В качестве **альтернативного лечения** может быть использована схема неспецифической стимуляции роста:

- Ретинол** внутрь 5000 МЕ 3 р/сут, 1 мес
- + (после окончания курса)
- Глутаминовая кислота** внутрь за 15–30 мин до еды 1 г 3 р/сут, 1 мес
- + (после окончания курса)
- Фолиевая кислота** внутрь 1 мг 3 р/сут, 1 мес
- + **Аскорбиновая кислота** внутрь после еды 100–200 мг 1 р/сут, 1 мес
- + (после окончания курса)
- Поливитамины** 1 табл. 1 р/сут, 2 мес
- + (после окончания курса)
- Витамин Е** внутрь 200 мг 1 р/сут, 1 мес
- + (после окончания курса)
- Клонидин** внутрь 0,075 мг на ночь, 2 мес.

На фоне вышеуказанной терапии дополнительно назначают:

- Левотироксин натрия** внутрь 25 мкг 1 р/сут, 8 мес
- + **Маточное молочко** 1 табл. 3 р/сут, 8 мес
- + **Отвар корня петрушки** 3 ст. л. 2 р/сут, по 10 сут в течение 8 мес.

На II этапе терапии при «типичной» форме у пациенток с костным возрастом 11–12,5 года наиболее целесообразно применение натуральных эстрогенов до

появления первой менструальноподобной реакции:

- Эстрадиол** внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно, или пластырь, приклеить на кожу 1 р/нед **или**
- Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, непрерывно **или**
- Этинилэстрадиол** внутрь 25–50 мкг/сут, непрерывно.

В последующем длительно, по крайней мере на протяжении всего репродуктивного периода жизни, применяют следующие схемы ЗГТ:

- Эстрадиол** внутрь 2 мг 1 р/сут или гель, нанести на кожу живота или ягодиц 1 мг 1 р/сут, постоянно
- + **Дидрогестерон** внутрь 10 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**
- Прогестерон** внутрь 100 мг 2 р/сут, с 19-х по 28-е сут 28-дневного цикла **или**
- Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут
- + **Плацебо** внутрь 1 р/сут, 7 сут **или**
- Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут
- + **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут
- + **Эстрадиола валерат** внутрь 1 мг 1 р/сут, 7 сут.

Применение эстрадиола в виде геля предпочтительно у пациенток с дисгенезией гонад старше 18 лет, страдающих заболеваниями ЖКТ или гепатобилиарной системы.

При позднем обращении пациенток (старше 16 лет) для быстрого появления вторичных половых признаков и увеличения матки предпочтительна следующая схема ЗГТ:

- Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, 70 сут

- + | **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/20 мг
1 р/сут, 14 сут
- + | **Плацебо** внутрь 1 р/сут, 7 сут.
- После достижения желаемого результата возможно изменение режима ЗГТ:
- + | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут
- + | **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/10 мг
1 р/сут, 10 сут **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут
- + | **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/10 мг, 12 сут
- + | **Эстрадиола валерат** внутрь 1 мг
1 р/сут, 7 сут **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут
- + | **Эстрадиола валерат/левоноргестрел** внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут (затем перерыв 7 суток) **или**
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут
- + | **Эстрадиола валерат/ципротерон**
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут
(затем перерыв 7 суток) **или**
Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут
- + | **Эстрадиол/дидрогестерон**
2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут.

Пациенткам с «чистой» и «смешанной» формами дисгенезии гонад, особенно высокорослым, лечение желательно начинать при костном возрасте 9—11 лет:

- + | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг
1 р/сут, 70 сут
- + | **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/20 мг
1 р/сут, 14 сут
- + | **Плацебо** внутрь 1 р/сут, 7 сут.

Наряду с системной ЗГТ в целях профилактики рецидивов атрофического

вульвовагинита показана местная терапия эстрогенами:

- | **Эстриол** во влагалище 1 аппликатор
1 р/нед или 1 свеча на ночь
1 р/нед.

Для желающих реализовать свою репродуктивную функцию с целью подготовки к нидации (имплантации) яйцеклетки наиболее приемлемо назначение следующей схемы ЗГТ не менее чем на 3–6 месяцев:

- + | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг
1 р/сут, 70 сут
- + | **Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон** внутрь 2 мг/20 мг
1 р/сут, 14 сут
- + | **Плацебо** внутрь 1 р/сут, 7 сут.

Вопрос о возможности внутриматочной подсадки донорского эмбриона следует решать при повышении содержания плазменного эстрадиола до значений, превышающих 300 пмоль/л, нормализации уровня ФСГ и ЛГ и при достижении толщины эндометрия более 0,8 см.

Во избежание передозировки и нежелательных побочных эффектов в первые 2 года ЗГТ целесообразно проводить контрольные исследования через короткие, 3-месячные интервалы. Подобная тактика позволяет, кроме того, наладить психологический контакт с пациентками и своевременно корректировать назначаемое лечение.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — достижение целей, поставленных перед ЗГТ (см. «Клинические рекомендации»).

Эти изменения избавляют девушек от осознания неполноценности и способствуют их социальной адаптации.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении синтетических аналогов гормонов роста возможно развитие

гипергликемии. Поэтому эти ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с сахарным диабетом или семейной предрасположенностью к нему.

Другим побочным эффектом применения **соматропина** является угнетение функции ЩЖ; у пациентов с гипотиреозом на фоне приема этих ЛС необходима коррекция дозы левотироксина.

На фоне **ЗГТ** отмечается снижение минеральной плотности костной ткани, угрожающей остеопорозом и переломами костей.

Ошибки и необоснованные назначения

Категорически запрещается назначать **ЗГТ** пациенткам с кариотипом 46XY до оперативного удаления гонад.

Девушкам с дисгенезией гонад не следует начинать терапию КПК. Пациентки, ранее принимавшие КПК, должны как можно быстрее быть переведены на прием ЛС для **ЗГТ**.

Не рекомендуется проводить терапию эстрадиолом без добавления гестагенов более 6 месяцев.

Прогноз

Прогноз для всех форм дисгенезии гонад благоприятный при условии длительной **ЗГТ** до возраста физиологического климактерического периода.

Литература

1. Вихляева Е.М. *Руководство по эндокринной гинекологии* — М.: МИА, 1998: 259–274.
2. Гуркин А.Ю. *Гинекология подростков: Руководство для врачей*. — СПб.: Фолиант, 2000: 142–148.

3. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. — М.: Колор Ит Студио, 2002: 141–188.
4. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. *Репродуктивная эндокринология / Пер. с англ.* — М.: Медицина, 1998; № 1: 470–496.
5. Кулаков В.И., Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития*. — М.: «Триада-Х», 2004: 42–43, 68–75.
6. Самохвалова Т.Н. *Клиника и терапия задержки полового развития у девочек: Автореф. дисс. ... к.м.н.* 1990.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. 2-е изд., перераб. — М.: Медицина, 1998: 293–306.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология*. — М.: МИА, 1998: 136–150.
9. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей*. — М.: Литтерра, 2009.
10. Уварова Е.В. *Качество жизни при дисгенезии гонад // Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей / Под ред. В.И. Кулакова*. М.: МИК, 2000: 63.
11. Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития*. — М.: Триада-Х, 2008: 79–95.
12. Уварова Е.В., Волобуев А.И., Руднева Т.В., Погорелова А.Б. *Заместительная гормонотерапия и состояние костной системы у больных с дисгенезией гонад // Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины: Сборник статей / Под ред. В.И. Кулакова*. — М.: МИК, 2000: 55.
13. Шаваева В.А. *Состояние репродуктивной системы девушек с дисгенезией гонад на фоне гормональной терапии: Автореф. дисс. к.м.н.* 1999.

Глава 18. Маточные кровотечения в пубертатном периоде

Указатель описаний ЛС

Витамины

Аскорбиновая кислота
Глутаминовая кислота
Магния лактат/пиридоксин
Витамин Е

Антигеморрагические и гемостатические ЛС

Кальция хлорид
Менадиона натрия бисульфит
Этамзилат натрия
Эптаког-альфа (активированный)

Утеротоники

Метилэргометрин
Окситоцин

Нестероидные противовоспалительные средства

Диклофенак натрия
Мефеновая кислота
Нимесулид

Ингибиторы фибринолиза

Аминокапроновая кислота
Аминометилбензойная кислота
Апротинин
Транексамовая кислота

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиола валерат

Гестагены

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Прогестерон

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон
■ Фемостон 615

Эстрадиол/левоногестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/левоногестрел

Антигемотоксические средства

Берберис гомакрод
Валерианагель
Гепар композитум
Гинекозель
Гомеопатическое средство, стимулирующее эстрогенез
Кознзим композитум
Лимфомизот
Метро-аднекс-ингель
Мукоза композитум
Нервогель
Овариум композитум
Тонзилла композитум
Траумель С
Убихинон композитум
Хепель
Церебрум композитум

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) — кровотечения, возникающие в пубертатном периоде жизни женщины (с момента первой менструации до 18 лет).

Эта проблема имеет большое социальное значение, поскольку МКПП являются причиной временной или стойкой утраты фертильности и влияют на будущую репродуктивную способность пациенток.

Эпидемиология

Частота МКПП в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 10 до 37,3%.

Классификация

В зависимости от функциональных и морфологических изменений в яичниках выделяют **овуляторные** и **ановуляторные** маточные кровотечения. В пубертатном периоде наиболее часто встречаются ановуляторные кровотечения.

В зависимости от клинических особенностей маточных кровотечений выделяют.

Меноррагия (гиперменоррея) — маточные кровотечения у больных с сохраненным ритмом менструаций, у которых продолжительность кровяных выделений превысила 7 дней и кровопотеря составляет более 80 мл, отмечается небольшое количество сгустков крови в обильных кровяных выделениях, появление гиповолемических расстройств в менструальные дни и наличие железодефицитной анемии средней и тяжелой степени.

Полименоррея — маточные кровотечения, возникающие на фоне регулярного укороченного менструального цикла (менее 21 дня).

Метроррагия и менометроррагия — маточные кровотечения, не имеющие ритма, часто возникающие после периодов олигоменореи и характеризующиеся периодическим усилением кровотечений на фоне скудных или умеренных кровяных выделений.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют следующие **формы МКПП**:

- обильные кровотечения в начале менструального периода;

Указатель описаний ЛС

ЛС, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови
Пентоксифиллин

ЛС, улучшающие мозговое кровообращение
Винпоцетин

Ноотропные ЛС
Пирацетам
Циннаризин

Антидепрессанты
Сертралин
Сухой экстракт травы зверобоя продырявленного
Флуоксетин
Аксиолитики
Гидроксизин

Седативные средства растительного происхождения
Сухие экстракты валерианы/
мяты перечной/мелиссы

Противосудорожные ЛС
Карбамазепин
Ламотриджин

ЛС, нормализующие обменные процессы
Биомасса гриба *Fusarium sambicium*
штамм ВСБ-917
Глицин

Препараты железа
Железа (III) гидроксид/Железа (III) полиизомальтат
Железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота
■ Сорбифер Дурулес609

Противомикробные ЛС
Амоксициллин/клавулановая кислота
Джозамицин
Офлоксацин
Рокситромицин
Цефтриаксон

Противогрибковые ЛС
Итраконазол
Натамицин
Флуконазол
■ Микофлюкан589
■ Флюкостат617

Противопротозойные средства
Метронидазол

- пубертатные меноррагии;
- пубертатные кровотечения.

В зависимости от уровня эстрогенов МКПП делятся на **гипо-, нормо- и гиперэстрогенные**.

В зависимости от клинико-лабораторных особенностей МКПП различают по формам:

- **типичные;**
- **атипичные.**

При невозможности распознать тип МКПП (гипо-, нормо- или гиперэстрогенный), при отсутствии корреляции между клиническими и лабораторными данными (несоответствие уровня полового и физического развития больных клиническому портрету подростка с выделенными типами МКПП и/или несоответствие размеров матки и эндометрия типу кровотечения и уровню плазменного эстрадиола) можно говорить об атипичных формах МКПП.

Этиология и патогенез

Моментами, провоцирующими МКПП, могут оказаться любые неблагоприятные факторы (чаще всего играет роль сочетанное воздействие нескольких из нижеперечисленных):

- бактериальная или вирусная инфекция;
 - нарушения витаминного и минерального баланса;
 - эмоциональные или физические перегрузки.
- В основе патогенеза этого состояния чаще всего лежат:
- нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла вследствие неполноценности координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной системы;
 - незрелость нервно-рецепторного аппарата яичников и матки.

Изменения соотношения стероидных гормонов крови на этом фоне реализуются изменением состояния эндометрия.

Клинические признаки и симптомы

К МКПП относятся маточные кровотечения, возникшие менее чем через 21 день или продолжающиеся более 7 дней, обуславливающие общую потерю крови в объеме более 80 мл.

Чаще всего МКПП возникают после задержки менструации, характеризуются затяжным течением с частыми рецидивами.

Кровяные выделения из половых путей могут быть:

- длительными коричневатыми с периодическим усилением до ярких;
- длительными с короткими светлыми промежутками;
- длительными циклическими.

При длительных и рецидивирующих кровотечениях отмечаются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, головокружение, быстрая утомляемость, плохой сон.

Очень часто при МКПП выявляют следующие **сопутствующие соматические заболевания**:

- дискенезию и воспаление желчевыводящих путей;
- дисфункцию ЖКТ;
- аллергические заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика МКПП не представляет сложностей, диагноз может быть установлен исключительно на основании характерной клинической картины заболевания.

Однако для исключения различных патологических процессов, в т.ч. заболеваний крови, подбора адекватной комплексной терапии показано проведение следующих исследований:

- сбор анамнеза (обращают внимание на стрессы, смену места жительства, травмы, соблюдение диеты, увеличение массы тела, соматические заболевания);
- осмотр и гинекологическое обследование, включающее бимануальное ректовагинальное исследование и обязательную вагиноскопию;
- гормональное исследование (определение содержания в сыворотке крови уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, свободного T_3 , свободного T_4 , ТТГ, антител к тиреопероксидазе);
- биохимический анализ крови, включающий определение активности в сыворотке печеночных ферментов, уровней билирубина, креатинина, холестерина, креатинина, глюкозы, электролитов и микроэлементов (Mg, Fe, Ca, K);

- развернутая коагулограмма;
- оценка иммунного и интерферонового статуса;
- микробиологическое исследование влагалищного содержимого;
- ПЦР-диагностики ИППП;
- УЗИ органов малого таза;
- рентгенограмма черепа и турецкого седла;
- рентгенограмма кистей рук;
- электроэнцефалограмма (ЭЭГ);
- реоэнцефалограмма (РЭГ);
- УЗИ щитовидной железы (по показаниям);
- УЗИ молочных желез;
- УЗИ внутренних органов (по показаниям).

По показаниям может быть выполнена гистероскопия с диагностическим выскабливанием слизистой оболочки полости матки или лапароскопия.

Лапароскопия с биопсией яичников показана при рецидивировании заболевания для современной дифференциальной диагностики. Гистологическое исследование биоптата яичников позволяет установить состояние гонад, а также обнаружить очаги патологической гормональной активности в яичниках. Иногда результаты гистологического исследования биоптатов диктуют необходимость пересмотра тактики дальнейшего ведения больной.

Для определения тактики лечения важно определить тип МКПП.

Диагностические критерии гиперэстрогенного типа МКПП:

- выраженная складчатость влагалища, сочность девственной плевы;
- яркая выраженность симптома «зрачка» и повышенная растяжимость шеечной слизи (более чем на 5–7 см);
- умеренные, периодически усиливающиеся до обильных кровяные выделения с примесью слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки увеличения размеров матки;
- выраженное стойкое утолщение эндометрия по данным УЗИ (более 1,2 см);
- наличие крупнокистозных включений (1–3,5 см в диаметре) в яичниках по данным УЗИ;

- абсолютное или относительное повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Клинические признаки гипозестрогенного типа МКПП:

- слабая складчатость и бледность стенок влагалища, истончение девственной плевы;
- слабая выраженность симптома «зрачка» и растяжимость шеечной слизи не более чем на 3–4 см;
- монотонные длительные умеренные или скудные кровяные выделения без примеси слизи;
- клинические и ультразвуковые признаки инфантилизма матки;
- отсутствие или умеренное (0,8–1 см) утолщение эндометрия по данным УЗИ;
- множественные мелкокистозные включения (0,3–0,6 см в диаметре) в обоих яичниках по данным УЗИ;
- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз

Прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику МКПП с кровотечениями на фоне заболеваний крови, в пользу которых свидетельствуют следующие особенности:

- подкожные кровоизлияния;
- кровотечения из носа и десен;
- упорные маточные кровотечения;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Основной целью дифференциальной диагностики маточных кровотечений пубертатного периода является уточнение основных этиологических факторов, провоцирующих развитие маточных кровотечений в пубертатном периоде. Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими состояниями и заболеваниями:

- самопроизвольного прерывания беременности (у сексуально активных девушек);
- патологии матки (миома, полипы эндометрия, эндометриты, артериовеноз-

ные анастомозы, эндометриоз, наличие внутриматочного контрацептивного средства, крайне редко аденокарцинома и саркома матки);

- патология влагалища и шейки матки (травма, инородное тело, неопластические процессы, экзофитные кондиломы, полипы, вагиниты);
- патологии яичников (поликистозные яичники, преждевременное истощение, опухоли и опухолевидные образования);
- заболевания крови (болезнь Виллебранда и дефицит других плазменных факторов гемостаза, болезнь Верльгофа — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоастения Гланцмана, болезнь Бернара–Сулье, болезнь Гоше, лейкопения, апластическая анемия, железодефицитная непостгеморрагическая анемия);
- эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гипертиреоз, болезни Аддисона или Кушинга, гиперпролактинемия, постпубертатная форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), опухоли надпочечников, синдром «пустого» турецкого седла, «мозаичный» вариант синдрома Тернера);
- системных заболеваний (болезни печени, хроническая почечная недостаточность, гиперспленизм);
- ятрогенных причин (ошибки приема препаратов, содержащих женские половые стероиды и глюкокортикоиды, длительное применение высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антиагрегантов и антикоагулянтов, психотропных средств, антиконвульсантов и варфарина, химиотерапия).

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения МКПП:

- остановка кровотечения;
- регуляция менструального цикла;
- коррекция нарушений физического и психического состояния;
- антианемическая терапия.

Тактика лечения определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

I этап лечения

I этап лечения — остановка маточного кровотечения.

Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием пациентки и выраженностью кровопотери.

Гемостатическая терапия

Лечение начинают с симптоматической гемостатической терапии (не более 3–5 дней):

Аминокaproновая кислота внутрь 5 г однократно, затем 1 г каждый час в течение не более 8 ч **или**

Транексамовая кислота внутрь 500 мг–1 г однократно, затем по 250–500 мг каждые 4 ч до полной остановки кровотечения **или** введение в/в болюсно 1,0–1,5 г препарата, затем капельно по 250 мг/ч до остановки кровотечения **или** по 500 мг 4 р/сут с 1-го по 4-й день обильной менструации **или**

Апротинин в/в 100 000 ЕД каждые 2–3 ч, по мере улучшения состояния дозу постепенно уменьшают до 300 000–500 000 ЕД/сут, 3–4 сут **или**

Апротинин каждые 2–3 ч. По 100 тыс. ЕД (по мере улучшения состояния дозу постепенно уменьшают до 30–50 тыс. ЕД/сут)

Кальция хлорид, 10% р-р в/в 10 мл 1–2 р/сут, 3–4 сут **или**

Менадиона натрия бисульфит внутрь 15 мг 1 р/сут, 3–4 сут **или**

Этамзилат внутрь 500 мг 4 р/сут **или** в/м 2 мл 2 р/сут, 3–4 сут

Метилэргометрин, 0,02%, 0,5 мл 2 р/сут, 3–4 сут **или**

Окситоцин в/м 5 МЕ 2 р/сут, 3–4 сут (при наличии **или** при подозрении на наличие полипа эндометрия **либо** миомы матки от назначения метилэргометрина лучше воздержаться из-за возможности усиления кровяных выделений **и** возникновения болей в низу живота)

Ибупрофен внутрь 400 мг каждые 4–6 ч (суточная доза 1200–3200 мг) в дни меноррагий **или**

Диклофенак по 50 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения **или**

Нимесулид 50 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения (увеличение суточной дозировки может вызвать нежелательное увеличение протромбинового времени **и** повышение в сыворотке крови содержания лития; возможно сочетание НПВС **и** гормональной терапии) **или**

Овариум композитум по 2,2 мл

Траумель С по 2,2 мл в одном шприце в/м каждые 4 ч до полного гемостаза **или**

Овариум композитум 2,2 мл в/м каждые 4 ч до полного гемостаза

Пульсатилла по 2,2 мл в/м в одном шприце с **Овариум композитум** каждые 4 ч до полного гемостаза **или**

Метро-аднекс-инъекль по 2,2 мл в/м в одном шприце с **Овариум композитум** каждые 4 ч до полного гемостаза **или**

Церебрум композитум по 2,2 мл в/м каждые 4 ч до полного гемостаза

Траумель С по 2,2 мл в/м в одном шприце с **Церебрум композитум** каждые 4 ч до полного гемостаза **или**

Эстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут, общая длительность 21 сут **или**

Эстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг по 1–2 табл. каждые 4 ч (до остановки кровотечения), затем снижение дозы по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут **или**

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/150 мкг по 1/2 табл./сут до 1 табл./сут, общая длительность 21 сут **или**

Эстрадиол внутрь 1 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения с постепенным ежедневным снижением дозы на 1 мг до 2 мг /сут, общая длительность 21 сут **или**

Эстрадиол валерат внутрь 1 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения с постепенным ежедневным снижением дозы на 1 мг до 2 мг /сут, общая длительность 21 сут **или**

Эстрадиол в форме трансдермального геля (*Дивигель* от 0,5 до 1 г геля или *Эстрожель* по 1,25–2,5 г геля) каждые 4–6 ч до остановки кровотечения с постепенным ежедневным снижением дозы *Дивигеля* до 1 мг (1 г геля) и *Эстрожеля* до 1,5 мг (2,5 г геля) в сут

Дидрогестерон¹ по 10 мг 2 р/сут (с 11 по 21 день применения *Эстрадиола*) **или**
Прогестерон по 100 мг 3 р/сут (с 11 по 21 день применения *Эстрадиола*)

Железа (III) полиизомалятозат 100 мг в/в капельно в сут 1–2 введения (при выраженном дефиците железа) **или**

Железа сульфат²/аскорбиновая кислота (на фоне умеренной и слабой железодефицитной анемии) внутрь 100 мг/60 мг (1 табл.) 2 р/сут, или 80 мг/30 мг 1–2 р/сут, или 50 мг/30 мг 1–2 р/сут, 8 нед после нормализации уровня гемоглобина. (Критерием эффективности проводимого лечения препаратами железа служит появление ретикулярного криза (повышение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем))

Амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 625 мг 3 р/сут, 7 сут **или**
Джозамицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7–10 сут **или**
Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 7–10 сут **или**

Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7–10 сут **или**

Цефтриаксон в/м 1 г 2 р/сут, 5 сут (антибиотики назначаются при рецидивирующих или длительных (более 2 мес) анемизирующих кровотечениях, выявлении патогенной/условно-патогенной микрофлоры (в количествах, превышающих нормальный уровень), после отдельного диагностического выскабливания)

Метронидазол в/в 500 мг 1 р/сут, 3 сут

Кетоконазол внутрь 200 мг 2 р/сут, 7–14 сут **или**

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 7–14 сут **или**

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

II этап лечения

II этап лечения, регуляция менструально-го цикла и профилактика рецидива МК:

Церебрум композитум по 2,2 мл в/м 2 р/нед, 3 мес

Кознзим композитум 2,2 мл в/м 2 р/нед **или**

Убихинон композитум 2,2 мл в/м 2 р/нед, 3 мес

Мукоза-композитум в/м 2,2 мл 2 р/нед, 3 мес **и/или**

Метро-аднекс-инъекль 2,2 мл 2 р/нед, 3 мес

Траумель С 2,2 мл 2 р/нед, 3 мес

Гинекогель 10 кап. 3 р/сут **или**
Гомеопатическое средство, стимулирующее эстрагенез 10 кап. 3 р/сут **или**

Климатгель 1 табл. 3 р/сут, 3 мес

Нукс вомика гомакорд 10 кап. 3 р/сут, 3 мес

Хепель 1 табл. 3 р/сут, 3–6 мес **или**
Гепар композитум в/м 2,2 мл 2 р/нед, 7 нед

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья. не блокирует овуляцию и не подавляет синтез собственного прогестерона.

² Во всех препаратах доза железа сульфат приведена при перерасчете на Fe²⁺.

- + | **Лимфомиозот** 10 кап. 3 р/сут, 3–6 мес
- + | **Траумель С** 1 табл. 3 р/сут, 3 мес
или
Глутаминовая кислота внутрь 0,5 г
2 р/сут, 3 мес 2–3 р/год
- + | **Витамин Е** внутрь 200–400 мг/сут,
3 мес 2–3 р/год
- + | **Аскорбиновая кислота** внутрь 0,5 г
2 р/сут, 10–15 сут в предполагае-
мую 2-ю фазу м. ц., 3 мес 2–3 р/год
- + | **Фолиевая кислота** внутрь 1 мг
3 р/сут, 10–15 сут
в предполагаемую 2-ю фазу м. ц.,
3 мес 2–3 р/год
- + | **Магния лактат/пиридоксин** внутрь
1 табл. 3 р/сут, 3 мес, при дефиците
магния 2–3 р/год
- + | **Глицин** внутрь 50–100 мг 2–3 р/сут,
1–2 мес *или*
Ацетиламиноянтарная кислота
внутри 10 мл 1 р/сут, 1 мес
2–3 р/год *или*
Биомасса гриба *Fusarium sambicium*
штамм ВСБ-917 по 1 табл. 2 р/сут,
6 мес *или*
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 15-й день м. ц.,
3–6 мес
- + | **Эстрадиола валерат/ципротерон**
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут с 16-го по
25-й день м. ц., 3–6 мес
- + | **Дидрогестерон¹** внутрь 10 мг 2–
3 р/сут с 16-го по 25-й день м. ц.,
не менее 3–6 мес *или*
Прогестерон внутрь 100 мг 2–3 р/сут
с 16-го по 25-й день м. ц., не менее
3–6 мес *или*
Этинилэстрадиол/гестоден внутрь
30 мкг/75 мкг с 1-го дня м. ц. по
21-дневной схеме с 7-дневным пере-
рывом, 3 мес *или*
- + | **Этинилэстрадиол/дезогестрел**
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме
с 7-дневным перерывом, 3 мес *или*
Этинилэстрадиол/левоноргестрел
внутри 30 мкг/150 мкг с 1-го дня
м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным
перерывом, 3 мес
- + | **Этинилэстрадиол/гестоден** внутрь
20 мкг/75 мкг 1 р/сут сразу после
окончания приема *или*
Этинилэстрадиол/гестоден
внутри 30 мкг/75 мкг с 1-го дня
м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным
перерывом *или*
Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 20 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме
с 7-дневным перерывом, 3 мес *или*
Этинилэстрадиол/левоноргестрел
внутри 20 мкг/150 мкг с 1-го дня
м. ц. по 21-дневной схеме с 7-днев-
ным перерывом, 3 мес
- + | **Винпоцетин** внутрь 5 мг 3 р/сут,
1–2 мес *или*
Пентоксифиллин внутрь 10 мг/кг/сут
в 3 приема, 1–2 мес *или*
Пирацетам внутрь 50–100 мг
1–2 р/сут, 2–3 нед — 2 мес *или*
Циннаризин внутрь 6,25–12,5 мг
1–2 р/сут, 1–2 мес
- + | **Карбамазепин** внутрь 100 мг 2 р/сут,
2–4 нед *или*
Ламотриджин 25–50 мг 1 р/сут с под-
бором дозы, 3–6 мес
- + | **Сертралин** по 25–50 мг 1 р/сут,
2–4 нед *или*
Флуоксетин 20 мг 1 р/сут, 2–4 нед
или
Сухой экстракт травы зверобоя
продырявленного 1 табл. 3 р/сутки,
2–3 мес *или*
Сухие экстракты валерианы/мяты
перечной/мелиссы 2–3 табл./
1–2 капс. 2–3 р/сут, 2–3 мес *или*
Гидроксизин 12,5 мг утром и днем и
25 мг на ночь /сут, 2–4 нед.

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья, активный при приеме внутрь.

Оценка эффективности лечения

Период реабилитации в случае успешного лечения начинается с восстановления ритма менструации и завершается полноценной регуляцией менструального цикла. Общая продолжительность периода реабилитации от 2 до 6 месяцев.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Стандартные дозы в КПК могут оказывать слишком сильный или, наоборот, недостаточный эффект у конкретной девушки, что зависит от индивидуальной чувствительности.

При «избыточном» влиянии эстрогенов наблюдаются:

- головная боль;
- повышение АД;
- раздражительность;
- тошнота;
- рвота;
- головокружение;
- мастодиния;
- хлоразма;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- увеличение массы тела.

Недостаточный эстрогенный эффект (обусловленный назначением неоправданно низких доз эстрогенов) может привести к появлению следующих симптомов:

- головной боли;
- депрессии;
- раздражительности;
- уменьшению размеров молочных желез;
- сухости влагалища;
- межменструальных кровотечений в начале и середине цикла;
- скудных менструаций.

Проявлениями «избыточного» влияния гестагенов могут быть:

- головная боль;
- депрессия;
- утомляемость;

- угревая сыпь;
- сухость влагалища;
- прогрессирование варикозного расширения вен нижних конечностей;
- увеличение массы тела.

При **недостаточном гестагенном эффекте** возможны:

- обильные менструации;
- межменструальное кровотечение во второй половине цикла;
- задержка менструации.

Гормональная терапия влияет на серотонин-брадикининовый обмен, что повышает риск развития и обострений аффективных психических расстройств (депрессии).

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- гормональная терапия с целью регуляции менструальной функции у пациенток с сопутствующими заболеваниями, такими как дискинезия и воспаление желчевыводящих путей, нарушение функции ЖКТ, аллергические заболевания и др.;
- применение высокодозных КПК, которые являются дополнительной нагрузкой на печень и часто приводят к развитию побочных эффектов — тошноты, рвоты и т.д.;
- гормональная терапия без соответствующих показаний;
- симптоматическая терапия при маточных кровотечениях на фоне гиперпластических изменений в эндометрии;
- лечение пациенток с помощью циклической витаминотерапии на фоне кистозных изменений в яичниках (паровариальная киста, СПКЯ, фолликулярные кисты);
- проведение диагностического выскабливания слизистой оболочки тела матки без гистероскопии;
- длительное (более 3 месяцев) применение неэффективной схемы фармакотерапии.

Прогноз

Прогноз для жизни при целенаправленном и патогенетическом лечении благоприятный.

Девушки, страдающие МКПП, составляют в зрелом возрасте группу риска нарушения репродуктивной функции и патологии эндометрия. В связи с этим данный контингент девушек и женщин подлежит диспансерному наблюдению как в период полового созревания, так и в детородном периоде.

Учитывая многообразие этиологических факторов, способствующих возникновению МКПП, с целью профилактики кровотечений рекомендуется (особенно при семейной предрасположенности к нарушениям функции репродуктивной системы, дефектам гемостаза, заболеваниям хроническим тонзиллитом) нормализация режима труда и отдыха, строгое соблюдение уровней психических и физических нагрузок, закаливание девочек с рождения с целью уменьшения инфекционных заболеваний, своевременное выявление и рациональное лечение очагов инфекций, экстрагенитальных заболеваний.

Литература

1. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2007. — 271 с.
2. Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2009. — 149 с.
3. Лободина И.М. Оптимизация терапии маточных кровотечений пубертатного периода: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2008. — 150 с.
4. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2005; 3: 30–37.
5. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей*. — М.: Литтерра, 2009: 269–300.
6. Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. (Настольная книга детского гинеколога)* / Под ред. Е.В. Уваровой. — М.: Трида-Х, 2008. — 176 с.
7. Benjamins L. *Practice Guidelines: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents* // *Journal of Pediatric Health Care*. 2009; 23 (3): 189–193.
8. Casablanca Y. *Management of dysfunctional uterine bleeding* // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2008; 35 (2): 219–234.
9. The ESHRE Carpi Workshop Group // *Human Reproduction Update*. 2007; 13 (5): 421–431.
10. Hickey M. Higham J.M., Fraser I. *Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review)* // *The Cochrane Library*. 2009; 1: 14.
11. Iye V., Farquhar C., Jepson R. G. *Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review)* // *The Cochrane Library*. 2009; 1: 11.
12. Lethaby A., Augood C., Duckitt K., Farquhar C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review)* // *The Cochrane Library*. 2009; 1: 63.
13. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. *Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review)* // *The Cochrane Library*. 2009; 1: 42.
14. Lethaby A., Irvine G.A., Cameron I.T. *Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review)* // *The Cochrane Library*. 2009; 1: 44.

Глава 19. Преждевременное половое развитие

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Трипторелин

Антиандрогенные ЛС

Ципротерон

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

ГКС

Гидрокортизон

Дексаметазон

Преднизолон

ЛС с антигонадотропным действием

Даназол

Тиреотропные ЛС

Левотироксин натрия

| | |
|--|-----|
| Полная форма преждевременного полового развития центрального происхождения..... | 190 |
| Преждевременное половое развитие на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников..... | 190 |
| Преждевременное половое развитие на фоне гипотиреоза..... | 190 |
| Преждевременное половое развитие при фолликулярных кистах яичников..... | 190 |
| Синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева..... | 191 |

Преждевременное половое созревание — нарушение развития девочки, проявляющееся одним или всеми признаками половой зрелости в возрасте, который на 2,5 и более стандартных отклонения (2,5SD или σ) ниже среднего возраста их появления в популяции здоровых детей. С учетом стадий полового развития рост молочных желез может считаться преждевременным в возрасте моложе 8,9 года, лобковое оволосение — в возрасте моложе 9,0 года и менархе — в возрасте моложе 10,8 года.

В настоящее время в большинстве стран мира половое созревание расценивается преждевременным при наличии любых его признаков у девочек белой расы до 7 лет и негроидной расы до 6 лет жизни.

Термин «раннее половое развитие» применяется в случаях начала роста молочных желез у девочек между 8-м и 9-м годами жизни.

Эпидемиология

Частота ППР среди всей гинекологической патологии детского возраста варьирует от 2,5 до 3%. У 1–3% девочек в возрасте младше 8 лет отмечается развитие тех или иных вторичных половых признаков.

Наиболее частым доброкачественным вариантом ППР у девочек является преждевременное изолированное телархе, которое наблюдается приблизительно у 1% девочек в возрасте младше 3 лет. Нередко эта форма ППР встречается у недоношенных детей. Среди всех клинических форм ППР синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева встречается в 5% случаев, преждевременное половое развитие, обусловленное некомпенсированной врожденной гиперплазией коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы, составляет 0,3% в популяции детей в возрасте до 8 лет.

Классификация

Единой классификации ППР в настоящее время не существует.

В основу рабочей классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию процесса в системе гипоталамус—гипофиз—гонады—надпочечники.

В соответствии с этой классификацией выделяют:

- центральные (истинные) формы ППР;
- периферические (ложные) формы ППР.

В самостоятельную группу выделяют гонадотропин-независимые формы ППР, обусловленные генетическими нарушениями (**синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева**).

При всех перечисленных формах заболевания отмечаются все признаки наступления пубертатного периода: появляются вторичные половые признаки, увеличивается объем гонад, увеличивается скорость роста и созревания кости. Клинические варианты ППР, для которых характерен данный симптом-комплекс, определяются как **полные**.

Кроме того, выделяют так называемые **неполные (парциальные)** формы ППР, характеризующиеся:

- изолированным оволосением, соответствующим полу, — **изолированное пубархе**;
- изолированным увеличением молочных желез — **изолированное телархе**.

Выделяют также варианты ППР, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания:

- ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза;
- ППР на фоне позднего лечения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

Этиология и патогенез

Центральная (истинная, гонадотропин-зависимая) форма ППР формируется вследствие преждевременной активации системы гипоталамус—гипофиз—гонады в результате различных органических или функциональных нарушений деятельности ЦНС. Повышение секреции половых гормонов гонадами в данном

случае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами.

Периферическая (ложная) форма ППР обусловлена гиперсекрецией половых гормонов гормонсекретирующими опухолями гонад и надпочечников и не зависит от уровня гонадотропных гормонов.

В зависимости от продуцируемых гормонов периферическая форма ППР может протекать по изо- или гетеросексуальному типу.

Наиболее частой причиной ложного ППР является **ВДКН** — заболевание, в основе которого лежит нарушение синтеза стероидных гормонов в корковом веществе надпочечников вследствие врожденного дефекта ферментных систем 21-гидроксилазы и 11 α -гидроксилазы, которые участвуют в синтезе глюко- и минералокортикоидов. При классической форме ВДКН резкое повышение содержания в сыворотке крови андрогенов приводит к формированию ППР по гетеросексуальному типу. Однако при длительном повышенном содержании половых гормонов в сыворотке крови возможна трансформация гонадотропин-независимой формы в гонадотропинзависимую. В этих случаях ППР протекает по изосексуальному типу.

Основным механизмом развития синдрома **Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева** считают мутацию гена белка Gsa. Появление мутантных форм белка G приводит к постоянной активации циклического аденозинмонофосфата, не требующей присутствия тропных гормонов, и автономной гормональной секреции, в частности эстрогенов в персистирующем фолликуле.

Причиной развития **изолированного преждевременного телархе** считают транзиторное повышение уровня ФСГ, обусловленное незрелостью системы регуляции секреции гонадотропных гормонов. Транзиторная активация секреции ФСГ может приводить к созреванию овариального фолликула и кратковременной эстрогенной стимуляции.

Преждевременное изолированное пубархе может быть проявлением:

- неклассической формы ВДКН;

- нарушения регуляции ферментативных процессов в яичниках, сопряженных с гиперинсулинемией либо проявляющихся у девочек старшего возраста формированием СПКЯ.

Истинное преждевременное менархе встречается чрезвычайно редко. Наиболее частой причиной кровяных выделений из половых путей у девочек без каких-либо признаков полового созревания являются опухоли влагалища и наружных половых органов (вульвы), патология шейки матки, инородные тела во влагалище, травмы области наружных половых органов.

Клинические признаки и симптомы

Полные формы ППР центрального происхождения характеризуются:

- преждевременным появлением всех признаков зрелости репродуктивной системы;
- ускорением линейного роста и дифференцировки скелета (опережение костного возраста более чем на 2 года) либо закрытием зон роста у девочек младше 8 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем.

В то же время для пациенток с **полными формами ППР периферического происхождения** характерна извращенная последовательность появления признаков полового созревания. Так, при недиагностированной ВДКН у девочек сначала появляется оволосение, соответствующее полу (в норме первыми симптомами начала полового созревания у девочек являются нагрубание и увеличение молочных желез), при фолликулярных кистах яичников вслед за увеличением молочных желез возможно появление менархе (в норме после увеличения молочных желез у девочек появляется оволосение, соответствующее полу, и лишь затем наступает менархе).

При классической форме ВДКН выраженные ферментативные дефекты приводят к гиперандрогенемии и вирилизации наружных половых органов еще

внутриутробно. К моменту рождения девочки наружные половые органы имеют бисексуальное строение (ложный женский гермафродитизм).

Для большинства детей характерна гиперпигментация кожных покровов. С первых месяцев жизни у этих больных отмечается существенное ускорение физического развития и увеличение костного возраста. Степень дифференцировки костей значительно опережает ускорение линейного роста, зоны роста могут быть близки к закрытию уже к 9–10 годам.

У 75% больных с дефицитом 21-гидроксилазы выявляется минералокортикоидная недостаточность. При выраженном дефиците минералокортикоидов у детей уже в первые недели жизни, до появления симптомов андрогенизации, развиваются гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости. Дегидратация усугубляется частыми массивными рвотами. При незначительной минералокортикоидной недостаточности у ребенка может наблюдаться лишь избыточная потребность в NaCl, но стресс или тяжелое интеркуррентное заболевание могут привести к развитию криза.

При дефиците 11 β -гидроксилазы патогномичным симптомом является артериальная гипертензия.

Несколько сложнее диагностировать **неклассический вариант ВДКН**, дебютировавший до наступления физиологического пубертатного периода и характеризующийся преждевременным изолированным пубархе при повышении базальных и стимулированных уровней надпочечниковых андрогенов.

Клинические проявления синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева:

- волнообразное течение преждевременного полового развития;
- множественная фиброзная остеодисплазия;
- географические пятна кофейного цвета на кожных покровах;
- кисты яичников;
- разнообразная эндокринная патология. Некоторые формы ППР в процессе развития патологического процесса могут трансформироваться из парциального в

полный вариант, тогда как другие способны к спонтанному регрессу.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования:

- физикальное обследование;
- определение в сыворотке крови уровня ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, ТТГ, свободного T_3 , свободного T_4 ;
- УЗИ половых органов;
- определение костного возраста;
- ЭЭГ.

При повышении уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови обязательно выполнение **пробы с агонистом ГнРГ**:

Трипторелин в/в 25–50 мкг/м², однократно.

Пробу с синтетическим аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) проводят в утренние часы после полноценного сна. Исходные значения ЛГ и ФСГ определяют дважды — за 15 мин и непосредственно перед введением гонадолиберина. Базальную концентрацию рассчитывают как среднеарифметическую двух измерений. Препарат, содержащий аналог ГнРГ для ежедневного использования (трипторелин), вводят быстро однократно в/в в дозе 25–50 мкг/м² (обычно 100 мкг) с последующим забором венозной крови исходно через 15, 30, 45, 60 и 90 мин. Сравнивают исходный уровень с любыми тремя наивысшими стимулированными значениями. Максимальное повышение уровня ЛГ определяют обычно через 30 мин после введения препарата, ФСГ — через 60–90 мин. Повышение уровня ЛГ и ФСГ более чем в 10 раз от исходного либо до значений, характерных для пубертатного периода, т.е. превышающих 5–10 МЕ/л, указывает на развитие полного ГТ-зависимого ППС. Повышение уровня ФСГ при сохранении минимальных концентраций ЛГ в ответ на пробу с трипторелином у больных с преждевременным телархе свидетельствует о низкой вероятности развития ГТ-зависимого ППС. У детей с другими частичными формами ППС уровень ЛГ и ФСГ после

пробы равен таковому у детей в возрасте до 8 лет.

Дополнительные методы обследования:

- при центральной форме — МРТ головного мозга;
- при изолированном телархе — УЗИ молочных желез, щитовидной железы;
- при изолированном пубархе:
 - УЗИ, МРТ надпочечников;
 - суточный ритм секреции гормонов (в 8.00 и в 23.00 определяют содержание в сыворотке крови кортизола, тестостерона, 17-ОП, ДЭА-С).

При высоких уровнях указанных гормонов показано проведение **малой пробы с дексаметазоном или преднизолоном**:

Дексаметазон 0,5 мг 4 р/сут, в среднем суточная доза дексаметазона должна составлять 40 мкг/кг, а преднизолона у девочек младше 5 лет — 10 мг/кг, 5–8 лет — 15 мг/кг, 2 сут.

Малую пробу с глюкокортикоидами нужно проводить у девочек с преждевременным пубархе при выявлении повышенного содержания 17-ОП и/или ДЭА-С и тестостерона в венозной крови. Препараты, содержащие глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон, преднизолон), следует принимать внутрь в течение 2-х дней. При выполнении пробы необходимо забрать венозную кровь утром накануне приема препарата и наутро 3-го дня (после 2-го дня приема). В норме в ответ на прием препарата происходит снижение уровня 17-ОП, ДЭА-С и тестостерона на 50% и более. Отсутствие динамики концентрации гормонов позволяет предположить наличие андрогенпродуцирующей опухоли.

Проба с синтетическим аналогом АКГГ короткого или пролонгированного действия (тетракозактидом) проводят при обнаружении повышенного содержания в плазме крови 17-ОП, ДЭА-С и пониженном либо нормальном уровне кортизола в целях исключения неклассической формы ВГКН.

До начала приема дексаметазона и наутро 3-х суток определяют уровень 17-ОП, ДЭА-С, тестостерона в сыворотке крови. Проба позволяет исключить опухолевый процесс в надпочечниках.

В связи с возможным резким повышением АД и развитием аллергических

реакций пробу проводят только в условиях стационара:

Тетракозатид в/м 0,25–1 мг, однократно в 8.00–9.00.

Содержание в сыворотке крови кортизола и 17-ОП определяют исходно и через 9 ч после инъекции.

После получения результатов производят подсчет **коэффициента Д**:

$D = 0,052 \times 17\text{-ОП (через 9 ч)} + 0,005 \times \text{кортизол}/17\text{-ОП (исходно)} - 0,018 \times \text{кортизол}/17\text{-ОП (через 9 ч)}$.

При D более 0,069 имеется скрытый ферментативный дефицит 21-гидроксилазы в надпочечниках.

Эта проба позволяет исключить неклассическую форму ВДКН.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику различных форм ППР проводят на основании результатов проведенного обследования (табл. 19.1).

Преждевременное изолированное **телархе** необходимо дифференцировать от:

- истинного ППР;
- транзиторного ППР на фоне персистенции фолликула.

При преждевременном изолированном **адренархе** необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы;
- вирильной формой ВДКН;
- опухолью надпочечников и яичников.

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и родителей;
- снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить прогноз роста.

При **ложных формах**, обусловленных персистирующими более 3 месяцев фолликулярными кистами либо гормонпродуцирующими опухолью яичников/надпочечников, а также при внутречерепных опухолях (кроме гипоталамической гамартомы) показано хирургическое лечение.

К фармакотерапии различных форм ППР предъявляются **2 основных требования**:

Таблица 19.1. Дифференциальная диагностика различных форм преждевременного полового развития

| Критерий | Истинное ППР | Ложное ППР | |
|---|---|-------------------------------------|---|
| | | гранулезоклеточные опухоли яичников | фолликулярные кисты яичников |
| Уровень базальной секреции гонадотропинов | Соответствует наступлению пубертатного возраста | Низкий | Низкий |
| Проба с агонистом ГнРГ | Повышение уровня ЛГ более чем в 10 раз | Отрицательная | Возможно повышение уровня ФСГ |
| Уровень эстрадиола в сыворотке крови | Соответствует наступлению пубертатного возраста | Высокий | Может быть как повышенным, так и низким в зависимости от размера кист |
| Состояние матки и яичников | Увеличены в размерах | Увеличены в размерах | Определяются кисты яичников |
| Другие критерии | Опережение костного возраста, ускорение линейного роста | — | — |

- отсутствие токсического влияния используемых ЛС;
- обратимость гормоноподавляющего эффекта.

Полная форма преждевременного полового развития центрального происхождения

Фармакотерапию полной формы ППР центрального происхождения желательнее начинать не позднее 11,5 года костного возраста.

Критерии назначения агонистов ГнРГ:

- подтверждение гонадотропинзависимого характера ППР (см. «*Диагноз и рекомендуемые методы исследования*»);
- быстрое прогрессирование симптомов заболевания (увеличение костного возраста, опережающего фактический на 2 года и более, увеличение скорости роста более чем на 2 стандартных отклонения за предшествующий год);
- наличие повторных менструаций у девочек младше 7 лет.

В настоящее время из аналогов ГнРГ единственным официально разрешенным ЛС, используемым для терапии истинного ППР, является трипторелин.

ЛС выбора:

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

Альтернативные ЛС:

Даназол внутрь 100–200 мг 1 р/сут непрерывно, не более 6–8 мес.

Преждевременное половое развитие на фоне врожденной дисфункции коры надпочечников

При гетеросексуальном типе ППР на фоне классической формы ВДКН без признаков потери NaCl показана пожизненная терапия по следующей схеме:

Гидрокортизон внутрь 10–20 мг/м²/сут в 3–4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) **или**

Дексаметазон внутрь 0,5–0,75 мг/м², однократно на ночь (только при закрытых зонах роста) **или**

Преднизолон внутрь 2,5–5 мг/м²/сут с приемом 2/3 суточной дозы утром (в 6.00–8.00) и 1/3 рано вечером (в 17.00).

При сольтеряющей форме ВДКН, помимо применения ГКС, показана компенсация острой потери NaCl в/в инфузией гипертонических растворов NaCl.

При ВДКН с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной системы с целью улучшения показателей конечного роста на фоне терапии ГКС проводят терапию агонистами ГнРГ:

Гидрокортизон внутрь 10–20 мг/м²/сут в 3–4 приема (в 7.00, 12.00, 17.00 и 3.00) **или**

Дексаметазон внутрь 0,5–0,75 мг/м², однократно на ночь (только при закрытых зонах роста) **или**

Преднизолон внутрь 2,5–5 мг/м²/сут с приемом 2/3 суточной дозы утром (в 6.00–8.00) и 1/3 рано вечером (в 17.00)

+

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, прерывистыми курсами (длительность 1 курса не более 6 мес).

Преждевременное половое развитие на фоне гипотиреоза

При изолированном телархе на фоне сниженной функции щитовидной железы проводят ЗГТ:

Левотироксин натрий внутрь 10–15 мкг/кг утром натощак за 30 мин до еды (под контролем уровня ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке крови), пожизненно.

Преждевременное половое развитие при фолликулярных кистах яичников

Фармакотерапия не применяется.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образо-

вания и признаков ППР в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

Синдром Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева

При синдроме Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева лечение показано в случае **длительной гиперэстрогении, сопровождающейся частыми и тяжелыми кровотечениями:**

Ципротерон внутрь 50 мг 2 р/сут, до купирования клинических проявлений.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — подавление признаков ППР.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При терапии **агонистами ГнРГ** отмечаются быстрая обратимость гонадотропной супрессии и восстановление процессов полового созревания через 3–12 месяцев после отмены ЛС.

При неадекватной дозе **ГКС** возможно развитие симптомов передозировки, преждевременное закрытие зон роста в костях.

Длительная терапия **ципротероном** может привести к развитию симптомов хронической надпочечниковой недостаточности.

Ошибки и необоснованные назначения

- Назначение агонистов ГнРГ в следующих клинических ситуациях:
 - детям с неподтвержденным вариантом центральной формы ППР;
 - девочкам с медленно прогрессирующим течением ППР в возрасте 5–6 лет;

— детям с синдромом Мак-Кьюн—Олбрайта—Брайцева.

- Хирургическое лечение при:
 - фолликулярных кистах яичников, персистирующих менее 3 месяцев;
 - гипоталамической гамартоме у детей с центральными формами ППР.
- Использование в качестве ЗГТ у детей с ВДКН при открытых зонах роста синтетических ГКС пролонгированного действия.
- Применение дофаминомиметиков у пациенток с признаками ППР, развившегося на фоне первичного врожденного гипотиреоза.

Прогноз

Присвоевременно начатой патогенетической терапии прогноз в отношении жизни и конечного роста благоприятный. Отмечено значительное улучшение прогноза роста у больных с любой формой ППР при раннем начале терапии. Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение существенно ухудшают прогноз роста у больных с ГТ-зависимым ППР и провоцируют трансформацию заболевания в полную форму при частичном ГТ-независимом ППР. Отчетливый регресс вторичных половых признаков наблюдается как минимум через 3 месяца. У всех девочек прекращаются менструации, уменьшаются объем и интенсивность развития железистой ткани молочных желез, однако не следует ожидать их полного исчезновения. Уменьшаются объем яичников и размеры матки. Содержание гонадотропных и половых гормонов снижается до уровня, характерного для препубертатного периода. Через 1–1,5 года снижается скорость роста с 10–12 до 4–5 см/год, что соответствует норме для фактического возраста ребенка. Преждевременное телархе лишь в 10% случаев трансформируется в истинное ППР.

У больных с новообразованиями прогноз для жизни неблагоприятный, что обусловлено высоким процентом малигнизации герминативно-клеточных опухолей. Облучение опухолей интракраниальной

локализации может привести к развитию гипофизарной недостаточности с последующими эндокринными нарушениями, требующими соответствующих методов эндокринной реабилитации. Отсутствуют достоверные данные относительно фертильности и репродуктивного здоровья у женщин с ППП в анамнезе.

Литература

1. Вихляева Е.М. *Руководство по эндокринной гинекологии*. — М.: МИА, 2002: 201–232.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. — М., 2002.
3. Кулаков В.И., Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития*. — М.: Триада-Х, 2008.
4. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горельшев С.К., Лозовая Ю.В. *Преждевременное половое развитие (клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей*. — М., 2003.
5. Полайн М. Камачо, Хосейн Гариб, Гален В., Сайзмо. *Доказательная эндокринология*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Семичева Т.В. *Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные, молекулярно-генетические аспекты): Автореф. дисс. ... д.м.н.*, 1998.
7. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей*. — М.: Литтерра, 2009.
8. Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития*. — М.: Триада-Х, 2008; 79–95.
9. Шилин Д.Е. *Синдром изолированного пубархе у девочек: Руководство для эндокринологов*. — М., 1999.

Глава 20. Формирующийся синдром поликистозных яичников у подростков

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин
Каберголин

Гормональная влагалищная релизинг-система

Этинилэстрадиол/этоногестрел
■ НоваРинг 596
Прогестерон

Гипогликемические ЛС

Метформин
Росиглитазон

ГКС

Гидрокортизон
Дексаметазон
Преднизолон

Диуретики

Спиронолактон

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/диеногест
■ Жанин
Этинилэстрадиол/дропиренон

ЛС, нормализующие обменные процессы

Глицин

ЛС с антиандрогенным действием

Пальмы ползучей плодов экстракт
Финастерид
Ципротерон

ЛС, улучшающие мозговое кровообращение

Винпоцетин

Противосудорожные ЛС

Карбамазепин
Ламотриджин

Растительные и гомеопатические ЛС

Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения
■ Мастодинон 582
Прутьяка обыкновенного плодов экстракт
■ Циклодинон 631

Гестагены

Деzogестрел
■ Чарозетта 638
Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Формирующийся СПКЯ на фоне нормальной массы тела 196
Формирующийся СПКЯ на фоне избыточной массы тела 196
Формирующийся СПКЯ на фоне метаболических нарушений 196
Формирующийся СПКЯ на фоне гиперпролактинемии 197
Формирующийся СПКЯ на фоне неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников 197

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — клинический симптомокомплекс, характеризующийся особыми структурными изменениями яичников врожденного и приобретенного характера, развивающийся на фоне нейроэндокринных и эндокринных нарушений.

Формирование этого синдрома у девочек чаще сопряжено с периодом полового созревания и «растянуто» во времени.

В этой связи в детской гинекологии наиболее целесообразно использовать термин «формирующийся СПКЯ».

Эпидемиология

Частота распространения СПКЯ среди девочек варьирует от 2,2 до 7,5%.

Классификация

Общепризнанным в современной литературе является выделение трех основных патогенетических форм СПКЯ:

- типичная форма (сопровождается гиперандрогемией яичникового происхождения);
- центральная форма (развивается вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, из-за которых страдает функция яичников);
- смешанная форма (сопровождается гиперандрогемией надпочечникового и яичникового происхождения).

Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научных дискуссий.

Среди известных в настоящее время этиологических и патогенетических факторов наибольшее значение отводится следующим:

- нарушению стероидогенеза в яичниках, обусловленному повышением активности 17-гидроксилазы и дефицитом 17-гидроксистероиддегидрогеназы;
- первичной патологии гипофиза или гипоталамуса, приводящей к относительно или абсолютному избытку лютеинизирующего гормона (ЛГ). Пусковыми моментами развития СПКЯ в этом случае могут явиться:
 - патология беременности и родов у матери пациентки;
 - перенесенные инфекции, нейроинфекции, интоксикации;
 - черепно-мозговые травмы;
 - психоэмоциональное напряжение, стрессы;
- избыточной секреции надпочечниками андрогенов в период адренархе. При этом формируется следующий порочный круг: превращение андрогенов в периферических тканях в эстрон — стимуляция секреции ЛГ и подавление секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по принципу обратной связи — повышенная секреция андрогенов в яичниках.

Ожирение в период адренархе считается ведущим фактором риска развития ПКЯ, поскольку периферическая конверсия андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани.

Примерно у 50% пациенток имеется **инсулинорезистентность** на фоне гиперинсулинемии. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Нередко ПКЯ развивается при **первичном гипотиреозе**. При этом происходит опосредованное повышение синтеза ЛГ на фоне увеличения свободных фракций андрогенов в результате уменьшения синтеза ГСПГ в печени.

Формирование ПКЯ у девочек возможно на фоне прогрессирования неклассического варианта **врожденной гиперплазии коры надпочечников** (ВГКН).

Клинические проявления и симптомы

При формирующемся СПКЯ на фоне нормального полового развития, своевременного менархе через сравнительно короткий промежуток времени (2 месяца–1 год) развивается нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи, иногда маточного кровотечения.

Одновременно отмечается развитие гирсутизма и нередко ожирения.

Для девочек, достигших полового созревания задолго до начала заболевания, характерен феномен дефеминизации.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При осмотре необходимо обращать внимание на признаки гирсутизма и вирилизации (рост волос на груди, животе, внутренней поверхности бедер, лице, по времени у 2/3 совпадающий с менархе, увеличение ширины плеч, множественные угри на коже лица, спины, плеч).

Характерно нарушение жирового обмена с равномерным распределением подкожной жировой клетчатки, прогрессирующее с возраста 11–16 лет.

При центральной форме ПКЯ нередко на коже бедер, груди, живота появляются розовые либо багровые стрии.

Гинекологический осмотр позволяет выявить двустороннее/одностороннее (чаще справа) увеличение яичников; тело матки нередко меньше нормы.

При биохимическом исследовании крови для ПКЯ на фоне прогрессирующего метаболического синдрома характерно:

- повышение в сыворотке крови уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПНОП, снижение уровня ЛПВП;
 - нарушение толерантности к глюкозе.
- При гормональном исследовании у больных с формирующимся СПКЯ имеются изменения уровней гормонов в сыворотке крови:

- повышение уровня ЛГ, нередко соотношение ЛГ/ФСГ $> 2,5$;
- повышение уровня общего и свободного тестостерона при нормальном содержании ДЭА-С и 17-ОП;
- снижение содержания в сыворотке крови эстрадиола и тестостерон/эстрадиол связывающего глобулина (ТЭСГ);
- повышение уровня инсулина в сыворотке крови (особенно при ожирении).

Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников (дефиниции Международного консенсуса, Роттердам, 2003 г.):

- объем яичников $> 10 \text{ см}^3$ (расчет овариального объема проводится с использованием упрощенной формулы для вытянутого эллипсоида ($0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина}$));
- наличие $> 12-15$ атретичных фолликулов (подсчет фолликулов необходимо проводить как в продольном, поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников);
- диаметр фолликулов 2–9 мм (размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах);
- при наличии доминантного фолликула ($> 10 \text{ мм}$) или желтого тела УЗИ необходимо повторить на 3–5 день следующего естественного или смоделированного гестагенами менструального цикла.

Изменения при рентгенографии черепа и турецкого седла (более характерны для центральной формы СПКЯ):

- внутренний гиперостоз пластинки лобной кости;
- усиление пальцевых вдавлений;
- гиперпневматизация основного синуса.

Дифференциальный диагноз

Находки при УЗИ в случае подозрения на СПКЯ необходимо дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для препубертатного и первой фазы пубертатного периодов, длительной гипогонадотропной аменореи, длительного приема КПК.

Ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников:

- небольшое количество фолликулов различного диаметра (от 5 до 10 мм), расположенных по всему яичнику;
- обычная картина стромы;
- соответствующий возрасту объем яичников (до 8 см^3).

Клинические рекомендации

Основные задачи терапии при формирующемся синдроме поликистозных яичников:

- восстановление физиологического ритма менструаций за счет нормализации функции основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;
- нивелирование как гормональных, так и клинических симптомов гиперандрогенемии;
- нормализация массо-ростовых соотношений за счет снижения массы тела у пациенток с избыточной массой тела с последующей коррекцией метаболических нарушений;
- у девочек старше 16 лет либо у пациенток, желающих иметь в текущем году беременность, возможно проведение стимуляции овуляции.

Основное место в лечении формирующегося СПКЯ принадлежит **фармакотерапии**.

Оперативное лечение — лапароскопическая электрокаутеризация, демедуляция или клиновидная резекция яичников — показано девушкам старше 16 лет при неэффективности фармакотерапии, проводимой в течение 12 месяцев.

Базисная терапия

Базисная терапия при формирующемся СПКЯ включает **2 этапа**:

- 1-й этап направлен на нормализацию основных регулирующих звеньев репродуктивной системы;
- 2-й этап (по показаниям) — стимуляция овуляции.

Схемы лечения на 1-м этапе базисной терапии зависят от предполагаемых и уточненных патогенетических механизмов развития СПКЯ в каждом конкретном случае.

Вспомогательная терапия

Вспомогательная терапия направлена на уменьшение выраженности гиперандрогенемии и применяется одновременно с базисной терапией:

Спиринолактон внутрь 50–200 мг/сут за 2–4 приема с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес.

При выраженных признаках андрогенизации (гипертрихоз, гирсутизм, угри, жирная себорея), невысоких уровнях сывороточного тестостерона или повышенном содержании в сыворотке крови дегидротестостерона показана терапия ЛС с антиандрогенным действием:

Пальмы ползучей плодов экстракт внутрь 80 мг 2 р/сут, 1 мес или

Финастерид внутрь 5 мг 1 р/сут, 1 мес или

Ципротерон¹ внутрь 5–10 мг 1 р/сут с 5-го по 14-й день м. ц., 3–6 мес.

Этинилэстрадиол/дроспиренон

внутри 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес или

Этинилэстрадиол/дроспиренон

внутри 20 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 24–72-дневной схеме с 4-дневным перерывом, 6–12 мес.

При необходимости возможны повторные курсы (2–4).

При умеренных отклонениях в гормональных показателях, регулярном ритме менструаций либо как этапная терапия после курса КПК применяют гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го или 16-го по 25-й день м. ц., 6–8 мес или

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день м. ц., 6–8 мес.

На фоне приема этих ЛС необходим контроль уровня в сыворотке крови ЛГ, пролактина, тестостерона (после первых 2-х циклов терапии, затем 1 раз в 6 месяцев контроль уровней пролактина, тестостерона).

Формирующийся СПКЯ на фоне нормальной массы тела

У пациенток с формирующимся СПКЯ на фоне нормальной массы тела возможны следующие схемы фармакотерапии.

При выраженной гиперандрогемии, резко выраженных нарушениях секреции гонадотропных гормонов (ЛГ/ФСГ — значительно выше 3), олигоменорее назначают КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг или 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес или

Этинилэстрадиол/этоногестрел — влагалищная рилизинг система 15 мкг/120 мкг в сут с 1–21 день, 6–12 мес

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес или

Формирующийся СПКЯ на фоне избыточной массы тела

Пациенткам с избыточной массой тела алиментарного происхождения показана нормализация массы тела (диеты и усиление физической активности). При достижении параметров идеальной массы тела и ее стабилизации в течение 6 месяцев проводят только витаминотерапию и динамическое наблюдение за состоянием репродуктивной системы. В отсутствие положительной динамики (нерегулярный менструальный цикл, прогрессируют клинические признаки гиперандрогемии, отмечается тенденция к повышению массы тела) проводят терапию, аналогичную таковой при СПКЯ на фоне метаболических нарушений в период полового созревания.

Формирующийся СПКЯ на фоне метаболических нарушений

При СПКЯ, развивающемся на фоне метаболических нарушений в период

полового созревания, показана следующая схема фармакотерапии:

Винпоцетин внутрь 1 табл. 3 р/сут, 2–3 мес

+

Глицин внутрь 1 табл. 2 р/сут, 1–3 мес.

При наличии пароксизмальной активности в головном мозге, определяемой во время ЭЭГ, с целью восстановления основных регуляторных взаимоотношений в высших отделах регуляции эндокринной системы к терапии добавляют противосудорожные ЛС:

Карбамазепин внутрь 200–400 мг 2 р/сут, 3–6 мес **или**

Ламотриджин внутрь 50–100 мг 2 р/сут, 3–6 мес.

В случае выявления **гиперинсулинемии** и/или **нарушения толерантности к глюкозе** показано назначение гипогликемических ЛС:

Метформин внутрь 500–850 мг 2 р/сут (первую дозу 500 мг принимают вечером после ужина, затем в течение 1 нед дозу увеличивают до 1000–1700 мг/сут за счет дополнительного приема ЛС утром после завтрака) **или** **Роксиглитазон** 4 мг 1–2 р/сут длительно, в среднем 6–8 мес.

При применении гипогликемических ЛС обязателен контроль уровня гликемии натошак 1 раз в неделю, при снижении содержания глюкозы в крови ниже 3 ммоль/л целесообразно снижение дозы ЛС.

Формирующийся СПКЯ на фоне гиперпролактинемии

При сочетании формирующегося СПКЯ с гиперпролактинемией функционального или органического происхождения назначают дофаминомиметики:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед) **или**

Бромокриптин внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости

дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или** **Агнус кастус** внутрь 40–80 мг или 40 кап./сут, 3–6 мес.

На фоне применения препаратов обязателен контроль уровня пролактина в сыворотке крови: через 1–2 нед от начала лечения, затем 1 раз в 2–3 мес.

Формирующийся СПКЯ на фоне неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников

В случае развития СПКЯ на фоне неклассической формы ВДКН показано применение ГКС в сочетании с низкодозированными КПК, обладающими андиандрогенной активностью:

Гидрокортизон внутрь 15–20 мг/м² 3 р/сут (в 7.00, 12.00, 16.30–17.00), 3–12 мес **или**

Дексаметазон¹ внутрь 0,25–0,5 мг 1 р/сут (в 22.00–23.00), 3–12 мес **или**

Преднизолон² внутрь 2,5–5 мг 1 р/сут (в 7.00–8.00), 3–12 мес

+

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1 дня менструального цикла по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 6–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/этоногестрел — влагалищная рилизинг система 15 мкг/120 мкг в сут с 1–21 день, 6–12 мес

Этинилэстрадиол/дроспиренон внутрь 20 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21–63-дневной схеме с 7-дневным перерывом, 9–12 мес **или**

Этинилэстрадиол/дроспиренон внутрь 20 мкг/3 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 24–72-дневной схеме с 4-дневным перерывом.

Необходим контроль уровня 17-ОП и ДЭА-С в сыворотке крови каждые 2–3 месяца.

¹ Возможно, однако нежелательно, применение у девочек старшего возраста с закрытыми зонами роста.

² То же.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

■ См. «Клинические рекомендации».

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основными побочными эффектами КПК является развитие синдрома гиперандрогонии яичников. В этой связи целесообразно при выборе ЛС отдавать предпочтение микродозированным КПК, т.к. частота побочных эффектов при их использовании существенно ниже.

Если особенности гормонального статуса и клинического течения заболевания (гиперэстрогемия, гиперплазия эндометрия на фоне относительной гиперэстрогемии) не позволяют начинать фармакотерапию с микродозированных КПК (угроза прорывных маточных кровотечений), необходимо в течение 2–3 месяцев использовать низкодозированные ЛС, а затем переходить на микродозированные ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение на первом этапе низкодозированных КПК необоснованно в следующих ситуациях:

- при формирующемся СПКЯ на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода;
- при верифицированной неклассической форме ВДКН;
- при метаболическом синдроме.

Ошибочна краткосрочная (менее 3 месяцев) терапия гипогликемическими ЛС при подтвержденной гиперинсулинемии и/или инсулинорезистентности.

Прогноз

При своевременно начатом лечении прогноз в отношении восстановления регу-

лярного менструального цикла и дальнейшей беременности благоприятный.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000.
2. Боярский К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза. Ч. I. От первичных половых клеток до антральных фолликулов (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2006; 12 (4): 26–37.
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике // Copyright © 2000–2006. «Искра Медикал Корпорейшн».
4. Вишляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2006.
5. Гарден Анна С. Детская и подростковая гинекология / Под ред. Т.М. Глыбиной. — М.: Медицина, 2001.
6. Гогопадзе И.Н., Самохвалов В.Е. Нервная анорексия: Учебно-методическое пособие. — СПб., 2002.
7. Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2001.
8. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления: Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вишляевой. — М.: МИА, 1997; 214–329.
9. Мириманова Р.П. Состояние репродуктивной системы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девочек: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Ереван, 1986.
10. Мкртумян А.М. Ожирение — эпидемия XXI века // Материалы научно-практического семинара «Ожирение. Современные подходы к терапии». — Новосибирск, 2000: 2–23.
11. Синдром поликистозных яичников (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Пособие для врачей // М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, Л.Б. Студеная, Л.И. Смирнова В.И. и др. — М.: МГМСУ, 2006; с. 31.
12. Синдром поликистозных яичников: Информационно-методическое письмо // В.И. Краснополяский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова и др. — М.: Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, 2005; с. 28.
13. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2009.
14. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 2006; 12 (4): 73–78.

Глава 21. Функциональные кисты яичников в пубертатном периоде

Указатель описаний АС

Витамины

Аскорбиновая кислота

Витамин Е

Магния лактат/пиридоксин

Фолиевая кислота

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

КОК

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

НПВС

Диклофенак

Индометацин

Нимесулид

Эпидемиология

Наиболее часто ФцКЯ встречаются в пубертатном периоде, пик заболеваемости приходится на возраст 12—15 лет, когда устанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения и усиливается гонадотропная стимуляция яичников. Однако при неблагоприятно протекающей беременности ФцКЯ могут возникать уже в эмбриональном и неонатальном периодах.

Кисты желтого тела (КЖТ) возникают в основном у пациенток с установившимся двухфазным менструальным циклом.

Почти в 60% случаев поражается правый яичник.

Классификация

Выделяют следующие виды ФцКЯ:

- фолликулярная киста яичника (ФКЯ);
- киста желтого тела (КЖТ).

Этиология и патогенез

ФцКЯ относятся к гормонально-обусловленным и гормонально-зависимым образованиям.

ФКЯ — образование, развивающиеся из яичниковых везикулярных фолликулов (граафовых пузырьков) под влиянием неадекватной гонадотропной стимуляции яичников (в т.ч. в результате преждевременной активации гипоталамо-гипофизарной системы в детском возрасте) или на фоне воспалительного процесса вследствие накопления жидкости в кистозно-атрезирующемся фолликуле.

Как правило, ФКЯ представляет собой одностороннее, гладкое, тонкостенное образование диаметром от 2 до 8 см. Внутренняя поверхность кисты гладкая, покрыта одним или двумя слоями эпителиальных клеток. Содержимое жидкое, прозрачное, с высокой концентрацией эстрогенов.

Возникновение **КЖТ** также связано с повышенной продукцией гонадотропных гормонов. Однако они могут развиваться и на фоне воспалительного процесса в яичниках, в случае затруднения оттока жидкости из центральной части нерегрессировавшего желтого

тела в связи с нарушением функции кровеносной и лимфатической систем.

По строению КЖТ очень схожи с нормальным желтым телом яичника, имеют складчатую внутреннюю поверхность желтого цвета. Содержимое их может быть либо светлым, прозрачным, либо геморрагическим при кровоизлиянии в кисту. Размеры этих кист обычно небольшие — менее 5 см в диаметре.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления функциональных кист яичников подробно описаны в соответствующей главе (см. главу «Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела»). Являясь гормонально-активным образованием, ФКЯ в детском возрасте может привести к преждевременному половому развитию.

В пубертатном периоде ФКЯ может стать причиной гиперплазии эндометрия и ациклических маточных кровотечений.

Вырабатываемый прогестерон, длительно существующие КЖТ приводят к задержке менструации. В ряде случаев возможно развитие маточного кровотечения в пубертатном периоде.

Осложнениями ФцКЯ являются:

- разрыв кисты яичника;
- перекрут яичника, увеличенного за счет наличия кисты.

Оба осложнения сопровождаются клиническими симптомами «острого живота».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При подозрении на ФцКЯ необходимы, как минимум, следующие исследования:

- общий анализ крови;
- определение в крови С-реактивного белка;
- микробиологическое исследование содержимого влагаллища с определением чувствительности к антибиотикам;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ЛГ, ФСГ,

прогестерона, тестостерона, эстрадиола);

- бимануальное ректоабдоминальное исследование;
- УЗИ органов малого таза в динамике (как в первую — на 7—8-е сутки, так и во вторую фазу менструального цикла).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ФцКЯ необходимо проводить с истинными опухолями яичников и нефункциональными опухолевидными образованиями яичников (эндометриоидные, параовариальные кисты, серозоцеле).

Клинические рекомендации

Выжидательная тактика

При обнаружении кисты в эмбриональном или неонатальном периоде необходимо придерживаться выжидательной тактики. Содержимое кисты аспирируют под контролем УЗИ только в тех случаях, когда имеется высокий риск гипоплазии легкого вследствие его сдавления опухолевидным образованием.

В пубертатном периоде динамическое наблюдение за образованием с использованием УЗИ показано на протяжении не более 3 месяцев.

Хирургическое лечение

Осложненное течение кист яичников практически во всех случаях является показанием к лапароскопии.

Объем оперативного вмешательства зависит от степени сохранности яичниковой ткани:

- при апоплексии показано ушивание разрыва или гемостаз посредством эндокоагуляции;
- при перекруте яичника:
 - в отсутствие некротических изменений — органосохраняющая операция — восстановление анатоми-

- ческого положения яичника и фиксация его к задней стенке матки;
- при полном нарушении питания яичника и его некрозе — овариэктомия.

Гормональная терапия

Гормональная терапия показана в пубертатном периоде при подозрении на ФцКЯ или при персистирующем более, чем 3 месяца, фолликуле диаметром более 2 см, а в нейтральном периоде — при наличии симптомов преждевременного полового развития:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., не более 3 мес или

Прогестерон внутрь 100 мг 3 р/сут с 16-го по 25-й день м. ц., не более 3 мес или

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, не менее 6 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневным перерывом, не менее 6 мес

Микродозированные КОК в 21-дневном режиме.

Отсутствие положительной динамики (уменьшение или исчезновение образования по данным УЗИ, проводимого на 7—8-й день менструального цикла в течение 3 месяцев) является показанием к оперативному лечению — лапароскопии, энуклеации кисты.

Противовоспалительная терапия

С учетом возможности развития ФцКЯ на фоне воспалительного процесса рекомендована также противовоспалительная терапия:

Диклофенак внутрь 0,5—2 мг/кг/сут в 2 приема или в виде свечей в прямую кишку 50 мг 1 р/сут, 7 сут или

Вольтарен внутрь 0,5—2 мг/кг/сут в 2 приема или в виде свечей в прямую кишку 50 мг 1 р/сут, 7 сут или

Индометацин внутрь 1,5—2,5 мг/кг/сут в 3—4 приема, 7 сут (детям старше 12 лет) или
Нимесулид внутрь 50—100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Профилактика рецидивов кист

Для предотвращения повторного образования функциональных кист показано восстановление ритма менструаций с учетом нарушения гормонального статуса.

При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла назначают гестагены:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день м. ц., не менее 6 мес или

Прогестерон внутрь 100 мг 2—3 р/сут с 16-го по 25-й день м. ц., не менее 6 мес.

В случае гиперэстрогемии показано применение микродозированных КОК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м. ц., не менее 6 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м. ц., не менее 6 мес.

В последующем показана циклическая витаминотерапия в течение 3 месяцев:

Глутаминовая кислота внутрь по 0,25 г 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 1-ю фазу м. ц., 3 мес

+ **Аскорбиновая кислота** внутрь 0,5 г 2 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес

+ **Фолиевая кислота** внутрь 1 мг 3 р/сут, 10—15 сут в предполагаемую 2-ю фазу м. ц., 3 мес

+ **Витамин Е** внутрь 200—400 мг/сут непрерывно, 3 мес.

При выявлении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, провоцирующих рецидивы кист, проводят их лечение.

Оценка эффективности лечения

Лечение считается эффективным при нормализации менструального цикла и отсутствии развития ФцКЯ в течение 6 месяцев после окончания лечения (по данным динамического УЗИ на 6—7-й день менструального цикла 1 раз в 3 месяца).

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие назначения:

- наблюдение более 3 месяцев в отсутствие регресса образования по данным УЗИ;
- оперативное вмешательство при впервые обнаруженном в яичнике тонкостенном образовании диаметром менее 8 см у пациенток с нарушением менструального цикла.

Прогноз

При своевременно проведенных лечебных мероприятиях прогноз благоприятный.

Литература

1. Богданова Е.А., Кондриков Н.И., Киселева И.А., Волков Н.И., Мартыш Н.С. Диагностика и лечение опухолей яичников у девочек // *Гинекология*. 1999; 1, 3: 76—80.
2. Киселева И.А., Стрижакова М.А. Клинические аспекты опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек-подростков // *Вопросы современной педиатрии*. Приложение 11, 2003; 152.
3. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей.* — М.: Литтерра, 2009.
4. Уварова Е.В. *Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития.* — М.: Триада-Х, 2008: 79—95.

Глава 22. Генитальный эндометриоз у подростков

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин
Гозерелин
Лейпрорелин
Трипторелин

Гестагены

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Комбинированные ЛС

Ибупрофен/питофенон/
фенпивериния бромид

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/диеногест
■ Жанин

НПВС

Нимесулид

Седативные ЛС

Валерианы корневища с корнями
Пустырника трава

Ферментные препараты (системные энзимы)

Панкреатин/папаин/бромелаин/
трипсин/химотрипсин/амилаза/
липаза/рутозид

Эндометриоз — патологический процесс, характеризующийся доброкачественным разрастанием ткани, морфологически и функционально подобной слизистой оболочке тела матки (эндометрию), за пределами ее обычного расположения.

Эндометриоидная ткань состоит из эпителиально-го и стромального компонентов, однако анатомически и морфологически гетеротопии не всегда идентичны тканям эндометрия.

Несмотря на то, что часто эндометриоз проявляет макроскопические признаки опухоли, согласно решению ВОЗ, его принято классифицировать не как опухоль, а как опухолевидный процесс.

Эпидемиология

Эндометриоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста и встречается у 22–27% подростков в возрасте моложе 20 лет при дисменорее и хронических тазовых болях.

Классификация

В зависимости от локализации эндометриоидных гетеротопий различают:

- генитальный эндометриоз:
 - наружный (при расположении гетеротопий на яичниках, маточных трубах, связочном аппарате матки и труб, брюшине малого таза и т.д.);
 - внутренний (в толще маточных стенок и интрамуральных отделах маточных труб);
- экстрагенитальный эндометриоз (не связанный с органами репродуктивной системы).

При наружном генитальном эндометриозе тяжесть заболевания оценивают по балльной системе с учетом расположения гетеротопий, глубины поражения, распространенности процесса, наличия и характера спаек (**табл. 22.1**).

Согласно этой классификации выделяют **4 степени тяжести заболевания**:

- минимальная (I степень распространения) — 1–5 баллов;
- легкая (II степень распространения) — 6–15 баллов;

Таблица 22.1. Классификация стадий эндометриоза (1985)

| Локализация | Характеристика эндометриоза | | Размеры эндометриоидных гетеротопий | | |
|--|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|-----------------|---------------|
| | | | < 1 см | 1–3 см | > 3 см |
| Оценка в баллах | | | | | |
| Брюшина | Поверхностный | | 1 | 2 | 4 |
| | Глубокий | | 2 | 4 | 6 |
| Яичники | Правый | Поверхностный | 1 | 2 | 4 |
| | | Глубокий | 4 | 16 | 20 |
| | Левый | Поверхностный | 1 | 4 | 4 |
| | | Глубокий | 4 | 16 | 20 |
| Облитерация позадиматочного пространства | | | Частичная | Полная | |
| | | | 4 | 40 | |
| Спайки (объем поврежденной ткани) | | | < 1/3 запаяно | 1/3–2/3 запаяно | > 2/3 запаяно |
| Яичники | Правый | Нежные | 1 | 2 | 4 |
| | | Плотные | 4 | 8 | 16 |
| | Левый | Нежные | 1 | 2 | 4 |
| | | Плотные | 4 | 8 | 16 |
| Трубы | Правая | Нежные | 1 | 2 | 4 |
| | | Плотные | 4 ¹ | 8 ¹ | 16 |
| | Левая | Нежные | 1 | 2 | 4 |
| | | Плотные | 4 ¹ | 8 ¹ | 16 |

¹ Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы следует оценивать « > 16 ».

- умеренная (III степень распространения) — 16–40 баллов;
- тяжелая (IV степень распространения) — более 40 баллов.

Внутренний генитальный эндометриоз (аденомиоз) разграничивают на:

- узловой;
- диффузный:
 - I степень — прорастание слизистой оболочки на глубину одного поля зрения при малом увеличении микроскопа;
 - II степень — до середины толщи стенки матки;
 - III степень — в патологический процесс вовлечен весь мышечный слой.

У подростков наиболее часто встречаются **малые формы наружного генитального эндометриоза** (I, реже II степени распространения), являющиеся причиной стойкого болевого синдрома, и гораздо реже, чем у взрослых, можно наблюдать аденомиоз или эндометриоидные кисты яичников.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез эндометриоза, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению различных аспектов этого заболевания, до конца не ясны.

В настоящее время существует более 10 теорий возникновения эндометриоза, в т.ч.:

- теория эмбрионального происхождения;
- имплантационная теория;
- теория метапластического происхождения эндометриоза.

Однако ни одна из этих теорий не может полностью объяснить причины возникновения этого заболевания и многообразие локализаций очагов.

Определенная роль в возникновении эндометриоза отводится следующим факторам:

- конституционально-наследственному;

- изменениям иммунного статуса (нарушения Т-клеточного иммунитета, аутоиммунные реакции).

Несмотря на множество теорий возникновения эндометриоза, установлено, что ведущим звеном в патогенезе данного заболевания является нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Отмечено, что при малых формах эндометриоза в преовуляторном периоде уровень ЛГ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости снижен. В то же время у пациенток с эндометриозными кистами яичников наблюдается резкое повышение содержания фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на фоне повышенной базальной секреции ЛГ, а также увеличение концентрации эстрадиола и недостаточная функциональная активность желтого тела.

При эндометриозе нарушаются процессы фолликулогенеза, что ведет к формированию овоцитов с пониженной способностью к оплодотворению.

Клинические проявления и симптомы

Клинические проявления **наружного генитального эндометриоза** включают:

- дисменорею (основной симптом у подростков);
- хронические тазовые боли, имеющие циклический характер (появляются за 2–3 дня до предполагаемой менструации, плохо купируются обезболивающими и спазмолитическими ЛС, самостоятельно проходят к 4–5-му дню цикла);
- возможна диспареуния;
- возможно первичное бесплодие у сексуально активных пациенток.

Клинические проявления **внутреннего эндометриоза**:

- длительные и/или обильные менструации, приводящие к анемии;
- боли в нижних отделах живота накануне и в первые дни менструации;
- увеличение размеров матки, особенно выраженное во вторую фазу менструального цикла;

- межменструальные водянистые выделения из половых путей (редко).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Предположить наличие генитального эндометриоза у пациенток, не живущих половой жизнью, можно на основании клиничко-anamnestических данных и результатов бимануального ректоабдоминального исследования.

При подозрении на генитальный эндометриоз осмотр необходимо проводить как в первую фазу менструального цикла, так и накануне менструации.

В предменструальные дни при эндометриозе отмечаются отечность и болезненность тканей в области внутренних половых органов, напряжение и резкая болезненность (пронизывающая острая боль) крестцово-маточных связок, брюшины в области широких связок матки и позадиматочного пространства. Могут быть болезненны потягивания за шейку матки, матка малоподвижна, при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) размеры матки могут быть значительно увеличены. При исследовании в первую фазу менструального цикла (на 5–7-й день) данная симптоматика исчезает.

Основным методом диагностики **малых форм наружного генитального эндометриоза** является лапароскопия с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала.

Диагноз считается верифицированным при наличии в биопсийном препарате эндометриозного эпителия, или эндометриозных желез, или эндометриозной стромы. Для диагностики **внутреннего и ретроцервикального эндометриоза** (крайне редко встречается у подростков), **а также эндометриозных кист яичников**, кроме бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, используют:

- УЗИ органов малого таза;
- МРТ (особенно важна для дифференциальной диагностики аденомиоза и миомы матки, степени распростране-

ния ретроцервикального эндометриоза, диагностики нарушения архитектоники органов малого таза за счет возможного спаечного процесса, дифференциальной диагностики эндометриоидных кист яичников с другими опухолевидными образованиями органов малого таза и истинными опухолями яичников);

■ гистероскопию.

Характерные ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза:

- аномальные кистозные полости в миометрии диаметром 3–5 мм;
- увеличение размеров матки, особенно переднезаднего, при общей округлости формы;
- изменение размеров матки в зависимости от фазы менструального цикла (увеличение размеров матки во вторую фазу менструального цикла).

В случае **эндометриоза яичников** при **УЗИ** в их проекции выявляют гладкостенные кистозные полости с мелко- и среднedisперсной несмещаемой взвесью.

Гистероскопию проводят в первую фазу менструального цикла (7–9-й день), что иногда позволяет увидеть эндометриоидные ходы (симптом «пчелиных сот», когда на фоне бледно-розового оттенка слизистой оболочки полости матки визуализируются темно-красные точечные отверстия, из которых в некоторых случаях изливается кровь). К косвенным признакам диффузного аденомиоза по данным гистероскопии относятся расширение полости матки и изменение рельефа ее стенок: поверхность базального слоя эндометрия приобретает грубый складчатый характер с неровными контурами (феномен «волнообразования»).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз наружного генитального эндометриоза у подростков при доминирующем болевом синдроме необходимо проводить в первую очередь с хроническим воспалительным процессом в области придатков матки и дисменореей, обусловленной гиперпроstagландинемией.

☒ *См. главы «Воспалительные заболевания органов малого таза у девочек» и «Дисменорея у подростков».*

Хронический воспалительный процесс в придатках матки характеризуется:

- отсутствием связи возникновения боли с фазой менструального цикла;
- одинаковыми данными бимануального ректоабдоминального исследования у подростков, не живущих половой жизнью, независимо от фазы менструального цикла, в которую проводится исследование;
- отсутствием характерной резкой болезненности в местах типичного расположения эндометриоидных гетеротопий (крестцово-маточные, широкие связки матки, брюшина позадиматочного пространства).

Клинические рекомендации

Основные задачи лечения:

- устранение выраженного болевого синдрома (за счет временной полной/частичной блокады репродуктивной системы) и предотвращение развития на его фоне тяжелых неврологических нарушений;
- предотвращение распространения эндометриоза в смежные органы;
- сохранение репродуктивного потенциала у девушек.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению генитального эндометриоза:

- эндометриоидные кисты яичников — лапароскопия, энуклеация кисты с последующей эндокоагуляцией ее ложа или резекция яичников в пределах здоровых тканей при невозможности отсепарования капсулы от ткани яичников;
- наружный эндометриоз — лапароскопия, эндокоагуляция эндометриоидных гетеротопий с последующим промыванием брюшной полости и контрольной ревизией брюшины малого таза;
- ретроцервикальный эндометриоз — иссечение очага эндометриоза;
- наличие противопоказаний к проведению гормональной терапии.

Гормональная терапия

Ввиду необходимости сохранения репродуктивной функции основное значение в лечении эндометриоза у подростков, после эндоскопического вмешательства, принадлежит фармакотерапии. Применение гормонотерапии у подростков возможно только после морфологической верификации диагноза «эндометриоз».

У детей моложе 18 лет предпочтительно использование агонистов ГнРГ и КОК.

ЛС выбора:

Бусерелина ацетат, раствор 0,2%, для эндоназального применения – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 р/сут через равные промежутки времени с 1–2-го или 21–22-го дня м. ц., непрерывно

или

Бусерелин-депо лиофилизат для приготовления суспензии для в/м введения пролонгированного действия 3,75 мг с 1–2-го или 21–22-го дня м. ц., 1 раз в 28 сут, 3–6 мес

или

Гозерелин (золадекс) п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со 2-го дня м. ц., 3–6 мес

или

Трипторелин (диферелин) в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 1–2-го или 21–22-го дня м. ц., 3–6 мес

или

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 1–2-го или 21–22-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Люкрин 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 1–2-го или 21–22-го дня м. ц., 3–6 мес

или

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневными перерывами.

Альтернативные ЛС:

Дидрогестерон (дюфастон) внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., или с 5-го дня м. ц., непрерывно 6 мес.

На последнем месяце применения агониста ГнРГ пациенткам с ГЭ возможно назначение низкодозированных КОК с последующим применением этих ЛС до решения вопроса о деторождении:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг или 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневными перерывами **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг или 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневными перерывами **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го дня м. ц. по 21-дневной схеме с 7-дневными перерывами.

Терапия противовоспалительными и седативными ЛС

Дополнительно для купирования боли и предотвращения неврологических нарушений на фоне применения низкодозированных КПК назначают:

Ибупрофен/питофенон/фенпивериния бромид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации **или**

Нимесулид внутрь 1 табл. 3 р/сут за 4 дня до и в 1-й день менструации

+

Валерианы корневища с корнями, настойка, 15 капель 3 р/сут, 6 мес **или**
Пустьрника трава, настойка, внутрь 15 капель 3 р/сут, 6 мес.

Оценка эффективности лечения

Эффект лечения оценивается на основании степени достижения поставленных целей.

☑ См. «Клинические рекомендации» («Основные задачи лечения»).

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном (более 6 месяцев) применении агонистов ГнРГ возможно развитие синдрома гиперторможения яичников.

На фоне длительного приема КПК могут наблюдаться побочные эффекты, характерные для назначаемых ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение всей вышеописанной гормональной терапии у подростков возможно лишь после морфологической верификации диагноза генитального эндометриоза. Для назначения КОК (Этинилэстрадиол/диеногест) верификация не требуется. Это связано с его большей безопасностью в сравнении с группой аГнрг.

Прогноз

Благоприятный при своевременно назначенной терапии.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М., 2000.
2. Буянова С.Н., Сенчакова Т.Н., Бульчева Е.С. Тактика ведения больных с наружно-внутренним эндометриозом // Гинекология. 2001; 2: 58–60.
3. Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Эндометриоз // Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2002: 487–570.
4. Старцева Н.В. Эндометриоз у молодых женщин. Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: Сборник научных трудов IV Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии. 1–3 июня 2000. — М., 2000: 71–72.
5. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2009.
6. Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х, 2008: 79–95.

Глава 23. Вторичная аменорея

| | |
|--|-----|
| Маточная форма вторичной аменореи..... | 210 |
| Синдром резистентных яичников..... | 212 |
| Синдром истощения яичников..... | 215 |
| Аменорея на фоне потери массы тела..... | 218 |
| Опухоли гипофиза..... | 220 |
| Синдром «пустого» турецкого седла..... | 222 |
| Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)..... | 224 |

Аменорея — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.

Аменорея не самостоятельное заболевание, а симптом целого ряда гинекологических, экстрагенитальных и психических заболеваний, действия ЛС и неблагоприятных факторов окружающей среды.

Первичная аменорея — отсутствие менструаций и других признаков полового созревания до 14 лет или отсутствие менструации до 16 лет при наличии других признаков полового созревания.

Вторичная аменорея (ВА) — отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более после периода нормального или измененного менструального цикла.

Отсутствие менструаций перед менархе или сразу после него, во время беременности и лактации, после менопаузы — физиологические явления; в данной главе не рассматриваются.

Распространенность аменореи в популяции составляет 3,5%, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции — до 10%. Наиболее часто встречается ВА (до 75% случаев).

В зависимости от уровня поражения репродуктивной системы выделяют следующие **клинические формы ВА:**

- маточная форма;
- яичниковые формы:
 - синдром резистентных яичников;
 - синдром истощения яичников (СИЯ);
 - синдром поликистозных яичников (см. подглаву «Синдром поликистозных яичников» в главе «Бесплодие»);
- функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы:
 - синдром гиперпролактинемии (см. главу «Гиперпролактинемия»);
 - аменорея на фоне уменьшения МТ;
- органические поражения гипоталамо-гипофизарной области:
 - опухоли гипофиза;
 - синдром «пустого» турецкого седла;
 - послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана).

При всех формах ВА нарушения развития вторичных половых признаков нет.

Маточная форма вторичной аменореи

Указатель описаний ЛС

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Прогестерон

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Классификация

Состояния, сопровождающиеся маточной формой ВА:

- синдром Ашермана (внутриматочные синехии);
- туберкулезный эндометрит;
- синехии в цервикальном канале.

Этиология и патогенез

Причины развития маточной формы ВА:

- внутриматочные вмешательства (аборты, роды, операции);
- криминальные аборты;
- эндометрит неспецифической и туберкулезной этиологии.

Маточная форма ВА относится к **нормогонадотропным аменореям**, при которых циклическая гормональная функция яичников не нарушена.

Эта форма аменореи наиболее часто развивается вследствие полной или частичной облитерации полости матки спайками (синехиями).

Грубые фиброзно-склеротические процессы в эндометрии могут быть следствием туберкулезного эндометрита.

Клинические признаки и симптомы

Помимо отсутствия менструаций, пациентки могут предъявлять следующие жалобы циклического характера:

- боли в низу живота и в пояснице;
- нагрубание молочных желез.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимые методы обследования:

- сбор анамнеза (обращают на себя внимание сведения о неоднократных внутриматочных вмешательствах);
- определение уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ;

- гистерография;
- гистероскопия.

При подозрении на эндометрит:

- посев содержимого матки, полученного при аспирации или выскабливании, на специфические среды;
- исключение туберкулеза других органов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ВА и аномалиями развития половых органов.

Клинические рекомендации

Лечение во всех случаях хирургическое. Рекомендуется гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий.

После оперативного вмешательства на протяжении 2–3 месяцев проводят циклическую терапию эстроген-гестагенными ЛС:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут (в первые после операции сутки 2–4 мг/сут), 21–28 сут **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут (в первые после операции сутки 2–4 мг/сут), 21–28 сут

+

Дидрогестерон внутрь 20 мг 1 р/сут с 14-х по 28-е сут **или**

Прогестерон внутрь 100 мг 2 р/сут с 14-х по 28-е сут.

Иногда внутриматочное вмешательство, направленное на разрушение синехий, приходится проводить повторно.

Если причиной заболевания является туберкулезная инфекция, то наблюдение и лечение проводятся у фтизиогинеколога.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- восстановление менструального цикла;
- возможность беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты гормональных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.*

Ошибки и необоснованные назначения

Введение внутриматочных средств, которые сами могут способствовать образованию синехий, при маточной форме ВА нецелесообразно.

Прогноз

Зависит от степени поражения базального слоя эндометрия.

При восстановлении менструального цикла и наступлении беременности возможны следующие **осложнения**:

- самопроизвольные выкидыши;
 - преждевременные роды;
 - предлежание плаценты;
 - фетоплацентарная недостаточность;
 - кровотечение в послеродовом периоде.
- При полном поражении базального слоя эндометрия восстановление менструаций не происходит.

В подобных случаях беременность возможна с использованием суррогатной матери и яйцеклетки пациентки.

Синдром резистентных яичников

Указатель описаний ЛС

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол / левоноргестрел

Эстрадиол / медроксипрогестерон

Эстрадиол / ципротерон

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Синдром резистентных яичников (СРЯ) — комплекс патологических симптомов, возникающий у женщин моложе 36–37 лет и характеризующийся вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, наличием макро- и микроскопически неизмененных яичников и высоким уровнем гонадотропинов в крови.

Эпидемиология

СРЯ является причиной ВА в 2–10% случаев.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез СРЯ до настоящего времени точно неизвестны.

Эта форма ВА относится к гипергонадотропным аменореем.

Существуют следующие теории развития этого состояния:

- аутоиммунная теория (эта форма аменореи может наблюдаться при таких аутоиммунных заболеваниях, как болезнь Хашимото, миастения, гипопаратиреоидизм, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др. При гистологическом исследовании яичников пациенток с аутоиммунными заболеваниями может обнаруживаться лимфоцитарная инфильтрация в развивающихся фолликулах);
- аномалии молекул фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или мутации гена рецептора к ФСГ;
- существование ингибитора связывания ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы;
- влияние ятрогенных факторов: радиорентгенографии, цитотоксических ЛС, иммунодепрессантов.

Клинические признаки и симптомы

Первая менструация, как правило, наступает своевременно.

Аменорея появляется через 5–10 лет после менархе, однако у 84% пациенток отмечаются эпизодические менструации, редкие приливы жара.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии СРЯ:

- вторичная аменорея;
- эпизодические «приливы» и менструальноподобные выделения;
- высокие уровни ФСГ и ЛГ в сыворотке крови, нередко ЛГ > ФСГ;
- низкий уровень эстрогенов сыворотки крови;
- первая прогестероновая проба¹ чаще положительная, вторая и третья пробы — отрицательные;
- проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме² положительная;
- при УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены, определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы (лапароскопию с биопсией проводят при настоятельном желании женщины знать свой прогноз).

Дифференциальный диагноз

Для исключения аденомы гипофиза необходима рентгенография черепа и турецкого седла, компьютерная томография (КТ) или МРТ.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику СРЯ с СИЯ (табл. 23.1).

Клинические рекомендации

Для нормализации менструального цикла, а также профилактики метаболических нарушений до возраста 45–50 лет проводят комбинированную ЗГТ двух- и трехфазными эстроген-гестагенными средствами:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел
внутри 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

Таблица 23.1. Дифференциальная диагностика яичниковых форм вторичной аменореи

| Показатели | СРЯ | СИЯ |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Вегетососудистые нарушения | Отсутствуют или редкие | Выражены |
| Уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке крови | Повышены, ЛГ > ФСГ | Повышены, ФСГ > ЛГ |
| Прогестероновая проба | Положительная или отрицательная | Отрицательная |
| Проба с гонадотропинами | Отрицательная | Отрицательная |
| Размеры яичников (при УЗИ) | Нормальные или уменьшены | Резко уменьшены |
| Фолликулярный аппарат | Определяется | Не определяется |

¹ Прогестероновая проба:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение. Положительная проба позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на достаточное количество эстрогенов.

² Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут (до достижения толщины эндометрия по данным УЗИ 8–10 мм).

Затем добавить дидрогестерон:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС (позволяет исключить маточную форму аменореи и указывает на выраженный дефицит половых гормонов).

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг,
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможно нагрубание молочных желез, особенно в первые месяцы лечения.

Ошибки и необоснованные назначения

Длительная монотерапия эстрогенами женщинам с сохраненной маткой не показана, т.к. может привести к развитию гиперплазии и даже рака эндометрия.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

Прогноз

Беременность возможна лишь при экстракорпоральном оплодотворении с использованием донорской яйцеклетки.

Имеются единичные сообщения о беременности, возникшей при лечении эстрогенами или КПК.

Синдром истощения яичников

Указатель описаний ЛС

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

Эстрадиол/медروхспирогестерон

Эстрадиол/ципротерон

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Синдром истощения яичников (СИЯ) — комплекс патологических симптомов, обусловленных эстрогенной недостаточностью в результате преждевременного истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин моложе 36–37 лет, у которых в прошлом были нормальные менструальная и репродуктивная функции.

Эпидемиология

Частота СИЯ в популяции составляет менее 1%.

Этиология и патогенез

СИЯ относится к гипергонадотропным аменореям.

Этиология и патогенез этого заболевания изучены недостаточно.

Существует несколько теорий развития СИЯ:

- генетические аномалии, приводящие к гибели овоцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено;
- аутоиммунные нарушения (СИЯ может сочетаться с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреодит Хашимото, аплазия тимуса);
- вирусные инфекции, краснуха, гипо- и авитаминозы, воздействие радиации и химических агентов в антенатальном периоде и раннем детстве;
- дефекты структуры гонадотропинов.

В результате воздействия одного или нескольких из перечисленных факторов в фолликулярном аппарате яичников преждевременно развиваются дегенеративные изменения, приводящие к их «выключению» и, как следствие, эстрогендефицитному состоянию.

Клинические признаки и симптомы

Первым симптомом СИЯ является ВА в возрасте моложе 36–37 лет.

В дальнейшем появляются симптомы, характерные для климактерического периода.

■ См. главы «Климактерический период и менопауза», «Урогенитальные расстройства в климактери-

ческом периоде», «Остеопороз в постменопаузе».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии СИЯ:

- значительное повышение уровня гонадотропинов в сыворотке крови (особенно ФСГ);
- резкое снижение содержания эстрогенов в сыворотке крови;
- уменьшение размеров яичников и отсутствие в них фолликулов (по данным УЗИ).

Ценными для диагностики являются лапароскопия с биопсией яичников (выявляются небольшого размера морщинистые яичники, фолликулы отсутствуют).

Однако диагноз СИЯ можно с уверенностью поставить и без лапароскопии, на основании характерных клинических симптомов и указанных выше диагностических критериев.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с СРЯ (табл. 23.1).

Клинические рекомендации

Показано назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы и затем по показаниям. Предпочтение следует отдавать двух- и трехфазным эстроген-гестагенным ЛС в циклическом режиме:

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел *внутри* 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг,
1 р/сут, 11 сут

+

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/
медроксипрогестерон *внутри*
2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем
перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат *внутри* 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципро-
терон *внутри* 2 мг/1 мг
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв
7 сут.

Пациентки с СИЯ подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста 45–50 лет.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- улучшение самочувствия женщины;
- улучшение качества жизни;
- улучшение данных денситометрии и нормализации липидного спектра крови (если отмечались нарушения).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты применения ЛС для ЗГТ приведены в 1 разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно, т.к. фолликулярный аппарат яичников истощен.

Прогноз

У больных с СИЯ процесс необратим.

Прогноз в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный. Теоретически

беременность возможна при экстракорпоральном оплодотворении с использованием яйцеклетки донора.

Лечение позволяет предотвратить развитие остеопороза и преждевременное старение.

Учитывая наследственную предрасположенность к этому заболеванию, дочерям пациенток с СИЯ следует рекомендовать беременность и роды в молодом возрасте.

akusher-lib.ru

Аменорея на фоне потери массы тела

Указатель описаний ЛС

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоногестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

Эстрогены

Эстрадиола валерат

Этиология и патогенез

Аменорея на фоне потери МТ наступает при так называемой косметической диете.

Эта форма аменореи относится к **гипогонадотропным** функциональным гипоталамо-гипофизарным ВА. Известно, что жировая ткань — место синтеза и метаболизма половых гормонов. Быстрая потеря 10–15% жировой ткани может приводить к аменорее.

Возможно, в развитии аменореи при потере МТ играет роль повышение концентрации в сыворотке крови лептина — белкового вещества, образующегося в адипоцитах и регулирующего пищевое поведение.

Помимо диеты пациентки нередко используют диуретические и/или аноректические средства, очистительные клизмы, искусственно вызванную рвоту и большие физические нагрузки, которые также могут оказывать отрицательный потенцирующий эффект.

Клинические признаки и симптомы

Пациентки обычно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодания.

Как правило, это женщины с сильным волевым характером, отличной учебой и стремлением к лидерству.

На фоне продолжающейся потери МТ могут отмечаться гипотония, брадикардия, гипотермия, гипогликемия.

В случае вмешательства родственников нередко возникают конфликты в семье, агрессивность, бессонница, депрессия. В последующем может развиваться отвращение к пище, прием которой провоцирует рвоту.

При продолжающейся потере МТ и отрицательной динамике психического состояния может развиваться **нервная анорексия** — упорный, обусловленный психическим заболеванием отказ от приема пищи, сопровождающийся исхуданием и другими симптомами голодания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностические критерии аменореи на фоне потери МТ:

- данные анамнеза (совпадение появления аменореи с потерей МТ);
- данные физикального обследования (резкая худоба, сухая кожа, дряблые молочные железы);

- снижение уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови;
- уменьшение размеров матки по данным УЗИ.

Размеры яичников по данным УЗИ не изменены, фолликулярный аппарат сохранен.

Проба с прогестагенами может быть положительная или отрицательная в зависимости от длительности аменореи и степени гипоэстрогении.

Проба с эстрогенами-гестагенами — положительная.

Дифференциальный диагноз

При нервной анорексии необходимо проводить дифференциальную диагностику с шизофренией.

Клинические рекомендации

Рекомендуются полноценное питание (2000–2500 ккал/сут), витаминотерапия (особенно витаминами групп В, С, Е).

В отсутствие эффекта на фоне восстановления МТ и витаминотерапии показана **комбинированная циклическая ЗГТ** в течение 2–3 месяцев:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

или

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг,
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут,
10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,
затем перерыв 7 сут.

Для оценки возможного самостоятельного восстановления цикла терапия отменяется через 2–3 месяца.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ описаны в I разделе этой книги.*

Прогноз

Прогноз для восстановления регулярных менструальных циклов и генеративной функции благоприятный.

Опухоли гипофиза

Указатель описаний ЛС

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

Эстрогены

Эстрадиола валерат

Этиология и патогенез

Опухоли гипофиза, расположенные внутри турецкого седла (интраселлярные) и в области, прилежащей к турецкому седлу (параселлярные), могут приводить к гипофизарной недостаточности и, как следствие, к развитию ВА.

Клинические признаки и симптомы

Непостоянными клиническими проявлениями таких опухолей, помимо ВА, могут быть головные боли или офтальмологические симптомы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Наиболее информативным методом диагностики является МРТ с использованием контрастного вещества, которая в подавляющем большинстве случаев позволяет выявлять опухоль, судить о ее топографии и предполагать ее гистологические особенности.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими опухолями головного мозга, синдромом «пустого» турецкого седла.

Клинические рекомендации

Лечение должно осуществляться совместно нейрохирургом, эндокринологом и гинекологом.

Вопрос о необходимости хирургического лечения решает нейрохирург.

В последующем показана ЗГТ:

+ | *Эстрадиола валерат* внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

(после окончания курса)

+ | *Эстрадиола валерат/левоноргестрел* внутрь
2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

+ | *Эстрадиола валерат* внутрь 2 мг, 1 р/сут, 11 сут

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

По показаниям: ГКС и гормоны ЩЖ.

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Прогноз сложный.

Зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

Синдром «пустого» турецкого седла

Указатель описаний ЛС

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/левоноргестрел

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/ципротерон

Эстрогены

Эстрадиола валерат

Если гипофиз не заполняет турецкое седло, то в оставшееся пространство проникает выступ оболочек мозга, наполненный цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), и оно становится как бы продолжением субарахноидального пространства. Такое нарушение называют «пустым» турецким седлом.

Эпидемиология

При аутопсиях «пустое» турецкое седло выявляют в 5% случаев, из них в 85% — у женщин. Частота галактореи-аменореи при «пустом» турецком седле равна 4–16%.

Классификация

Выделяют **первичный** и **вторичный синдром «пустого» турецкого седла**.

Этиология и патогенез

Первичный синдром «пустого» турецкого седла обусловлен врожденным дефектом диафрагмы седла, открывающим доступ ЦСЖ в турецкое седло. Физиологические перепады давления ЦСЖ деформируют гипофиз и постепенно приводят к расширению турецкого седла. Внутрочерепная гипертензия повышает риск расширения турецкого седла. Первичный синдром «пустого» турецкого седла наиболее часто выявляют у женщин среднего возраста, страдающих ожирением.

Вторичный синдром «пустого» турецкого седла развивается вследствие сокращения размеров или разрушения увеличенного гипофиза. Причины возникновения вторичного «пустого» турецкого седла:

- частые беременности;
- патологические роды;
- арахноидиты, арахноидальные кисты;
- инфаркт гипофиза;
- некроз гранулем, гуммы гипофиза;
- некроз при кровоизлияниях в аденомы гипофиза.

При первичном синдроме «пустого» турецкого седла функция гипофиза, как правило, не нарушена. Изредка у пациенток с этим вариантом синдрома наблюдается гипофизарная недостаточность, причи-

на развития которой — сдавление ножки гипофиза, нарушающее транспорт либеринов из гипоталамуса в гипофиз.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина гетерогенна и зависит от поражения тех или иных тропных функций аденогипофиза.

Нарушение эндокринных функций наблюдается почти у 2/3 пациенток:

- ВА — гипогонадотропный гипогонадизм (70%);
- недостаточность соматотропного гормона (50%);
- несахарный диабет (11%);
- нарушение тиреотропной и адренокортикотропной функции (6%).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Поскольку возможно сочетание «пустого» седла и аденомы, необходима ежегодная МРТ головного мозга с контрастным веществом.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с опухолями гипофиза.

Клинические рекомендации

Лечение назначается в зависимости от характера эндокринных нарушений.

Пациентки нуждаются в наблюдении эндокринолога, нейрохирурга, гинеколога.

При гипогонадотропном гипогонадизме показана комбинированная цикличес-

кая низкодозированная ЗГТ половыми гормонами до возраста менопаузы:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг,
11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,
затем перерыв 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.*

Прогноз

Прогноз сложный, зависит от стабильности или прогрессирования процесса.

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)

Указатель описаний ЛС

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол / левоноргестрел

Эстрадиол / медроксипрогестерон

Эстрадиол / ципротерон

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Эпидемиология

Истинная частота этой патологии неизвестна, поскольку она может протекать в стертой форме, под «маской» гипофункции ЩЖ или даже вегетативно-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Частота клинически проявляющегося заболевания составляет 0,1%, но после массивных послеродовых или постабортных кровотечений достигает 40%.

Совершенствование акушерской помощи и борьбы с кровопотерей в родах снизило частоту синдрома Шихана, который в наше время является большой редкостью.

Этиология и патогенез

Синдром Шихана развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза вследствие тяжелого гестоза, кровотечений или бактериального шока при родах или аборте. Развивающийся в результате этого дефицит гонадотропных гормонов, ТТГ и АКТГ обуславливает характерную клиническую картину.

Клинические признаки и симптомы

Характерными признаками синдрома Шихана считают отсутствие нагрубания молочных желез после родов и алактанию.

Дефицит гонадотропных гормонов приводит к ВА или олигоменорее.

В случае дефицита ТТГ развивается вторичный гипотиреоз, а снижение выработки АКТГ приводит к вторичной недостаточности надпочечников с дефицитом глюкокортикоидов, что проявляется тошнотой, рвотой и ортостатической гипотонией. Отмечаются также гипогликемия и гипогликемический тип гликемической кривой при нагрузке глюкозой.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основополагающим моментом в диагностике синдрома Шихана является связь начала заболевания с кровоте-

чением или септическим шоком при родах или аборте.

При лабораторном исследовании выявляют разные степени снижения в сыворотке крови уровней ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина и тироксина.

При введении тропных гормонов соответственно повышается уровень периферических гормонов в крови.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с Аддисоновой болезнью, микседемой, нервной анорексией, опухолью гипофиза.

Клинические рекомендации

В зависимости от клинических проявлений назначается заместительная терапия соответствующими гормонами.

При аменорее или олигоменорее рекомендуется ЗГТ половыми гормонами:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг,
11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,
затем перерыв 7 сут.

Показано наблюдение эндокринологом и акушером-гинекологом.

Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- уменьшение выраженности клинических симптомов;
- восстановление менструального цикла.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ Побочные эффекты ЗГТ подробно описаны в I разделе этой книги.

Прогноз

Зависит от своевременности начала терапии.

Литература

1. Гинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. — М.: Литтерра, 2007.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Гинекологическая эндокринология. — М.: Медпресс, 2004.
3. Серов В.Н., Бурлев В.А., Колода Ю.А. и др. Гинекологические заболевания. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Литтерра, 2008.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: МИА, 2003.
5. Blumenfeld Z. // *Advances in Gynecol. Endocrinol.* / Ed. A.R. Genazzani, F. Petraglia, P.G. Artini. — The Parthenon Publishing Group, 2002: 151–167.
6. Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S., et al // *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1620–1626.
7. Fenichel P. // *Advances in Gynecol. Endocrinol.* / Ed. A.R. Genazzani, F. Petraglia, P.G. Artini. — The Parthenon Publishing Group, 2002: 143–148.

Глава 24. Гиперплазия эндометрия

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин

Гозерелин

Лейпрорелин

Трипторелин

Гестагены

Дезогестрел

■ Чарозетта 638

Гидроксипрогестерон**

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Левоноргестрел

Медроксипрогестерон

Мегестрол

Норэтистерон**

Прогестерон

Гормональная влагалитная

рилизинг-система

Этинилэстрадиол/этногестрел

■ НоваРинг 596

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/диеногест

■ Жанин

ЛС с антигонадотропным

действием

Гестринол

Даназол

Простая гиперплазия эндометрия 229

Простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия 229

Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки

и/или аденомиозом 229

Аденоматозная и атипическая гиперплазия эндометрия 229

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия, проявляющийся увеличением общего числа желез и различными изменениями фенотипических свойств клеток.

Эпидемиология

До настоящего времени нет популяционных данных о частоте ГЭ и представленности ее различных форм, поскольку ГЭ не внесена в систему государственной статистической отчетности и отсутствуют необходимые эпидемиологические исследования. Приводимые в литературе данные показывают лишь долю ГЭ, рассчитанную на число гистологических исследований различных образцов ткани эндометрия, которая составляет примерно 10%. Наиболее часто ГЭ выявляют у женщин в возрасте 45–55 лет.

Факторы, предрасполагающие к развитию ГЭ:

- раннее менархе;
- ановуляторное бесплодие (в т.ч. СПКЯ);
- ожирение;
- сахарный диабет 2-го типа;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- пери- и постменопауза;
- длительная терапия тамоксифеном;
- монотерапия эстрогенами.

Классификация

До настоящего времени нет оптимальной классификационной системы, обеспечивающей высокую точность диагностики ГЭ, из-за отсутствия объективных морфологических критериев для верификации различных форм ГЭ. В настоящее время признана классификация ВОЗ и Международного общества патологов (2003), основанная на структурных и цитологических изменениях эндометрия.

Выделяют следующие **формы**:

- гиперплазия без атипии:
 - простая;
 - сложная (аденоматозная);
- атипическая гиперплазия:
 - простая;
 - сложная (аденоматозная).

Этиология и патогенез

В развитии ГЭ важная роль принадлежит гиперэстрогении, причинами которой может быть как дефицит прогестерона, так и чрезмерный гонадный и внегонадный синтез эстрогенов, обусловленный изменениями активности ферментных систем. Рассматривается также роль возрастания экспрессии факторов роста, обладающих митогенным и ангиогенным влиянием, изменений рецепторного фенотипа эндометрия, повышения уровня цитокинов, простагландинов, дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза, в котором наиболее значимая роль отводится ингибированию запрограммированной гибели клеток эндометрия. В развитии ГЭ могут быть задействованы мутации гена подавления роста опухоли РТЕН и ряда онкогенов (к-*ras*, b-катенина и др.). Следует признать, что значение последовательности и комбинации указанных выше механизмов в развитии ГЭ еще точно не установлено.

Клинические признаки и симптомы

Основным клиническим симптомом ГЭ являются **маточные кровотечения**:

- у 60–70% пациенток отмечаются длительные кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности (менометроррагии), возникающие после задержек менструаций от 1 до 3 месяцев (олигоменорея);
- реже, преимущественно у женщин без метаболических нарушений, ГЭ может проявляться циклическими маточными кровотечениями, возникающими в

дни менструации и продолжающимися более 7 дней (меноррагии);

- в 5–10% случаев ГЭ диагностируется на фоне вторичной аменореи.

В редких случаях ГЭ клинически не проявляется кровотечениями и диагностируется при УЗИ органов малого таза. Характер нарушений менструального цикла не зависит от формы ГЭ. Для пациенток с ГЭ характерно ановуляторное бесплодие, наличие миомы матки и аденомиоз. У 60–70% пациенток с ГЭ имеется **ожирение** различной степени выраженности, сопровождающееся метаболическими нарушениями в виде **гиперинсулинемии** и **дислипидемии**.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимые методы исследования:

- тщательный анализ **данных анамнеза**, выяснение особенностей клинического течения заболевания и характера нарушений менструального цикла;
 - **определение в сыворотке крови уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ГСПГ, прогестерона** (особенно при подозрении на СПКЯ);
 - **трансвагинальное УЗИ** (на 5–7-й день менструального цикла, при кровотечении — независимо от дня цикла) позволяет оценить толщину и структуру эндометрия, состояние миометрия и яичников (толщина эндометрия более 7 мм, неоднородная его структура с экзогенными включениями позволяют сделать предположение о наличии ГЭ).
- Для уточнения характера внутриматочной патологии дополнительно может производиться:
- **соногистерография;**
 - **гистеросонография;**
 - **вакуум-аспирация эндометрия** с последующим морфологическим исследованием (допустима на амбулаторном этапе обследования при подозрении на патологию эндометрия);
 - **гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание с морфо-**

логическим исследованием соскобов эндометрия является «золотым стандартом» диагностики, позволяет верифицировать наличие ГЭ и ее форму:

- **простая ГЭ**: слизистая оболочка тела матки с многочисленными, неравномерно распределенными железами различной формы и величины (включая кистозно-расширенные), цитогенным характером стромы, застойным полнокровием, преимущественно в поверхностном слое эндометрия;
- **сложная (аденоматозная) ГЭ** характеризуется структурной перестройкой железистого компонента. Железы многочисленные, «ветвящиеся»; структурно-функциональные особенности эпителия (пролиферативного типа) маточных желез не отличаются от таковых при простой ГЭ; строма богата клеточными элементами, отмечается рассеянная инфильтрация лейкоцитами, на отдельных участках определяется отек, кровеносные сосуды местами закрыты фибриновыми тромбами;
- **простая атипическая ГЭ**: железистый эпителий 2-, 3-, 4-рядный, местами с папиллоподобными выростами; строма плотная за счет повышенного содержания коллагеновых волокон, с отеком, инфильтрацией лимфоцитами; кровеносные сосуды с явлениями стаза, атипические клетки железистого эпителия отсутствуют;
- **сложная атипическая ГЭ**: железы, преимущественно причудливого характера, располагаются близко друг к другу; железистый эпителий имеет признаки атипии, строма представлена узкими прослойками соединительной ткани, кровеносные сосуды чаще тонкостенные, отдельные — с фибриновыми тромбами;
- **лапароскопия с биопсией или дреллингом яичников** для выяснения их морфологического состояния (при рецидивирующей ГЭ);
- **маммография** (учитывая высокую частоту пролиферативных процессов в молочных железах).

Дифференциальный диагноз

Маточные кровотечения, обусловленные ГЭ, следует дифференцировать от маточных кровотечений, обусловленных другой внутриматочной патологией:

- полипами эндометрия;
- хроническим эндометритом;
- аденокарциномой эндометрия;
- подслизистой миомой матки;
- аденомиозом.

Клинические рекомендации

Предлагаемые в настоящее время подходы к терапии ГЭ включают:

- **фармакотерапию**, направленную на нормализацию состояния эндометрия и регуляцию ритма менструаций;
- **хирургическое лечение** (абляция эндометрия и гистерэктомия).

Метод лечения определяют после получения результатов гистологического исследования соскобов эндометрия и эндоцервикса, при этом учитываются:

- форма ГЭ;
- возраст пациентки;
- клинико-патогенетический вариант ГЭ:
 - наличие или отсутствие метаболических нарушений;
 - характер течения заболевания (числом рецидивов);
 - наличие пролиферативного процесса в миометрии (миомы и аденомиоза);
- сопутствующая экстрагенитальная патология.

Основное место в лечении ГЭ принадлежит **гормональной терапии**, оказывающей как местное воздействие на эндометрий, направленное на подавление пролиферации клеток слизистой оболочки матки, так и центральное действие, состоящее в ингибировании секреции гонадотропинов в гипофизе, приводящее к торможению стероидогенеза в яичниках.

При лечении ГЭ применяют ЛС следующих групп:

- гестагены;
- монофазные КПК;
- ЛС с антигонадотропным действием;
- агонисты ГнРГ.

Простая гиперплазия эндометрия

Для лечения простой гиперплазии эндометрия применяют гестагены или КПК (у женщин репродуктивного возраста):

Дидрогестерон¹ внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го дня м. ц. 14 сут, 6 мес или

Прогестерон (в микрогранулах) внутрь 200 мг 1 р/сут с 16-го дня м. ц. 14 сут, 6 мес или

Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут с 16-го дня м. ц. 10 сут, 6 мес или

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла, 6 мес или

Деzogестрел внутрь 75 мкг 1 р/сут с 1-го по 28-й день менструального цикла непрерывно.

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес.

Прогестерон внутрь 200–300 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес.

Этинилэстрадиол/этоногестрел — влагалищная рилизинг-система 15 мкг/120 мкг в сут с 1-го по 21-й день

Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом

У таких больных показано применение агонистов ГнРГ:

Бусерелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес или

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут, 6 мес или

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес или

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес или

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

Аденоматозная и атипическая гиперплазия эндометрия

Применяют гестагены в непрерывном режиме, агонисты ГнРГ, ЛС с антигонадотропным действием:

Внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) 20 мкг/сут, 6 мес

или

Деzogестрела 75 мкг внутрь, 6 мес непрерывно или

Мегестрола ацетат 80–160 мг/сут, 6 мес или

Медроксипрогестерона ацетат 150–500 мг 2 р/нед, 6 мес или

Гидроксипрогестерон в/м 250–500 мг 2 р/нед, 6 мес или

Бусерелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес или

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня м. ц., 6 мес или

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес или

Простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия

Основу лечения составляет терапия гестагенами и КПК:

Внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) 20 мкг/сут, до 5 лет или

Деzogестрел 75 мкг с 1-ого по 28-й день менструального цикла, 6 мес или

Дидрогестерон² внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес или

Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц., 6 мес или

¹ Аналог натурального прогестерона, полученный из растительного сырья, не блокирует овуляцию и не подавляет синтез собственного прогестерона
² Селективно связывается с рецепторами прогестерона в эндометрии, не вызывая нежелательных побочных системных эффектов

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут,
6 мес или

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз
в 28 сут, 6 мес или

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед, 6 мес
или

Даназол внутрь 400–600 мг 1 р/сут,
6 мес.

При положительном результате лечения после окончания основного курса терапии последующая тактика должна быть направлена либо на профилактику рецидивов заболевания путем применения ЛНГ-ВМС, КПК, гестагенов во 2-ю фазу цикла, либо на индукцию овуляции. Необходимы динамическое трансвагинальное УЗИ и ежегодная вакуум-аспирация эндометрия.

В отсутствие или при неполном морфологическом эффекте от терапии рекомендовано продолжение курса лечения еще на 6 месяцев с последующей гистероскопией и диагностическим выскабливанием.

Показания к гистерэктомии:

- неэффективность консервативной терапии при предраковых состояниях эндометрия;
- рецидивирование предраковых процессов эндометрия;
- противопоказания к гормональной терапии;
- аденоматозная или атипическая ГЭ в пери- и постменопаузе.

Дискуссионным является вопрос об альтернативном использовании абляции эндометрия, цель которой — разрушение функционального и базального слоев эндометрия.

Оценка эффективности лечения

Эффективность гормонотерапии оценивают по морфологическому состоянию эндометрия после проведенного курса фармакотерапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Гестринон, даназол и норэтистерон дают анаболический и незначительный андро-

генный эффект; их следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками вирилизации, метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет. На фоне непрерывного воздействия гестагенов (в т.ч. при использовании ЛНГ-ВМС) возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, функциональных кист в яичниках, в редких случаях — рост миоматозных узлов.

Агонисты ГнРГ вызывают выраженное снижение уровня эстрогенов, в связи с чем могут возникать:

- вазомоторные симптомы;
- психоэмоциональные нарушения, схожие с проявлениями климактерического синдрома;
- снижение минеральной плотности костной ткани при лечении более 6 месяцев. Для купирования указанных нарушений дополнительно можно назначать ЗГТ, не снижающую основной эффект ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

- Высокий процент несопадений гистологических диагнозов — из-за отсутствия количественных критериев изменения архитектоники эндометрия и ядерной атипии. Уменьшение диагностических ошибок возможно путем исследования одних и тех же образцов ткани эндометрия несколькими морфологами.
- Ошибочной является тактика выскабливания гиперплазированного эндометрия без последующей гормонотерапии.
- Часто назначаются неадекватные дозы, режимы и длительность гормонотерапии.
- Не производится морфологический контроль состояния эндометрия после окончания лечения.
- Не проводится терапия, направленная на профилактику рецидивов ГЭ.

Прогноз

ГЭ является одной из основных причин эндокринного бесплодия у женщин.

Атипическая гиперплазия относится к предраковым состояниям эндометрия.

Риск развития рака эндометрия:

- при простой ГЭ — 1–3%;
- при аденоматозной ГЭ — 3–10%;
- при простой атипической ГЭ — 10–20%;
- при сложной атипической ГЭ — 22–57% (по некоторым данным — до 80%).

Литература

1. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // *Акушерство и гинекология*. 2009; 11–16.
2. Bergeron C., Nogales F.F., Masseroli M. et al. A multicentric, European study testing the reproductibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens // *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1102–1108.
3. Hurteau J.A, Rimel B.J., Hakim A., Collins Y. Malignancy p. 833–848 // *The Endometrium — molecular, cellular and clinical perspectives* ed. by Aplin J.D. et al., — UK: Informa Healthcare, 2008.
4. Jadoul P., Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or adenocarcinoma // *Fertil. Steril.* 2003; 80: 1315–1323.
5. Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H. et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome // *Cancer. Lett.* 2001; 167: 39–48.
6. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A Long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients // *Cancer.* 1985; 56: 403–412.
7. Mazur M., Kurman R.J. Endometrial hyperplasia and epithelial cytoplasmic change. In: *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. — New York: Springer Verlag, 1996; 160–183.
8. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al. Uterine corpus // *Histological typing of female genital tract tumors*. — New York: Springer Verlag, 1994; p. 13.
9. Widra E.A., Dunton C.J., McHugh M. Endometrial Hyperplasia and the risk of carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1995; 5: 233–235.

Глава 25. Гиперпролактинемия

Указатель описаний ЛС

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин

Каберголин

Хинаголид

Растительные ЛС

Прутьяка обыкновенного плодов

экстракт

■ Циклодинон 631

Пролактин — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий процессы лактации и влияющий на репродуктивную функцию женщины.

Гиперпролактинемия (ГП) — повышение уровня пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии (синдром галактореи-аменореи) — сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла и галактореей.

Макропролактинемия (МП) — состояние, характеризующееся преобладанием макропролактина (более 60% от общего пролактина) и отсутствием клинических симптомов ГП или их слабым проявлением на фоне высокого уровня общего пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови.

Эпидемиология

Распространенность ГП составляет 17 случаев на 1000 населения. ГП выявляют у 15–30% женщин с вторичной аменореей/олигоменореей, приблизительно в 30–70% случаев галактореи/бесплодия. В клиниках планирования семьи ГП выявляют в 5% случаев.

Распространенность МП, по данным различных авторов, в общей популяции составляет 0,1–0,2%, среди пациентов с ГП — 15–30% и выше у женщин.

Классификация

В зависимости от причин, приведших к ГП, выделяют:

- физиологическую ГП;
- патологическую ГП;
- ГП, вызванную приемом ЛС.

Этиология и патогенез

К физиологической ГП приводят:

- физические упражнения;
- медицинские манипуляции (венопункция и др.);
- сон;
- гипогликемия;
- психологический стресс;
- беременность;
- кормление грудью (акт сосания);

- раздражение соска молочной железы;
- половой акт;
- прием белковой пищи.

Причинами **патологической ГП** являются:

- **заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса:**
 - опухоли (глиома, менингиома, краниофарингиома и пр.);
 - инфекции (менингит, энцефалит и др.);
 - гранулематозные и инфильтративные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез и пр.);
 - травмы (разрыв ножки гипофиза, кровоизлияние в гипоталамус, блокада портальных сосудов ножки гипофиза, нейрохирургические вмешательства, лучевые воздействия);
 - **поражение гипофиза:**
 - пролактинома (микро-, макроаденома);
 - смешанная соматотропно-пролактинсекретирующая аденома;
 - другие аденомы гипофиза (соматотропинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома, гормонально неактивная аденома);
 - синдром «пустого» турецкого седла;
 - краниофарингиома;
 - интраселлярная герминома, киста гипофиза, менингиома, киста кармана Ратке;
 - **другие заболевания:**
 - первичный гипотиреоз;
 - недостаточность надпочечников;
 - синдром поликистозных яичников;
 - эктопическая продукция гормонов (апудомами, лимфоцитами, эндометрием);
 - опухоли, продуцирующие эстрогены;
 - врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - цирроз печени;
 - опоясывающий герпес.
- ЛС, приводящие к ГП:
- амфетамины;
 - антагонисты кальция;
 - блокаторы гистаминовых (H_2 -) рецепторов;

- галлюциногены;
- метилдопа;
- нейролептики групп фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, бензамидов;
- противорвотные средства;
- резерпин;
- опиаты, кокаин;
- трициклические антидепрессанты;
- эстрогены.

Основные патогенетические механизмы развития **патологической ГП**:

- повышенная секреция пролактина гормонпродуцирующими опухолями гипофиза;
- нарушение дофаминергического ингибирующего контроля секреции пролактина гипоталамусом;
- стимуляция секреции пролактина ТТГ, ГнРГ, ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином и др.

Непрерывная стимуляция секреции пролактина сначала приводит к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом (пролактином) гипофиза.

Возможные механизмы развития нарушений репродуктивной функции при синдроме ГП:

- ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ;
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- угнетение стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее частыми симптомами **патологической ГП** и причиной обращения пациенток к гинекологам являются нарушения менструального цикла и репродуктивной функции:

- олиго- или аменорея наблюдается у 80% больных;
- бесплодие — у 70% больных;
- галакторея — у 78% больных.

При сохраненном менструальном цикле, как правило, выявляют ановуляцию или недостаточность лютеиновой фазы.

Выраженность галактореи при ГП может варьировать от обильного спонтанного выделения молока до появления единичных капель при сильном надавливании на молочные железы. В последнем случае пациентки сами, как правило, не отмечают галакторею.

Могут быть выявлены и другие **изменения молочных желез**:

- макромastia;
- масталгия;
- инволютивные изменения и доброкачественные заболевания молочных желез.

Другие симптомы ГП:

- снижение либидо;
- снижение минеральной плотности костной ткани (до 25% случаев);
- ожирение различной степени выраженности (преимущественно центрального типа, выявляется у 50–60% пациенток с ГП; при этом избыточная масса тела определяется в 1,5–2 раза чаще у пациенток с пролактиномами по сравнению с теми, у кого заболевание неопухольевой природы);
- себорея волосистой части головы;
- угри;
- «грязные» локти и шея вследствие гиперкератоза и гиперпигментации;
- перламутровые стрии на бедрах, груди и животе;
- депрессивные состояния, повышенная тревожность, раздражительность, враждебность;
- повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца, головные боли.

Макропролактинемия:

- клинические проявления ГП и образования в гипоталамо-гипофизарной области гораздо реже встречаются у пациенток с МП;
- в случае выраженной ГП с преобладанием макроПРЛ, абсолютное содержание моноПРЛ может также значительно превышать норму, что будет способствовать развитию типичной симптоматики ГП.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом диагностики ГП служит определение уровня пролактина в сыворотке крови.

К настоящему времени обнаружено несколько изоформ ПРЛ с различной молекулярной массой, величина которой коррелирует с выраженностью их биологического воздействия. Мономерный ПРЛ (моноПРЛ) с молекулярной массой 23 кД является одной из наиболее распространенных изоформ гормона, составляет примерно 50–90% от его общего количества, обладает высокой биологической активностью. Высокомолекулярные биологически неактивные формы ПРЛ с более высокой молекулярной массой (> 50 кД): big-пролактин (5–25% от общего количества гормона) и big-big-пролактин, или макропролактин (макроПРЛ), обычно связанный с иммуноглобулином G (9–31% общего пула ПРЛ). Высокомолекулярные формы ПРЛ обладают низким сродством к рецепторам, чем объясняется отсутствие клинических проявлений при ГП с повышением их уровня.

Содержание пролактина в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 20 нг/мл, или 500 мЕд/л. Для установления патологической ГП требуется проведение не менее двух определений уровня пролактина в сыворотке крови с интервалом в 1 неделю. При незначительном превышении показателей (50 нг/мл и менее) рекомендуется проведение 3–5 исследований.

Исследование для выявления феномена МП показано при умеренном повышении уровня ПРЛ в сыворотке крови (600–1500 мЕд/л), отсутствии клинической симптоматики и неэффективности консервативной терапии.

Дополнительные методы исследования:

- определение уровня ТТГ в сыворотке крови (при содержании пролактина в сыворотке крови 25–80 нг/мл);
- определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрогенов, дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови;

- рентгенография черепа (обращают внимание на признаки повышения внутричерепного давления) — гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевые вдавления, усиление сосудистого рисунка и состояние турецкого седла. Интактное турецкое седло может наблюдаться у пациенток с идиопатической ГП или микроаденомой до 2–3 мм в диаметре;
- компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга в настоящее время является наиболее информативным методом, позволяющим оценить состояние гипоталамо-гипофизарной области;
- консультация с офтальмологом для уточнения остроты зрения и цветовых полей зрения (сужение — специфический признак аденомы гипофиза), оценка состояния глазного дна;
- фармакодинамические пробы с использованием ЛС, изменяющих секрецию пролактина (показаны в отсутствие возможности выполнения МРТ):
 - проба с тиролиберином: тиролиберин в/в утром натощак 200–500 мкг. Уровень пролактина в сыворотке крови определяют до инъекции и через 15, 20, 60 и 120 мин после инъекции. У здоровых людей максимальное повышение уровня пролактина в сыворотке крови выявляется на 15–30-й минуте и в 4–10 раз превышает исходную его концентрацию. При ГП неопухоловой природы уровень пролактина в сыворотке крови повышается не более чем в 4–10 раз. Суммарный прирост содержания пролактина по сравнению с исходным уровнем, как правило, выше, чем при ГП опухолевой природы. При ГП, обусловленной пролактиномой, уровень пролактина в сыворотке крови повышается менее чем в 4 раза или не повышается;
 - проба с метаклопрамидом: метаклопрамид в/в 10 мг (2 мл) с забором крови до инъекции и через 15, 30, 60 и 120 мин после инъекции или внутрь 20 мг с последующим забором крови каждые 30 мин в течение

4 ч. В норме максимальная секреция пролактина на фоне пробы превышает исходную в 10–15 раз.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими состояниями, являющимися наиболее частыми причинами ГП:

- пролактиномами (микро-, макроаденомы);
- синдромом «пустого» турецкого седла;
- первичным гипотиреозом;
- синдромом поликистозных яичников;
- врожденной дисфункцией коркового вещества надпочечников;
- ятрогенной ГП на фоне приема ЛС.

Клинические рекомендации

Показания к лечению патологической ГП:

- бесплодие;
- выраженная гипофункция яичников;
- пролактинсекретирующая аденома гипофиза с клиническими проявлениями.

Полагают, что макроПРЛ не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную систему, поэтому в большинстве случаев при выявлении МП не требуется назначения терапии.

В настоящее время существуют **3 основных метода терапии ГП:**

- фармакотерапия;
- хирургическое лечение;
- лучевая терапия.

Фармакотерапия занимает основное место в лечении патологической ГП. Схемы лечения подбирают индивидуально (после начала терапии ежемесячно определяют уровень пролактина в сыворотке крови, дозы ЛС повышают до нормализации уровня пролактина). Терапию продолжают в среднем 6 месяцев после стойкого снижения уровня пролактина. Считается, что этот срок достаточен для восстановления менструального цикла и генеративной функции.

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

Бромокриптин — наиболее распространенный агонист дофаминовых рецепторов, до настоящего времени остается «золотым стандартом» в лечении ГП, эффективно снижающим уровень пролактина, уменьшающим размеры пролактином, восстанавливающим репродуктивную функцию. **Хинаголид** является высокоэффективным ЛС, характеризующимся хорошей переносимостью и длительным действием.

ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи, с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут) или **Хинаголид** внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

Каберголин относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

В случаях легкой и у части больных со среднетяжелой патологией возможно применение растительных препаратов:

Прутняка обыкновенного плодов экстракт 3,2–4,8 мг (по 40 капель или по 1 табл. 1 р/сут) утром в течение 3 мес (таблетки не следует разжевывать).

При ГП опухолевой природы:

Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению:

- микро- и макроаденомы, нечувствительные к терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптином более 20 мг/сут, карберголином более 3,5 мг, хинаголидом более 0,6 мг);
- непереносимость агонистов дофаминовых рецепторов;
- опухоли, прорастающие сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей;
- макроаденомы со значительным распространением за пределы турецкого седла и признаками сдавления перекреста зрительных нервов.

Лучевая терапия

Показания к лучевой терапии:

- неэффективность и непереносимость фармакотерапии;
- в качестве дополнительного воздействия у пациенток в том случае, если после операции у них осталась опухолевая ткань в большом объеме;
- противопоказания к оперативному лечению или отказ от него.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности фармакотерапии ГП:

- нормализация уровня пролактина в сыворотке крови;
- восстановление менструального цикла и овуляции;
- прекращение галактореи;
- сокращение размеров аденомы гипофиза.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты бромокриптина (обусловлены неселективностью его действия):

- сонливость;
- головная боль;
- головокружение;
- ортостатический коллапс;

- тошнота;
 - рвота;
 - боль в эпигастральной области.
- Побочные эффекты служат причиной отказа от лечения у 5–10% пациенток.

При применении больших доз (более 10 мг/сут) возможно развитие следующих побочных эффектов:

- галлюцинации;
- нарушение зрения;
- сухость во рту;
- судороги в икроножных мышцах.

Психотические реакции отмечаются у 1% пациенток.

Побочное действие применения каберголина:

- снижение АД;
- головокружение;
- тошнота;
- головная боль;
- бессонница;
- боли в животе.

При длительном применении могут наблюдаться:

- диспепсия;
- запоры;
- рвота;
- гастрит;
- слабость;
- болезненность молочных желез;
- приливы крови к лицу;
- депрессия;
- парестезии.

Обычно эти симптомы умеренно выражены, появляются в течение первых 2–х недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно.

В настоящее время данных об исходе беременности на фоне приема каберголина нет, поэтому целесообразна барьерная контрацепция в течение всего периода лечения и 1 месяца после отмены ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Противопоказания к применению агонистов дофаминовых рецепторов:

- выраженные нарушения функции печени;

- послеродовой психоз в анамнезе;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или алкалоидам спорыньи;
- беременность и лактация.

Ввиду отсутствия значимых различий в частоте восстановления овуляций и наступления беременности в зависимости от применяемого ЛС назначение **каберголина** в качестве основного ЛС для лечения бесплодия у пациенток с ГП нецелесообразно.

Прогноз

Нормализация уровня пролактина при лечении различными агонистами дофаминовых рецепторов достигается в 60–100% случаев, частота восстановления менструаций — в 70–100%, восстановления овуляций — в 52–80%, частота наступления беременности — до 80%, прекращение галактореи — в 78–100%, уменьшение размеров пролактином — в 48–83%, исчезновение опухоли — до 26% случаев.

Литература

1. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии. *Нейроэндокринология: Клинические очерки* / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999.
2. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. *Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей.* — М.: Pharmacia & Upjohn, 2001.
3. Осипова А.А. *Гиперпролактинемия и функции репродуктивной системы у женщин* // Консилиум-медикум. 2002; 10: 19–23.
4. Сметник В.П., Осипова А.А. *Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии карбегонином* // Пробл. репрод. 2000; 6: 30–36.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология.* — М.: МИА, 2003: 206–224.

Глава 26. Климактерический период и менопауза

Указатель описаний ЛС

Гестагены

Дезогестрел
■ Чарозетта 638

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Диеногест

Дроспиренон
Левоноргестрел
Медроксипрогестерон
Прогестерон

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон
■ Фемостон 615

Эстрадиол/диеногест
Эстрадиол/дроспиренон
■ Анжелик 530

Эстрадиол/левоноргестрел
Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/норэтистерон

Эстрадиол/ципротерон

ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

Тиболон
■ Ливиал 577

Растительные и гомеопатические ЛС

Цимицифуги корневища экстракт
■ Климадинон 569

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиола валерат
Эстриол

ЛС с эстрогеноподобным действием
Сигетин

■ Сагенил 608

Климактерический период (климакс, климактерий) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром (КС) — патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

Эпидемиология

Менопауза наступает в возрасте в среднем около 50 лет.

Ранней менопаузой называется прекращение менструации в 40—44 года. **Преждевременная менопауза** — прекращение менструации в 37—39 лет.

У 60—80% женщин в пери- или постменопаузе возникает КС.

Классификация

В климактерическом периоде выделяют следующие фазы:

- **менопаузальный переход или пременопауза** — период от появления первых менопаузальных симптомов до последней самостоятельной менструации;
- **менопауза** — последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дата устанавливается ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации);
- **постменопауза** начинается с менопаузы и заканчивается в 65—69 лет;
- **перименопауза** — период, объединяющий пременопаузу и 2 первых года после менопаузы.

Временные параметры фаз климактерического периода в некоторой степени условны и индивидуальны, однако они отражают морфофункциональные изменения в различных звеньях репродуктивной системы. Выделение этих фаз более важно для клинической практики.

Этиология и патогенез

В течение репродуктивного периода, длящегося 30—35 лет, организм женщины функционирует в услови-

ях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые оказывают воздействие на различные органы и ткани, участвуют в обменных процессах. Различают репродуктивные и нерепродуктивные органы-мишени для половых гормонов.

Репродуктивные органы-мишени:

- половой тракт;
- гипоталамус и гипофиз;
- молочные железы.

Нерепродуктивные органы-мишени:

- головной мозг;
- сердечно-сосудистая система;
- костно-мышечная система;
- мочеиспускательный канал и мочевого пузыря;
- кожа и волосы;
- толстая кишка;
- печень: метаболизм липидов, регуляция синтеза ГСПГ, конъюгация метаболитов.

Климактерический период характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников (в первые 2—3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма (прежде всего эстрогенная недостаточность) может сопровождаться изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейrogормонов, поражением органов-мишеней.

Клинические признаки и симптомы

В период менопаузального перехода (пременопаузе) менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуляторных до длительных задержек менструаций и/или меноррагий.

В перименопаузу еще возможны колебания уровней эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструальноподобными ощущениями (нагрубанием молочных желез, тяжестью внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами КС.

По характеру и времени появления климактерические расстройства делятся на:

- ранние;
- отсроченные (через 2—3 года после наступления менопаузы);
- поздние (более 5 лет менопаузы).

Ранние симптомы КС включают:

- вазомоторные:
 - приливы жара;
 - ознобы;
 - повышенная потливость;
 - головные боли;
 - артериальная гипо- или гипертония;
 - учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные:
 - раздражительность;
 - сонливость;
 - слабость;
 - беспокойство;
 - депрессия;
 - забывчивость;
 - невнимательность;
 - снижение либидо.

Через 2—3 года после наступления менопаузы могут возникать следующие симптомы:

- урогенитальные расстройства (см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»);
- поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

К поздним проявлениям КС относятся обменные нарушения:

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца);
- остеопороз в постменопаузе (см. главу «Остеопороз в постменопаузе»);
- болезнь Альцгеймера.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Постменопауза характеризуется следующими **гормональными изменениями**:

- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (менее 30 ЕД/л);
- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ < 1;

- индекс эстрадиол/эстрон < 1 ; возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень ГСПГ в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В, в сыворотке крови.

Диагноз КС может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний.

Необходимые методы обследования в амбулаторной практике:

- балльная оценка симптомов КС с помощью индекса Куппермана (табл. 26.1). Тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки. Далее суммируют баллы по всем показателям;
- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровня ЛГ, ПРЛ, ТТГ, ФСГ, тестостерона в крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, АлАТ, АсАТ, ЩФ, глюкоза, билирубин);
- липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, липопротеид (-а), индекс атерогенности);
- коагулограмма (требуется в том случае, когда в анамнезе есть указания на

- возможные генетические нарушения коагуляции);
- измерение АД и пульса;
- маммография;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит ширина М-эхо 4—5 мм);
- остеоденситометрия (не является обязательным методом обследования и назначается в случае подозрений на остеопению или остеопороз).

Дифференциальный диагноз

Климакс — физиологический период жизни женщины, поэтому дифференциальная диагностика не требуется.

Клинические рекомендации

Так как большинство заболеваний в климактерическом периоде возникают в результате дефицита половых гормонов, то патогенетически обосновано назначение ЗГТ, целью которой является замещение гормональной функции яичников у женщин, испытывающих дефицит поло-

Таблица 26.1. Менопаузальный индекс Куппермана

| Симптомы | Степень тяжести симптомов | | | |
|--|---------------------------|----------------|-------------------|---------|
| | Отсутствуют | Слабо выражены | Умеренно выражены | Тяжелые |
| Вазомоторные* | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Парестезии | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Бессонница | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Нервозность | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Меланхолия | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Головокружение | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Слабость (утомляемость) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Артралгия и миалгия | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Головная боль | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Учащенное сердцебиение | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Формикация (ощущение ползания мурашек) | 0 | 1 | 2 | 3 |

* Степень тяжести вазомоторных симптомов оценивается по числу «приливов» в сутки: менее 10 раз — легкое течение; от 10 до 25 раз — средняя степень тяжести; более 25 — тяжелое течение.

вых гормонов. Важно достичь таких уровней гормонов в крови, которые бы реально улучшили общее состояние, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не вызывали побочных эффектов.

Показания к применению ЗГТ в перименопаузе:

- ранняя и преждевременная менопауза (в возрасте 37—45 лет);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгенотерапия);
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея (более 1 года) в репродуктивном возрасте;
- ранние вазомоторные симптомы КС в пременопаузе;
- урогенитальные расстройства (УГР);
- наличие факторов риска развития остеопороза (см. главу «Остеопороз в постменопаузе»).

В постменопаузе ЗГТ назначают с **лечебной и профилактической целью**: с лечебной — для коррекции нейровегетативных, косметических, психологических расстройств, УГР; с профилактической — для предотвращения остеопороза.

Эффективность ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний отмечена лишь при раннем назначении ЗГТ — в пременопаузе. Основной принцип лечения — своевременное назначение ЗГТ, которое обозначается «окном терапевтических возможностей» (характеризуется началом лечения в случае естественной менопаузы не позднее 60 лет).

Основные принципы ЗГТ:

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положитель-

ном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;

- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основных режима ЗГТ**:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

С лечебной целью комбинированную ЗГТ назначают сроком до 5 лет¹. При более длительном применении в каждом конкретном случае должны соизмеряться эффективность (например, снижение риска перелома шейки бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы) этой терапии. При назначении ЗГТ врачу следует разъяснить пациентке, что при подобной терапии риск развития рака молочной железы у женщин не увеличивается в течение 7 лет. Монотерапия эстрогенами может назначаться в течение 6—7 и более лет².

Монотерапия эстрогенами и гестагенами

Монотерапия эстрогенами рекомендуетс^я женщинам с удаленной маткой:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно или

¹ В настоящий момент ограничений по срокам назначения ЗГТ нет, при условии ежегодной оценки пользы и риска врачом, а также обсуждения соотношения риск/польза с пациенткой.

² Данные проведенных в США исследований (WHI и «Изучение Здоровья Медсестер» (Nurses' Health Study)) свидетельствуют, что долгосрочное использование монотерапии эстрогенами в течение 7 и 15 лет соответственно не увеличивает риск развития рака молочных желез у женщин.

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут циклически (курс терапии
составляет 21 сут, перерывы между
курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрес-
кожно:

Эстрадиол, гель, нанести на кожу
живота или ягодиц 0,5–1 мг
1 р/сут, постоянно, или пластырь,
приклеить на кожу 0,05–0,1 мг
1 р/нед, постоянно.

**Показания к чрескожному введению
эстрогенов:**

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных) или на его фоне;
- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертония;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

Монотерапию гестагенами назначают в пременопаузе **женщинам с миомой матки и аденомиозом, при которых не требуется оперативное лечение, с дисфункциональными маточными кровотечениями:**

Дидрогестерон внутрь 10–20 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день или
с 11-го по 25-й день м. ц. **или**
Левоноргестрел, внутриматочная
система¹, ввести в полость матки,
однократно **или**

Дезогестрел внутрь 75 мкг 1 р/сут
28 дней непрерывно **или**

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день или
с 11-го по 25-й день м. ц. **или**

Прогестерон внутрь 100–200 мкг
1 р/сут с 5-го по 25-й день или
с 11-го по 25-й день м. ц. или во влагалище
100–200 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й
день или с 11-го по 25-й день м. ц..

При нерегулярных циклах гестагены можно назначать только с 11-го по 25-й день менструального цикла (для его регуляции); при регулярных подходят обе схемы применения ЛС.

Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген- гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

**Применение двухфазных эстроген-
гестагенных ЛС в циклическом режиме**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 9 сут

+
(после завершения курса)

**Эстрадиола валерат/левоноргес-
трел** внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут,
12 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг,
11 сут

+
(после завершения курса)

**Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон** внутрь 2 мг/10 мг
1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+
(после завершения курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон
внутри 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут,
затем перерыв 7 сут.

**Применение двухфазных эстроген-
гестагенных ЛС в непрерывном режиме**

Эстрадиол внутрь 2 мг (или 1 мг)
1 р/сут, 14 сут

¹ Внутриматочная система — Т-образный стер-
жень с контейнером, содержащим 52 мг левонор-
гестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт
полидиметилсилоксановой мембраной, которая
регулирует выделение левоноргестрела в полость
матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут.
(Примеч. ред.)

+
(после завершения курса)
| *Эстрадиол/дидрогестерон* *внутри*
| 2 мг/10 мг (или 1 мг/10 мг) 1 р/сут,
| 14 сут

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме

| *Эстрадиола валерат* *внутри* 2 мг
| 1 р/сут, 70 сут

+
(после завершения курса)
| *Эстрадиола валерат/*
| *медроксипрогестерон* *внутри*
| 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+
(после завершения курса)
| *Плацебо* 1 р/сут, 7 сут.

Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме

| *Эстрадиол* *внутри* 2 мг 1 р/сут, 12 сут

+
(после завершения курса)
| *Эстрадиол/норэтистерон* *внутри*
| 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

+
(после завершения курса)
| *Эстрадиол* *внутри* 1 мг 1 р/сут,
| 6 сут.

Комбинированная терапия монофазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

| *Эстрадиола 20 мкг /Дезогестрела*
| 150 мкг *внутри* в сутки с 1-го по
| 21-й день

| *Эстрадиола 30 мкг /Дезогестрела*
| 150 мкг *внутри* в сутки с 1-го по
| 21-й день

Влагалищная гормональная рилизинг-система

| *Эстрадиола 20 мкг /Этоногестрела*
| 150 мкг *внутри* в сутки с 1-го по
| 21-й день

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме

Показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, пере-

несшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников), не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

| *Эстрадиол/дидрогестерон* *внутри*
| 1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно
| *или*

| *Эстрадиола валерат/диеногест*
| *внутри* 2 мг 1 р/сут, постоянно
| *или*

| *Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон* *внутри* 2 мг/5 мг 1 р/сут,
| постоянно *или* 1 мг/2,5 мг 1 р/сут,
| постоянно *или*

| *Эстрадиол/дропириенон* *внутри*
| 1 мг/2 мг 1 р/сут постоянно
| *или*

| *Эстрадиол/норэтистерон* *внутри*
| 2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно.

Другие эстрогены

Тиболон обладает эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами.

| *Тиболон* *внутри* 2,5 мг 1 р/сут,
| постоянно в течение 3—5 и более
| лет.

Показания к применению ЛС с эстрогеноподобным действием в перименопаузе:

- ранняя и преждевременная менопауза (в возрасте 37-45 лет);
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгенотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы КС в перименопаузе;
- урогенитальные расстройства (УГР);
- наличие противопоказаний к применению ЗГТ
- нежелание пациентки по каким-либо причинам использовать ЗГТ

Схема терапии

| *Сагенил* *внутри* по 100 мг 1 р/сутки
| длительно

Оценка эффективности лечения ЛС с эстрогеноподобным действием

Об эффективности лечения ЛС с эстрогеноподобным действием свидетельствуют:

- уменьшение выраженности клинических проявлений КС;

Фитотерапия, терапия гомеопатическими ЛС

При наличии противопоказаний к ЗГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС.

Фитогормоны — вещества растительного происхождения, оказывающие терапевтический эффект благодаря изофлавиновой структуре. Они содержатся в таких растениях, как цимицифуга рацемоза, мельбродия, рапунтицин, красный клевер.

Однако, данные по эффективности и безопасности фитоэстрогенов немногочисленны и для окончательного выяснения этих вопросов необходимо проведение крупномасштабных исследований

Оценка эффективности лечения

Об эффективности ЗГТ свидетельствуют:

- уменьшение выраженности клинических проявлений КС;
- снижение риска развития переломов, обусловленных остеопорозом.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Другие побочные эффекты ЗГТ:

- нагрубание и болезненность молочных желез;
- кожно-аллергические реакции (на фоне использования пластыря);
- тошнота;
- тромбофлебит;
- головная боль, головокружение;
- холелитиаз;
- депрессия;

- кровотечения «прорыва» (на фоне непрерывного комбинированного режима);
- обильные и длительные менструальные кровотечения (на фоне циклического режима);
- увеличение массы тела;
- пигментация кожи;
- появление угрей.

Все указанные побочные эффекты встречаются крайне редко и, как правило, обусловлены назначением ЛС без учета индивидуальных особенностей женщин.

Ошибки и необоснованные назначения

Абсолютные противопоказания к назначению ЗГТ:

- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- тромбоз легочной артерии;
- нелеченные опухоли половых органов и молочных желез;
- менингиома.

Относительные противопоказания к назначению ЗГТ:

- миома матки;
- эндометриоз;
- мигрень¹;
- венозный тромбоз и тромбозомболия в анамнезе¹;
- семейная гипертриглицеридемия¹;
- желчнокаменная болезнь¹;
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы;
- рак молочной железы, яичников и шейки матки (в анамнезе).

Противопоказания к применению эстрогенов:

- рак молочной железы (в анамнезе);
- рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия;
- эстрогензависимые опухоли (в анамнезе).

¹ Предпочтительнее назначение форм для чрескожного или интравагинального введения эстрогенных, гестагенных или комбинированных эстроген-гестагенных ЛС.

Применение гестагенов противопоказано при менингиомах.

Прогноз

Суммарный положительный эффект ЗГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90—95% женщин;
- уменьшением выраженности депрессии;
- уменьшением выраженности симптомов УГР у 85% женщин;
- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедренной кости и позвонков на 34%, общей частоты переломов — на 24%;
- снижением частоты развития болезни Альцгеймера на 30—60%;
- снижением частоты развития рака толстой кишки на 37%.

Литература

1. *Руководство по климактерию* / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. — М.: МИА, 2001.
2. Henderson V.W. 4 European congress on menopause. M. Birkhauser, H. Rosebaum, editors. — Vienna: ESKA 1999; 47—54.
3. *Updated practical recommendation for HRT in peri- and postmenopause* // *Climacteric*; 2008; 11: 108—123.
4. *Update practical recommendation in postmenopause* // *Climacteric*; 2007. HYPERLINK «<http://www.imsociety.org/>»www.imsociety.org.
5. *Writing Group for the 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* 2002; 288: 321—333.



Тиболон

Тиболон — синтетический стероид, метаболиты которого обладают эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью. Тиболон обладает тканеселективным действием, которое означает, что он сочетает действие разных стероидов, работающих по-разному в разных органах и тканях. 3α -, 3β -гидроксиметаболиты связываются с рецепторами эстрогенов, а 4- Δ -изомер — преимущественно с андрогенными и гестагенными рецепторами [1].

Согласно Международной Анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных препаратов, рекомендованной ВОЗ в январе 2008 года, тиболон переведен из группы G03DC (Производные эстрена (Прогестагены)) в группу G03CX (Другие эстрогены). Препарат был зарегистрирован в 1988 году в Нидерландах, в России — в 1990 году.

Существуют 2 показания для приема тиболона (таблетка содержит 2,5 мг тиболона, назначается в непрерывном режиме) — лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов [2].

Ливиал® за счет уникального компонента тиболона по-разному действует в различных органах и тканях. Гидроксиметаболиты, связываясь с эстрогеновыми рецепторами, способствуют уменьшению выраженности вазомоторных и урогенитальных симптомов. На костную ткань тиболон действует так же, как эстроген. В эндометрии проявляется гестагенное действие 4- Δ -изомера. В центральной нервной системе тиболон действует как эстроген и андроген. В молочной железе действие тиболона отличается от действия традиционной комбинированной заместительной гор-

мональной терапии (ЗГТ), т.к. препарат воздействует на систему тканевых ферментов [3].

Ливиал® уменьшает выраженность проявления вазомоторных симптомов климактерия. Впервые Ливиал® начал применяться в 1988 году в Нидерландах. Сейчас Ливиал® успешно применяется более чем в 90 странах мира (в США препарат не зарегистрирован) как один из эффективных препаратов для купирования симптомов, свойственных климактерическому периоду, таких как приливы жара, потливость, головная боль, нервозность, бессонница [4–7]. Благоприятное действие, оказываемое Ливиалом® на климактерические симптомы и урогенитальную атрофию, обусловлено его селективным эстрогенным влиянием, а улучшение настроения и сексуального влечения определяется как избирательной андрогенной, так и эстрогенной активностью [3].

Самыми достоверными с точки зрения доказательной медицины являются рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования. И только данным таких исследований следует доверять практикующему врачу.

Одним из основных показаний для назначения ЗГТ является ее длительное благоприятное действие на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Этот процесс обуславливается участием многих факторов, конечным результатом которых является ингибирование резорбции костной ткани. Действие, оказываемое Ливиалом® на кость, связано с его влиянием на эстрогеновые рецепторы. Ливиал® ингибирует маркеры резорбции и предотвращает снижение МПКТ [6].

Тканеселективность действия Ливиала® в молочной железе объясняется тем, что тиболон, воздействуя на систе-

му тканевых ферментов, блокирует синтез собственного эстрадиола в молочных железах, а также не происходит стимуляции эстрогенных рецепторов в молочных железах [1, 3, 9].

Именно поэтому боли в молочных железах как один из побочных эффектов терапии значительно реже отмечаются в группе женщин, получающих Ливиал[®], чем в группе женщин, получающих традиционную ЗГТ. Вышеописанные механизмы ферментной регуляции обмена эстрогенов в молочной железе объясняют эффект тиболона — снижение маммографической плотности молочных желез во время приема препарата [9].

В 1987 году Genazzani A.R. и соавт. провели исследование по изучению влияния тиболона на сексуальную функцию у женщин в постменопаузе. Результаты исследования показали, что положительная динамика в виде нарастания уровня β -эндорфинов отмечалась уже в первый месяц лечения тиболоном. Таким образом, терапия Ливиалом[®] приводила к повышению уровня β -эндорфинов, что клинически проявлялось улучшением настроения, либидо и сексуальной активности женщин [10].

Физиологически в постменопаузе эндометрий должен находиться в состоянии атрофии. В эндометрии механизм действия Ливиала[®] отличен от действия традиционных препаратов ЗГТ. Принципиальное отличие заключается в том, что Ливиал[®] не содержит в своем составе синтетического аналога эстрадиола. При этом, благодаря уникальному механизму действия в эндометрии (как и в молочных железах) ферментной регуляции, не происходит стимуляции эстрогенных рецепторов. Более того, 4- Δ -изомер обладает прогестагенной активностью, которая обеспечивает защиту эндометрия от гиперплазии. Это закономерно приводит к тому, что на фоне приема Ливиала[®] у 90–95% женщин эндометрий находится в состоянии атрофии. Поэтому кровянистые выде-

ления из половых путей как побочный эффект наблюдаются значительно реже, чем при приеме эстроген-гестагенных препаратов [6, 11].

В результате исследований, проведенных в различных клиниках мира, показано, что женщины, принимающие Ливиал[®], значительно реже прекращают лечение из-за побочных реакций, по сравнению с эстроген-гестагенными препаратами. Жалобы на такие явления, как приливы, сухость во влагалище, болезненность молочных желез при приеме Ливиала[®] значительно снижаются на фоне проводимой терапии [4–7, 9].

Литература

1. Kloosterboer H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jan-Mar; 76(1–5): 231–8.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ливиал[®].
3. Сметник В.П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии. *Климактерий.* 2003, № 1.
4. Landgren M.B. et al. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG.* 2002 Oct; 109(10): 1109–14.
5. Landgren M.B. et al. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas.* 2005 Mar 14; 50(3): 222–30.
6. Hammar M. et al. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal complaints. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Aug; 105(8): 904–11.
7. Egarter C. et al. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics.* 1999; 64: 281–6.
8. Rymer J. et al. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on post-

- menopausal bone loss. *Osteoporos Int.* 2001; 12(6): 478-83.
9. Lundström E. et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 186(4): 717-22.
10. Genazzani A.R. et al. *Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. Maturitas,* 1987; Suppl 1: 35-48.
11. Сметник В.П. *Медицина климактерия.* 2006: 847.
Ru.09.HRT.38(23 11)

akusher-lib.ru



Эффективность Сагенита при климактерическом синдроме*

Сагенит — это препарат сигетина, выпускаемый отечественной компанией «Нижфарм».

Сигетин синтезирован в 1950 г., по структуре он сходен с синестролом, но отличается от него химическим строением. Сигетин — это калиевая соль дисульфолизо-3, 4-дифенилгексана. Отличие его от синестрола состоит в том, что два гидроксильных радикала ОН-группы заменены на сульфокалиевые группы (рис. 1).

В результате этого сигетин утратил часть свойств, присущих эстрогенам (периферическое пролиферативное действие на эндометрий и влагалище), но сохранил эстроген-подобное действие на гонадотропины и способность связывания с эстрогенными рецепторами.

В 70-е годы XX века сигетин применялся как в акушерстве, так и гинекологии. В 2002–2006 гг. проведена серия экспериментальных и двойных слепых плацебо-контролируемых исследований для обоснования применения и оценки его клинической эффективности.

Полученные результаты экспериментальных исследований явились обоснованием клинического применения Сагенита у женщин с симптомами климактерического синдрома (КС).

Безусловно, при КС довольно эффективной является заместительная гормональная терапия. Однако существуют противопоказания к ЗГТ, и требуется определенная осторожность при длительном ее применении ввиду возможной активации гиперпластических процессов в репродуктивных органах-мишенях, активации коагуляции крови, обострения хронических заболеваний печени и поджелудочной железы и пр.

Поэтому актуальным представляется использование препаратов, не оказывающих вышеперечисленные осложнения.

С целью оценки эффективности и безопасности было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование препарата Сагенит у больных с климактерическим синдромом.

Исследование проведено в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (В.П. Сметник), на кафедре акушерства и гинекологии Российского государственного медицинского университета (Ю.Э. Доброхотова) и в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург, М.А. Тарасова).

Всего рандомизировано в исследование 70 женщин с продолжительностью пос-

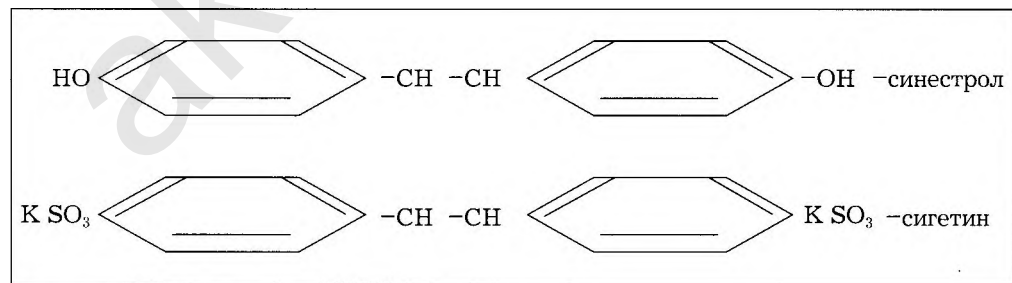


Рис. 1. Химическая структура синестрола и сигетина

*В.П. Сметник.

тменопаузы от 2 до 10 лет. 34 пациентки получали таблетки Сагенит в дозе 0,1 г 1 раз в день в течение 9 месяцев, 36 пациенток получали плацебо (1 табл./день 9 месяцев)

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата Сагенит в терапии климактерического синдрома позволили заключить следующее:

- в наибольшей степени препарат Сагенит влияет на выраженность психоэмоциональных и неврологических симптомов, в процессе 9-месячной терапии у пациенток основной группы уменьшилась выраженность сердцебиения, головных болей, лабильности настроения, возбудимости, «классических» симптомов климактерического синдрома — приливов и потливости, что свидетельствует о снижении активности адренергического тонуса гипоталамуса, центров терморегуляции и сосудистого тонуса;
- из метаболических симптомов значительно уменьшению подверглись мышечно-суставные боли;
- длительное применение препарата Сагенит способствует снижению уровня ФСТ;
- препарат Сагенит не влияет на периферические органы-мишени для половых гормонов (матка, эндометрий, яичники, влагалище), что подтверждается отсутствием изменения толщины и структуры эндометрия.

В ходе исследования препарат Сагенит продемонстрировал высокий профиль безопасности. В процессе терапии препаратом Сагенит не зарегистрировано негативного влияния препарата на показатели клинического анализа крови, печеночные ферменты, показатели белкового, липидного и углеводного обмена

и параметры свертывающей системы крови.

В процессе 9-месячной терапии препаратом Сагенит у пациенток основной группы не зарегистрировано патологических изменений при гистологическом исследовании аспирата из полости матки.

Таким образом, Сагенит имеет высокий профиль безопасности, хорошую переносимость, приемлемость и удобство применения.

Эффективность препарата Сагенит в терапии психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств позволяет предполагать наличие у препарата центрального механизма регуляции нервной деятельности. Также как и эстрогены, Сагенит устраняет нервно-психические и вегетативные расстройства, но преимуществом препарата является отсутствие эстроген-подобного пролиферативного действия на эндометрий.

Результаты проведенного клинического исследования позволяют рекомендовать Сагенит для лечения климактерического синдрома легкой и средней степени в течение длительного времени. Препарат Сагенит рекомендуется для купирования психоэмоциональных, нейровегетативных и метаболических расстройств в период климактерия, таких как сердцебиение, головные боли, лабильность настроения, депрессивные расстройства, повышенная возбудимость, приливы и потливость, а также для купирования мышечно-суставных болей климактерического генеза.

Так как препарат Сагенит не вызывает побочных эффектов, характерных для применения гормональных препаратов, таких как пролиферация эндометрия, нагрубание молочных желез. Он может быть хорошей альтернативой ЗГТ, особенно в тех случаях, когда назначение ЗГТ нежелательно.



Анжелик® — препарат для сохранения здоровья и красоты у женщин в постменопаузе

Менопауза является закономерным физиологическим состоянием, однако гормональные сдвиги, которые происходят в этот период, особенно резкое снижение уровня эстрогенов, вносят существенный вклад в изменение качества жизни и патогенез многих «возрастных» заболеваний у женщин. Поэтому после наступления естественной менопаузы в возрасте около 50 лет целью гормональной терапии является сохранение качества жизни, поддержание нормального функционирования эстроген-зависимых органов и тканей и сохранение здоровья на будущее.

Показано, что в постменопаузе низкая доза эстрогенов (1 мг 17β-эстрадиола) вполне достаточна и обеспечивает все необходимые эффекты: купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный профиль, препятствует потере костной массы и при этом не оказывает негативного влияния на метаболические процессы в организме и хорошо переносится^{1, 2}.

Помимо подбора минимальной эффективной дозы эстрогена большое внимание уделяется свойствам прогестагенного компонента гормональной терапии, который необходим для «защиты» эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов. Прогестаген должен быть не только максимально приближен к натуральному прогестерону (метаболически нейтрален), но и по возможности иметь дополнительные эффекты, корректирующие возрастные метаболические изменения³.

Клинические данные, полученные в последнее время при использовании новых прогестагенов, свидетельствуют о том, что положительные эффекты ЗГТ могут быть более весомыми, чем просто купирование менопаузальных проявлений.

Новый уникальный прогестаген Дроспиренон (ДРСП), по своей химической структуре является производным спиролактона и по фармакологическим и клиническим характеристикам наиболее близок к естественному прогестерону. Он обладает гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным (антиальдостероновым) эффектом: в отличие от других синтетических прогестинов блокирует рецепторы к альдостерону и нейтрализует его влияние^{4, 5}. Увеличение выведения натрия и воды на его фоне может предупреждать повышение АД, массы тела, появление отеков, болезненности молочных желез и других симптомов, связанных с задержкой жидкости при применении эстрогенов. Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона в 8 раз сильнее, чем у спиронолактона (верошпирона), поэтому для клинического эффекта достаточно 2 мг ДРСП (терапевтическая доза верошпирона — 25–100 мг/сут).

ДРСП не имеет эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной активности, а антиандрогенные свойства обеспечивают ему дополнительные, положительные метаболические и клинические эффекты⁶. Этот прогестаген метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови.

Применение комбинации 1 мг E2 и 2 мг ДРСП (Анжелик®) способствует снижению веса до 1, 5 кг уже в течение первого года терапии⁷. Эти изменения до недавнего времени связывали с потерей жидкости в результате игибирования задержки жидкости и натрия. В настоящее время можно полагать, что благодаря противодействию активации РААС путем конкурентного взаимодействия с альдостероном и глюкокор-

тикоидами на уровне МР в жировой ткани применение ЗГТ, включающей прогестаген с антиминералокортикоидными свойствами, может предоставлять дополнительные возможности для предупреждения развития ожирения наряду с другими компонентами МС⁸. Это подтверждается результатами недавно проведенного проспективного исследования с участием здоровых женщин в постменопаузе: назначение Анжелика® в течение двух лет способствовало статистически значимому снижению веса тела, ЦЖМ и соотношения ЦЖМ/ПЖМ по данным ДЭРА по сравнению с исходными данными⁹.

Поскольку, величина соотношения ЦЖМ/ПЖМ четко коррелирует с чувствительностью к инсулину и тенденцией к атерогенезу, по данным кальцификации магистральных сосудов¹⁰ можно предполагать благоприятное влияние Анжелика® на процессы атерогенеза у женщин в постменопаузе. Дроспиленон не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови (закономерное повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение концентрации ХС-ЛПНП), кроме того, на его фоне отмечается тенденция к снижению ТГ, в то время как большинство других синтетических прогестагенов не препятствуют повышению их уровня на фоне пероральных эстрогенов^{11,12}.

Важным показателем качества жизни женщины является ее самооценка, которая во многом зависит от того, насколько женщине удастся сохранить свою внешнюю привлекательность. Известно, что кожа является органом-мишенью для половых гормонов.

Уже в 1983 г. Brincat и соавт. продемонстрировали благоприятный эффект экзогенных половых гормонов на некоторые характеристики кожи.

Показано, что у женщин, применявших Анжелик, происходила нормализация корнео-себуметрических параметров кожи¹³.

Анжелик — низкодозированный препарат с уникальным прогестагеном является оптимальным средством для

ведения периода постменопаузы, обеспечивает высокое качество жизни и сохранение красоты и здоровья, представляет новые возможности для снижения риска сердечно-сосудистой патологии. По сути, препарат превосходит ожидаемые стандартные эффекты низкодозированной гормональной терапии и может рассматриваться отдельно от других препаратов, применяющихся с традиционной целью «замещения гормонов».

Литература

1. MacLennan A., Lester S., Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systemic review. *Climacteric* 2001; 4: 58–74.
2. Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al. *Nengl J Med* 2003; 348: 1839–54.
3. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk, and benefits. *Menopause* 2002; 9: 6–15.
4. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217: 255–261.
5. Rübиг A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 6(Suppl 3): 49–54.
6. Sitruk-Ware R., Husmann F., Thijssen J.H.H. et al. Role of progestin with partial antiandrogenic effects. *Climacteric* 2004; 7: 238–254.
7. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–727.
8. Carpio M., Zennaro M.-C., Fève B., Mammì C., Fabbri A., Rosano G. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11: 258–264.
9. Tanko L.B., Christiansen C. Effects of 17 β-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin

- and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Internal Med* 2005; 258: 544–553.
10. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P. et al. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in elderly women. *Eur Heart J* 2003; 24: 1531–7.
11. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–727.
12. Порывкина О.Н., Адашева Т.В., Задионченко В.С. и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата Анжелик у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе.
13. Корсунская И.М., Моргулис Ю.В., Потемкаев Н.Н. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы, РМЖ, 2008.

Глава 27. Меноррагии

Указатель описаний ЛС

Агонисты GnRH

Бусерелин

Гозерелин

Лейпрорелин

Трипторелин

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Дезогестрел

■ Чарозетта 638

Левоноргестрел

Медроксипрогестерон

Норэтистерон**

Прогестерон

Ингибиторы фибринолиза

Аминокапроновая кислота

Аминоэтилбензойная кислота

Транексамовая кислота

КГК

КОК (монофазные)

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/диеногест

■ Жанин

Этинилэстрадиол/ципротерон

Гормональная влагалищная рилизинг-система

Этинилэстрадиол/этногестрел

■ НоваРинг 592

ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон

Даназол

ЛС, оказывающие ангиопротективное действие

и улучшающие микроциркуляцию

Этамзилат

НПВС

Диклофенак

Мефенамовая кислота**

Напроксен

Флурбипрофен

Эстрогены

Эстрадиола валерат

Эстрогены конъюгированные

Меноррагии (гиперменорея) — регулярные, длительные (более 7 дней) и обильные (более 80 мл) маточные кровотечения. Трудности в объективизации величины менструальной кровопотери послужили основанием для формулировки нового определения меноррагий — как чрезмерной кровопотери, оказывающей негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и материальное качество жизни женщины (Guidelines National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007).

Эпидемиология

Эпидемиологические данные о частоте меноррагий в литературе не представлены, согласно результатам научных публикаций, данное нарушение наблюдается у 10–15% женщин. Ввиду слабой корреляции между истинной кровопотерей во время менструации и субъективным восприятием этой кровопотери 30–40% женщин, страдающих чрезмерной кровопотерей, расценивают ее как физиологическую. Наряду с этим у 35–60% женщин, предъявляющих жалобы на обильные менструации, по результатам лабораторной оценки количество теряемой крови не превышает нормативных значений (80 мл).

Классификация

Классификация меноррагий основывается на этиологическом принципе; выделяют:

- **органические меноррагии**, обусловленные заболеваниями органов репродуктивной системы — осложнения беременности, патология матки, яичников и маточных сосудов;
- **дисфункциональные меноррагии** (овуляторные и ановуляторные);
- **меноррагии, обусловленные экстрагенитальными заболеваниями** (нарушения в системе гемостаза — болезнь Виллебранда, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит протромбина и другие, лейкемия, гипотиреоз, цирроз печени, спленомегалия, сепсис);
- **ятрогенные меноррагии**, связанные с неблагоприятным влиянием гормональных и негормональных

ЛС (использование ВМС, психотропных препаратов, транквилизаторов, антикоагулянтов).

Этиология и патогенез

Причины органических меноррагий:

- полип эндометрия;
- гиперплазия эндометрия;
- хронический эндометрит;
- рак эндометрия;
- подслизистая миома матки;
- аденомиоз;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- злокачественные новообразования яичников;
- дисплазия маточных сосудов;
- артериовенозные шунты;
- самопроизвольный выкидыш ранних сроков;
- внематочная беременность;
- трофобластическая болезнь.

В отсутствие органических причин и системных заболеваний к меноррагиям может приводить:

- повышение экспрессии медиаторов воспаления и увеличение активности протеолитических ферментов в эндометрии;
- активация местного фибринолиза;
- нарушение ангиогенеза;
- дисбаланс простагландинов (уменьшение синтеза ПГ F_{2α} и тромбоксана, увеличение синтеза ПГ E₂, простаглицлина и его метаболита 6-keto F_{1X}), недостаточная вазоконстрикция;
- замедленная регенерация эндометрия.

Клинические признаки и симптомы

Меноррагии клинически проявляются обильными, длительными (более 7 дней) менструальными кровотечениями, часто ассоциированными со снижением уровня гемоглобина. Нередко они сочетаются с **альгодисменореей**, при которой менструации не только обильны, но и болезненны.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательные методы обследования при меноррагии:

- клинико-anamnestическое обследование (уточнение характера и интенсивности кровотечения);
- определение уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГ) в сыворотке крови (исключение осложненной беременности);
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты);
- биохимический анализ крови (определение сывороточного уровня железа, ферритина, билирубина, печеночных ферментов);
- развернутая коагулограмма;
- определение в сыворотке крови уровней гормонов (ТТГ, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, эстрадиол, прогестерон);
- трансвагинальное УЗИ (на 5–7-й день менструального цикла);
- обследование для выявления инфекций, передающихся половым путем.

Дополнительные методы обследования:

- объективизация интенсивности кровянистых выделений по балльной шкале пиктограмм менструальной кровопотери (пикториальное число более 100 баллов указывает на наличие меноррагии);
- определение в сыворотке крови маркеров СА-125, СА-19-9 (при опухолях яичников);
- ультразвуковая цветовая доплерография органов малого таза;
- гистеросальпингография;
- соногистерография;
- аспирационная биопсия эндометрия (при подозрении на патологию эндометрия);
- гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса (при внутриматочной патологии) с последующим морфологическим исследованием;
- МРТ органов малого таза;
- ангиография сосудов малого таза (при подозрении на патологию сосудов матки).

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между дисфункциональными меноррагиями и меноррагиями, являющимися симптомами различных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Приведенный выше комплекс клинико-лабораторных обследований (см. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования») позволяет исключить органические причины меноррагий.

Клинические рекомендации

Терапия меноррагии включает 2 этапа:

- 1-й этап — остановка маточного кровотечения;
- 2-й этап — лечение выявленной патологии (медикаментозное или хирургическое) с целью профилактики рецидивов кровотечения.

Выбор метода лечения на этих этапах зависит от причины, приведшей к меноррагии.

Методы остановки маточного кровотечения:

- симптоматическая гемостатическая терапия (негормональными ЛС или проведение гормонального гемостаза) — при дисфункциональных меноррагиях:
 - абляция эндометрия — при дисфункциональных меноррагиях и отсутствии эффекта от консервативного лечения;
- лечение основного заболевания (помимо консервативной гемостатической терапии) — при экстрагенитальной патологии:
 - гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки — при патологии эндометрия;
 - гистерорезектоскопия — при подслизистой миоме матки, полипе эндометрия;
 - оперативное лечение — часто при осложненной маточной и внематочной беременности;

— эмболизация или склерозирование маточных сосудов — при их аномалиях.

При дисфункциональных меноррагиях лечение начинают с симптоматической гемостатической терапии.

Применяют ЛС следующих групп:

- НПВС;
- ингибиторы фибринолиза;
- ЛС, оказывающие ангиопротективное действие и улучшающие микроциркуляцию.

Терапия НПВС

Применение НПВС путем ингибирования циклооксигеназы и биосинтеза ПГ способствует **снижению менструальной кровопотери на 20–30% и уменьшению выраженности альгодисменореи:**

Мефенамовая кислота внутрь 0,5 г 3 р/сут, до остановки кровотечения
или

Напроксен внутрь 0,275 г 4 р/сут, до остановки кровотечения
или

Ибупрофен внутрь 0,4г 3 р/сут, до остановки кровотечения
или

Флурбипрофен внутрь 50 мг 4 р/сут, до остановки кровотечения
или

Диклофенак внутрь 100 мг 3 р/сут, до остановки кровотечения.

Комбинация НПВС с прогестагенами и КОК повышает эффективность терапии меноррагий.

Терапия ингибиторами фибринолиза

Применение ингибиторов фибринолиза приводит к **уменьшению кровопотери на 45–60% и повышению уровня гемоглобина в крови:**

Транексамовая кислота внутрь или в/в 3–6 г/сут, до остановки кровотечения **или**

Эпсилон-аминокапроновая кислота в/в до 18 г/сут, до остановки кровотечения **или**

Парааминометилбензойная кислота внутрь 1,5–2 г/сут, до остановки кровотечения.

Терапия ЛС, оказывающими ангиопротективное действие и улучшающими микроциркуляцию

Этамзилат в/м, внутрь 1–2 г/сут, до остановки кровотечения.

Монотерапия малоэффективна (0–20%), в связи с этим целесообразно применять в комплексе с другими ЛС, оказывающими гемостатическое действие:

Гормональная терапия

В отсутствие эффекта от негормональной гемостатической терапии в течение 3-х дней с момента ее начала с целью остановки кровотечения проводят **гормональный гемостаз**:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 2 мг 1 р/сут, 14 сут **или**

Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 0,625 мг 1 р/сут **или** в/в 20–25 мг, затем внутрь по схеме, описанной выше, 14 сут

+

(после окончания курса)

*Дидрогестерон*¹ внутрь 10 мг 2 р/сут, 10–14 сут **или**

Прогестерон 100 мг 2 р/сут, 10–14 сут **или**

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг 1 р/сут, 10–14 сут

или

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 30 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 30 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения, затем

снижение дозы по 1/2 табл. в день до 30 мкг/2 мг 1 р/сут, 21 сут **или**

или

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг каждые 6 ч до остановки кровотечения, затем снижение дозы по 1/2 табл. в день до 10 мг 1 р/сут, 14–21 сут.

При выборе схемы лечения предпочтительнее отдадут КПК.

В отсутствие эффекта от монотерапии показано хирургическое лечение — гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия, абляция эндометрия или гистерэктомия.

Профилактика рецидива меноррагий

После остановки кровотечения при дисфункциональных меноррагиях с целью профилактики их рецидива можно применять КПК или гестагены.

Длительность терапии определяется ее эффективностью и заинтересованностью женщины в беременности и может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

Профилактическая терапия КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон внутрь 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц.

Гормональная влагалищная рилизинг система

Этинилэстрадиол/этоногестрел — влагалищная рилизинг система 15 мкг/120 мкг в сут с 1–21 день

Профилактическая терапия гестагенами:

*Дидрогестерон*² внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц. **или**

Прогестерон внутрь 200 мг/сут с 5-го по 25-й день м.ц. **или**

¹ Чистое гестагенное действие, отсутствие нежелательных системных эффектов.

² Является препаратом выбора, т.к. меноррагии часто сопровождаются болевым синдромом.

Медроксипрогестерон внутрь 10 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц.
или

Норэтистерон 5 мг 1 р/сут с 5-го по
25-й день м.ц.

В дни менструации можно проводить негормональную гемостатическую терапию по схемам, указанным выше. Длительность ее может варьировать от 3 до 12 месяцев и более.

При тяжелых меноррагиях эффективен непрерывный режим терапии, обеспечивающий снижение менструальной кровопотери на 75–100%:

внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом, локально
20 мкг/сут, до 5 лет.

Дезогестрел 75 мкг внутрь, с 1-го по
28-й день, 6 мес.

■ **ЛС с антигонадотропным действием:**

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед, 6 мес
или

Даназол внутрь 200 мг 1–2 р/сут,
6 мес **или**

— **агонисты GnRH:**

Бусерелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут,
6 мес **или**

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут, 6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес
или

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут,
6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 р/28 сут,
6 мес.

Оценка эффективности лечения

Эффективность гемостатической терапии оценивают по степени уменьшения кровопотери.

Осложнения и побочные эффекты лечения

На фоне приема **НПВС** могут возникать диспепсия, дискомфорт в эпигастрии, диарея.

Побочные эффекты **ингибиторов фибринолиза** зависят от дозы и включают:

- нарушения функции ЖКТ;
- головокружение;
- увеличение риска тромбообразования (редко при длительном использовании).

Ошибки и необоснованные назначения

- Проведение гормонального гемостаза при неисключенной внутриматочной патологии.
- Резкое снижение дозы гормональных ЛС после остановки кровотечения.
- Назначение монотерапии этамзилатом.

Прогноз

Меноррагии являются одной из ведущих причин возникновения железодефицитной анемии у женщин. Использование ингибиторов фибринолиза позволяет снизить величину менструальной кровопотери на 45–60%, НПВС — на 20–25%, этамзилата — менее чем на 10%; КПК — примерно на 50%. Прогноз при **органических меноррагиях** зависит от течения основного заболевания, клиническим проявлением которого они являются.

Литература

1. Anon. *The Initial Management of Menorrhagia. Evidence-based Clinical Guidelines № 1*, London: The Royal College of Obstetricians and Gynecologist, 2001; 98: 1185–1186.
2. Bonnar J., Sheppard B.L. *Treatment of menorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid* // *BMJ*. 1996; 313: 579–582.
3. Garside R., Britten N., Stein K. *The experience of heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-ethnography*

- of qualitative studies // *J. Advanced Nursing*. 2008; 63 (6): 550–562.
4. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding // *Maturitas*. 2003; 45: 1–14.
 5. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems // *Human Reprod. Update*. 2008; 14 (3): 197–208.
 6. Kadir R.A., Economides D.L. Menorrhagia and bleeding disorders / Ed. J. Bonnar, W. Dunlop // *Recent advances in obstetrics and gynaecology*. 2003; 22: 109–122.
 7. Lobo R.A. Abnormal uterine bleeding / Ed. V.I. Katz, G.M. Lentz, R.A. Lobo, D.M. Gershenson // *Comprehensive Gynecology*. 2007: 915–932.
 8. Samsioe G. Bleeding problems in middle aged women // *Maturitas*. 2002; 43 (1): 27–33.
 9. Stewart A., Gold L., Jordan R., Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel – releasing intra-uterine system in menorrhagia: a systematic review // *Br. J. Obstet Gynecol*. 2001; 108: 74–86.
 10. Xiao B., Wu S., Chong J. et al. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia // *Fertil. Steril*. 2003; 79 (4): 963–969.

Глава 28. Полип эндометрия

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин

Гозерелин

Лейпрорелин

Трипторелин

Другие синтетические антибактериальные ЛС

Метронидазол

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дезогестрел

Эстрадиол/норгестрел

Эстрадиол/этиногестрел

ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон

Даназол

Противомикробные ЛС

Клиндамицин

Эстрогены

Эстрадиола валерат

Полип эндометрия (ПЭ) — доброкачественное, узловой формы, возвышающееся над поверхностью эндометрия образование, состоящее из желез эндометрия и стромы. Последняя, как правило, содержит очаговые фиброзные изменения и толстостенные кровеносные сосуды.

ПЭ является одним из вариантов гиперпластических процессов в эндометрии.

Эпидемиология

Частота ПЭ варьирует и среди различных групп пациенток гинекологических стационаров составляет 0,5–35,7%.

Наиболее часто ПЭ встречается в репродуктивном возрасте и пременопаузе, реже — в пубертатном возрасте и постменопаузе.

Классификация

ПЭ могут быть **одиночными** и **множественными**.

В зависимости от соотношения стромального и железистого компонентов, пролиферативной активности эпителия различают:

- железистые ПЭ;
- железисто-фиброзные ПЭ;
- фиброзные ПЭ;
- аденоматозный ПЭ (АПЭ);
- полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия.

Железистые ПЭ отличаются преобладанием железистого компонента над стромальным. Железы располагаются беспорядочно, имеют различную форму и величину.

Железисто-фиброзные ПЭ могут являться как самостоятельной патологией, так и сочетаться с другими гинекологическими заболеваниями (миома матки, аденомиоз и др.). Характерная особенность гистологического строения полипов данного вида — преобладание стромального компонента над железистым. Они могут определяться на фоне эндометрия различного морфофункционального состояния: стадии секреции, пролиферации, гиперплазии и атрофии. Нередко в них отмечаются признаки нарушения кровообращения и/или воспаления.

В **фиброзных ПЭ** (встречаются редко) либо содержатся единичные железы, либо они отсутствуют, эпителий их не функционирующий.

Полипы с очаговым аденоматозом часто возникают на фоне гиперплазии эндометрия (ГЭ) и в основном наблюдаются у пациенток старше 40 лет. Нерезко выраженный очаговый аденоматоз в ПЭ характеризуется интенсивной пролиферацией части желез и их эпителия, а выраженный — еще и атипией.

Аденоматозные ПЭ (АПЭ) нерезко выраженной и выраженной формы представляют собой округлые образования размерами от 0,5 до 3 см, тускло-серого цвета, иногда с неровной поверхностью. Гистологически характеризуются обилием желез, при выраженной форме отмечается структурная перестройка их эпителия.

ПЭ, покрытые функциональным слоем (соответствует той фазе, в которой находится окружающий его эндометрий), встречаются только у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным менструальным циклом.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ПЭ сложны и, несмотря на представленные в литературе многочисленные теории, недостаточно изучены.

До недавнего времени доминировала концепция, ведущая роль в которой отводилась овариальной дисфункции, сопровождающейся абсолютной или относительной гиперэстрогенией и недостаточностью прогестерона. Однако убедительных подтверждений этой гипотезы при гормональных исследованиях получено не было.

Кроме того, обнаружение ПЭ на фоне секреторной трансформации эндометрия у женщин репродуктивного возраста или атрофического — у пациенток, находящихся в постменопаузе, также противоречат данной концепции.

Исследование рецепторного аппарата эндометрия при гиперпластических процессах и выявление особенностей в уровнях экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железистом эпителии и строме различных морфологических вариантах ПЭ, по представлению ряда авторов, свидетельствует о вовлечении в патофизиологические механизмы ПЭ нарушений

гормонорецепторных отношений.

Последние сведения по изучению тканевого генетического полиморфизма и обнаружение HNGIC-гена при ПЭ позволяют предположить возможное участие в генезе данной патологии и отдельных генов-кандидатов, кодирующих действие и иницирующих биосинтез стероидных гормонов.

До настоящего времени не потеряла своей актуальности воспалительная теория, подтверждением которой могут служить:

- при исследовании спектра возбудителей при ПЭ высокая степень инфицированности (93,9%) с преобладанием смешанной флоры;
- вне зависимости от морфологического типа ПЭ наличие гистологических признаков воспаления в виде лейкоцитарной, лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации, отека и фиброза стромы, четко коррелирующих с иммунологическими нарушениями;
- снижение числа рецидивов ПЭ (с 36,0 до 1,2%) после этиотропного, антибактериального, а в ряде случаев и противовирусного лечения, сопровождающегося полной элиминацией возбудителей.

По-видимому, эту теорию дополняют и полученные рядом исследователей данные о патологическом изменении сосудов базального слоя (утолщение и склерозирование их стенок вплоть до развития гиалиноза), приводящем к нарушению тканевого обмена, рецептивности эндометрия, вследствие травматических повреждений его при многочисленных абортах и диагностических выскабливаниях.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления ПЭ:

- маточные кровотечения (однократные или рецидивирующие):
 - меноррагии;
 - менометроррагии;
- боли в низу живота тянущего или схваткообразного характера (при больших размерах полипов);

- бели (при наличии некробиоза и дистрофических изменений в ПЭ);
- ухудшение общего самочувствия (при массивном кровотечении за счет развития постгеморрагической анемии).

В 12,8% случаев ПЭ клинически не проявляются и могут быть случайной находкой при профилактическом УЗИ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ПЭ представляет определенные трудности. Комплексное обследование пациенток должно включать как детальную оценку состояния репродуктивной системы, так и углубленное изучение анамнеза, выявление сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, наличие которых влияет на выбор тактики лечения. **Бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах** позволяет обнаружить ПЭ в случаях его крупных размеров, когда он выступает за пределы наружного зева шейки матки. **Кольпоскопия** в этих случаях дает возможность дифференцировать ПЭ от полипа канала шейки матки (последний покрыт эндоцервикальным эпителием, ножка определяется в наружном зеве шейки матки).

Рекомендуемые последовательные дополнительные методы диагностики ПЭ:

- трансвагинальное УЗИ;
- гистероскопия;
- гистеросальпингография;
- морфологическое исследование соскобов эндометрия.

Трансвагинальное УЗИ: ПЭ определяются как средней или повышенной эхогенности образования 0,3–3,5 см в диаметре, однородной структуры (в ряде случаев с множественными точечными анэхогенными включениями) (рис. 28.1).

Ультразвуковые признаки ПЭ:

- наличие в полости матки единичных или множественных образований (округлой или овальной формы);
- четкие границы между последними и окружающими тканями;
- деформация срединной линейной гиперэхогенной структуры (М-Эхо);

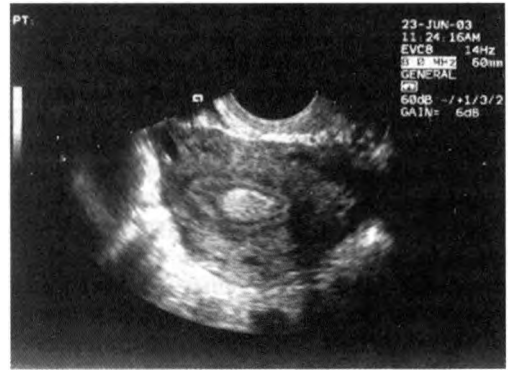


Рис. 28.1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (трансвагинальное продольное сканирование)

- расширение полости матки и заполнение ее жидкостью (чаще у пациенток в постменопаузе — серозометра).

Диагностическая точность данного метода (2D) при ПЭ достигает 91,4%.

Использование методики 3D- и 4D-трансвагинальной эхографии на этапе дооперационной диагностики ПЭ позволяет провести более детальную оценку полости матки, повысить точность дифференциальной диагностики до 96,8%.

Гистероскопия позволяет уточнить локализацию, детально изучить структуру, провести не только дифференциальную диагностику ПЭ, но и различного рода лечебные вмешательства, оценить эффективность фармакотерапии. Диагностическая точность этого метода достигает 100%.

ПЭ при гистероскопии выявляются как овальные, вытянутой формы образования на ножке с гладкой поверхностью, подвижные при изменении скорости вводимой в полость матки жидкости. Размеры их варьируют от 0,5 до 3 см (изредка встречаются крупные ПЭ длиной до 6–8 см). Чаще всего ПЭ располагаются в области дна и углов, реже — в верхних и средних отделах матки. Цвет их варьирует от бледно-розового до ярко-красного.

В отличие от ПЭ, подслизистые миоматозные узлы имеют овальную или округлую форму; они плотные, неподвижные,

с поверхностно расположенными расширенными кровеносными сосудами.

Гистеросальпингография в качестве самостоятельного метода диагностики ПЭ в настоящее время потеряла свою актуальность, т.к. диагностическая точность ее невысока, полное совпадение рентгенологических данных с результатами гистологического исследования не превышает 50%. Мелкие и свободно перемещающиеся в полости матки ПЭ часто не выявляются, а средние и крупные нередко ошибочно интерпретируются как подслизистые миоматозные узлы или ГЭ.

Морфологическое исследование соскобов эндометрия является решающим методом для постановки диагноза ПЭ, выбора тактики лечения и определения прогноза.

Затруднение гистологической верификации диагноза ПЭ возможно в следующих ситуациях:

- при дроблении полипов на мелкие фрагменты во время их удаления кюреткой;
- при ПЭ, покрытых функциональным слоем.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику ПЭ со следующими заболеваниями:

- полипами слизистой оболочки канала шейки матки;
- подслизистыми миоматозными узлами.

Клинические рекомендации

Хирургическое лечение

Удаление ПЭ, раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки (под гистероскопическим контролем) с последующим морфологическим исследованием полученного материала являются **обязательным этапом лечения**.

Наиболее эффективный метод оперативного лечения ПЭ — электрохирургическая гистерорезектоскопия, при которой глубокое срезание ножки полипа раз-

мером до 1 см осуществляют игольным электродом на границе базального слоя и миометрия. Резекцию более крупных ПЭ производят фрагментарно петлевидным электродом.

Рецидивы АПЭ на фоне атрофии эндометрия, как и впервые выявленные АПЭ и полипы с очаговым аденоматозом (особенно выраженной формы), при наличии ГЭ и/или другой гинекологической патологии являются показанием к хирургическому лечению — надвлагалищной ампутации или экстирпации матки (при наличии измененной шейки матки) у женщин в пременопаузе. Придатки матки чаще всего удаляют в связи с высокой частотой у таких пациенток гиперпластических процессов в яичниках.

АПЭ у женщин в постменопаузе служат абсолютным показанием к удалению матки с придатками.

Гормональная терапия

Тактика ведения больных после радикального удаления ПЭ определяется возрастом пациентки, строением полипа, функциональным состоянием эндометрия и яичников, сопутствующей гинекологической, экстрагенитальной патологией и наличием обменно-эндокринных нарушений.

В 10% случаев в репродуктивном возрасте ПЭ обнаруживается на фоне воспалительных изменений эндометрия (объективизация гистологических признаков которых возможна лишь при проведении биопсии эндометрия в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла). В этих ситуациях в послеоперационном периоде назначают ЗГТ. С этой целью используют ЛС, содержащие натуральные эстрогены и способствующие улучшению процессов регенерации эндометрия.

У женщин с регулярным менструальным циклом (уровень прогестерона на 21-й день 28-дневного менструального цикла более 30 нмоль/л) применяют «чистые» эстрогены:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
3 мес.

В случае недостаточности лютеиновой фазы назначают комбинированные эстроген-гестагенные ЛС:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут с 5-го по 15-й день м. ц.

+
(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел
внутри 2 мг/0,5 мг 1 р/сут с 16-го
по 25-й день м. ц., затем перерыв
7 сут, 3 мес.

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 30 мкг/150 мкг или 20 мкг/
150 мкг 1 р/сут с 1 дня менструаль-
ного цикла по 21–63 дневной схеме
с 7 дневным перерывом, 3 мес или

Этинилэстрадиол/этногестрел —
влагалищная рилизинг система 15 мкг/
120 мкг в сут с 1–21 день, 3 мес.

Пациенткам репродуктивного возраста, особенно в менопаузе с железистыми и железисто-фиброзными ПЭ на фоне ГЭ и других гинекологических заболеваний проводят лечение последних.

После удаления АПЭ пациенткам репродуктивного возраста показаны агонисты ГнРГ/ЛС с антигонадотропным действием:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую
ноздрю 3 р/сут со 2–4-го дня м. ц.,
3–6 мес **или**

Гестрифон внутрь 2,5 мг 2 р/нед не-
прерывно со 2–4-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную
стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут со
2–4-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Даназол внутрь 100–200 мг 1 р/сут
непрерывно со 2–4-го дня м. ц.,
3–6 мес **или**

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут
со 2–4-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз
в 28 сут со 2–4-го дня м. ц., 3–6 мес.

Антимикробная терапия

В связи с тем, что при ПЭ в микробиоценозе полости матки превалирует облигатно-анаэробная флора и, в частности, анаэробные кокки, как в монокультуре, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций всем **пациенткам после хирургического удаления ПЭ** показана антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя, обязательным компонентом которой является метронидазол, оказывающий,

помимо антибактериального, противопалатительное действие:

Метронидазол в/в капельно 100 мл
2 р/сут, 3 сут.

В сроки двух предполагаемых последующих менструаций также проводят курсы антибактериальной терапии преимущественно:

Клиндамицин в/м 300 мг 2 р/сут, 7 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения: отсутствие клинических проявлений и ультразвуковых признаков ПЭ при динамическом мониторинге; при АПЭ — в т.ч. и отсутствие гистологических признаков при контрольном раздельном диагностическом выскабливании под гистероскопическим контролем, произведенном через 1 месяц после прекращения гормональной терапии и восстановления самостоятельных менструаций.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ **Побочные эффекты лечения** подробно описаны в I разделе этой книги.

Ошибки и необоснованные назначения

Используемое до недавнего времени традиционное удаление ПЭ с помощью кюретки в настоящее время не может полностью удовлетворять клиницистов, т.к. в ряде случаев (при особенно крупных ПЭ на широком основании или небольших с локализацией в области устьев трубных углов) возникают технические трудности в их радикальном удалении.

Кроме того, в отсутствие гистероскопического контроля полное удаление ПЭ даже высококвалифицированными гинекологами достигает лишь 35%.

Гормональная терапия после удаления фиброзного, железисто-фиброзного полипа или полипа, покрытого функцио-

нальным слоем эндометрия, не показана женщинам с регулярным менструальным циклом, если гистологическое строение удаленного эндометрия полностью соответствует фазе менструального цикла.

Динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 6–12 месяцев в течение 2–3 лет) показано также пациенткам в постменопаузе без другой гинекологической патологии после удаления фиброзных и железисто-фиброзных полипов.

Прогноз

Вопрос о малигнизации ПЭ однозначно не решен.

Аденоматозные ПЭ и полипы с очаговым аденоматозом относятся к предраковым изменениям эндометрия.

Литература

- Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Роль гистероскопии и гистерорезектоскопии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 1998; 1: 63–69.
- Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство. — М.: Медицина, 1990: 453–456.
- Василевская Л.Г., Панкина Г.И., Шкоденко В.А. Клинико-морфологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия больных с миомой матки репродуктивного возраста // Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин: Тез. докл. Всесоюз. симпозиума. — Рига, 1985: 20–21.
- Газазян М.Г., Иванова Г.С. и др. Эндоскопическая диагностика и лечение бесплодия при внутриматочной патологии // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 1998; 1: 117.
- Гус А.И. Современные принципы ранней дифференцированной диагностики и мониторинга больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников, гиперпластическими процессами мио- и эндометрия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
- Железнов Б.И., Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Клиника, диагностика и лечение полипов эндометрия // Акуш. гин. 1988; 11: 73–77.
- Каптушева Л.М. Полипы эндометрия (диагностика, тактика ведения) // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 1998: 594–596.
- Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.
- Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбеков Э.Г. Патология. — М., 2002: 499.
- Перфильева Г.Н., Усальцева В.Е., Хамидуллина Г.Г. Доклиническая диагностика патологии эндо- и миометрия в постменопаузе // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 2000: 523.
- Петрова Е.Н. Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., 1964.
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каптушева Л.М. Значение гистероскопии для диагностики и лечения внутренней патологии у женщин периода постменопаузы // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 1998; 1: 70–71.
- Саркисов С.Э. Гистероскопическая эндодихирургия матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
- Сениашивили Ш.М. Клинико-морфологические особенности полипов эндометрия и их роль в развитии рака: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1981.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. — М.: Медицина, 1997.
- Табакман Ю.Ю., Васильева И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе // Акуш. и гин. 1987; 9: 53–57.
- Ткаченко Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению внутриматочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
- Хужокова И.Н. Диагностика и лечебная тактика при полипах эндометрия в постменопаузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
- Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.I., et al. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. — Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, 1994: 14.

Глава 29. Остеопороз в постменопаузе

Указатель описаний ЛС

Бисфосфонаты

Алендронат натрия
Золедроновая кислота
Ризендроновая кислота
Этидроновая кислота

Гестагены

Тиболон
■ Ливиал577

Препараты кальцитонина

Кальцитонин

Препараты кальция

Кальция карбонат

Препараты витамина D и D-витаминоподобные ЛС

Альфакальцидол
Кальцитриол
Колекальциферол

Регуляторы кальцево-фосфорного обмена

Оссейн-гидроксипатитное соединение

Селективные модуляторы астрогоновых рецепторов

Ралоксифен

Фториды

Натрия фторид

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиол/дидрогестерон
■ Фемостон615
Эстрадиол/левоногестрел
Эстрадиол/медроксипрогестерон
Эстрадиол/норэтистерон
Эстрадиол/ципротерон
Эстрадиола валерат
Эстрогены конъюгированные
Эстрогены конъюгированные/медроксипрогестерон

Эпидемиология

Доля остеопороза в постменопаузе (ОПП) среди всех форм остеопороза составляет 85%. В экономически высокоразвитых странах ОПП выявляют у 15% женщин в возрасте моложе 60 лет, к 80-летнему возрасту его частота достигает 38%.

Установлено, что имеются расовые, национальные и географические различия в уровне минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и скорости ее возрастного снижения. Наиболее часто ОПП выявляют у женщин европеоидной расы (в странах Скандинавии).

Остеопоретические переломы — одна из основных причин инвалидности и сокращения продолжительности жизни у лиц пожилого возраста.

Перелом дистального отдела предплечья — наиболее частый перелом у женщин в возрасте 60—70 лет.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что переломы позвонков — самые частые переломы у женщин в течение первых 10—20 лет после наступления менопаузы. В этом возрасте у каждой восьмой женщины в Европе и каждой четвертой в США выявляются рентгенологические признаки перелома по крайней мере одного позвонка. Установлено, что перелом позвонка в 4 раза увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза — переломов шейки бедренной кости (ШБК).

В многоцентровом эпидемиологическом исследовании, проведенном в 16 городах России в 1992—1997 гг., выявлена более высокая частота переломов ШБК у женщин по сравнению с мужчинами (77 на 100 000 мужчин и 115,5 на 100 000 женщин), что приближается к показателям, характерным для стран Восточной Европы.

Предполагается, что увеличение продолжительности жизни женщин до 80 лет приведет к увеличению частоты переломов ШБК до 6,25 млн в 2050 г. и превысит показатели 1990 г. (1,66 млн) более чем в 3 раза.

Этиология и патогенез

ОПП относится к многофакторным заболеваниям, в его основе лежит прогрессирующая потеря костной ткани, начинающаяся после наступления менопаузы.

Факторы риска развития ОПП:

- генетические:

- принадлежность к европеоидной расе;
- низкий индекс массы тела (менее 20);
- низкая пиковая масса кости (максимальная масса костной ткани, которую человек может достичь в своей жизни; определяется по результатам определения МПКТ);
- семейный анамнез остеопороза;
- гормональные:
 - позднее менархе;
 - ранняя естественная или хирургическая менопауза (моложе 45 лет);
 - аменорея (более 1 года);
 - бесплодие (ановуляция);
 - недостаточность функции желтого тела в пременопаузе;
- стиль жизни:
 - недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций и витамин D; высокобелковая диета, напитки с повышенным содержанием фосфатов;
 - низкая или избыточная физическая активность;
 - вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем);
- ятрогенные причины:
 - применение ГнРГ глюкокортикоидных средств (ГКС).

Ключевую роль в развитии ОПП играет дефицит половых гормонов и прежде всего эстрогенов.

Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены. Однако известно, что эти гормоны наряду с физической активностью и полноценным питанием входят в число основных факторов, определяющих массу и качество костной ткани. Роль половых гормонов и их дефицита особенно важна в пубертатном, репродуктивном и климактерическом периодах. Эстрогены и андрогены играют важную роль в процессах роста скелета и достижении пиковой костной массы, а также защите от ее потерь. Пик костной массы достигается в третьем десятилетии жизни женщины. В возрасте старше 40 лет начинается физиологическое снижение МПКТ, составляющее 0,7—1,3% в год.

Дефицит половых гормонов в первые годы постменопаузы приводит к ускорению костного обмена со смещением равновесия в сторону усиления резорбции кости. **Патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе:**

- повышение продукции костно-мозговыми клетками цитокинов, стимулирующих резорбтивную активность остеокластов;
- увеличение числа остеокластов за счет их усиленного образования и сниженного апоптоза.

К другим механизмам влияния половых гормонов на метаболизм костной ткани относятся:

- влияние на секрецию паратиреоидного гормона и кальцитонина;
- влияние на абсорбцию кальция в кишечнике;
- влияние на продукцию витамина D.

У женщин, находящихся в постменопаузе, выделяют **2 фазы потери костной ткани:**

- быстрая фаза — наблюдается в первые 3—5 лет после наступления менопаузы, когда ежегодная потеря МПКТ в позвоночнике составляет 3—5%;
- в последующие годы начинается медленная потеря, составляющая 0,5—1% ежегодно в зависимости от участка скелета.

При ОПП наблюдается постоянное разрушение структуры кости, которая приобретает вид губки. Изменения архитектоники способствуют развитию микропереломов даже при обычной активности (повороты, сгибание туловища), а при незначительной травме (например, падении) приводят к перелому костей.

Максимальные повреждения при развитии ОПП отмечаются в трабекулярных костях.

Клинические признаки и симптомы

Для ОПП характерна скудная клиническая симптоматика.

Основными жалобами, независимо от длительности менопаузы, являются боль

в крестце и поясничной области, усиливающаяся при физической нагрузке и ходьбе, общая слабость, повышенная утомляемость.

Пациентки нередко указывают на ощущение тяжести между лопатками, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа.

Болевой синдром усиливается по мере прогрессирования остеопороза: появляются интенсивные, не прекращающиеся в покое боли в позвоночнике, области таза, большеберцовых костях. Чаще причиной резкого усиления болей являются микропереломы трабекул, возникающие после поднятия тяжести, неловкого движения.

Другой особенностью болей при ОПП является отсутствие эффекта от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Заболевание характеризуется **переломами, которые развиваются в местах с повышенным содержанием губчатой кости:**

- компрессионные переломы позвонков;
- переломы дистального отдела лучевой кости (перелом Коллиса);
- переломы лодыжек.

Установлено, что более половины переломов позвонков протекают бессимптомно. Уменьшение роста на 1 см и более — важный клинический признак возможно перелома позвонка.

По мере развития деформаций тел позвонков нарастает мышечная слабость, изменяется осанка, формируется кифоз грудного отдела позвоночника («горб вдовы»), ограничиваются движения в поясничном отделе позвоночника.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обследование пациентки с подозрением на ОПП включает стандартный набор диагностических тестов. Объем обследования зависит от возраста женщины, тяжести заболевания и наличия переломов позвонков. Данные подробного анамнеза и осмотра пациенток, лабораторных исследований позволяют:

- исключить заболевания (эндокринологические, органов пищеварения и т. д.) и применение ЛС (ГКС, агонисты ГнРГ), которые могут привести к развитию вторичного остеопороза;
 - выявить причины остеопороза и predisposing факторы;
 - оценить тяжесть остеопороза;
 - провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходную с ОПП клиническую картину;
 - выбрать оптимальную тактику лечения.
- В настоящее время главным критерием диагноза остеопороза является МПКТ, которую определяют с помощью **двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии**. Этот метод считается «золотым стандартом» среди неинвазивных методов исследования и позволяет определять МПКТ в наиболее важных с точки зрения остеопоретических переломов участках скелета — позвоночнике и бедренной кости.

Показания к определению МПКТ у женщин:

- остеопения по данным рентгенологического исследования;
- индекс массы тела менее 20 кг/м²;
- ранняя менопауза (моложе 45 лет);
- вторичная аменорея (более 1 года);
- первичная аменорея;
- постменопауза и перелом любой локализации (после 45 лет) в анамнезе;
- постменопауза (моложе 65 лет) в сочетании с одним фактором риска или более;
- постменопауза (старше 65 лет) независимо от факторов риска.

Метод обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании **T-критерия** — числа стандартных отклонений (СО) от среднего значения МПКТ, определяемого у здоровых лиц молодого возраста:

- **норма** — T-критерий менее -1 СО;
- **остеопения (низкая костная масса)** — T-критерий находится в диапазоне от -2,5 до -1 СО;
- **остеопороз** — T-критерий более -2,5 СО;

- **тяжелый (развивающийся) остеопороз** — Т-критерий более $-2,5$ СО в сочетании с одним нетравматическим переломом костей или более.

Для ранней диагностики остеопороза и оценки эффективности проводимой терапии предпочтительнее определение МПКТ поясничного отдела позвоночника, динамические изменения в котором более выражены, чем в бедренной кости или костях предплечья. Однако оценка МПКТ в позвоночнике может осложняться наличием остеохондроза, перенесенных в прошлом переломов, дегенеративных поражений позвоночника. Поэтому у женщин старше 65 лет большое клиническое значение (для оценки риска перелома ШБК) имеет определение МПКТ проксимального отдела бедренной кости.

При низкой МПКТ, не соответствующей возрасту женщины, требуется поиск вторичных факторов. При осмотре следует обращать внимание на размеры щитовидной железы, печени, кожную сыпь, желтуху, кушингоидную конституцию (преимущественное развитие подкожной жировой клетчатки на туловище, стрии на коже живота и т.д.), признаки гипогонадизма, наличие галактореи.

При клиническом обследовании следует проводить пальпацию молочных желез, лимфатических узлов для исключения новообразований, обращать внимание на деформации позвоночника.

Для исключения переломов позвонков и опухолей показана **рентгенография позвоночника**.

У пациенток с переломами позвонков следует провести следующие **лабораторные и инструментальные исследования**:

- клинический анализ крови;
- биохимическое исследование крови (кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, общий белок);
- электрофорез белков сыворотки крови;
- тест на протеинурию;
- определение в сыворотке крови уровня пролактина, ТТГ, ФСГ, паратиреоидного гормона, эстрадиола, 25-гидроксивитамина D (для дифференциальной диагностики с вторичным остеопорозом);

- рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в переднезадней и боковой проекциях (позволяет выявить перелом и его возможную этиологию);
- определение биохимических маркеров костного ремоделирования — резорбции (дезоксипиридинолина, N- и С-телопептиды), формирования (костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин).

Дифференциальный диагноз

ОПП и/или переломы на фоне остеопороза следует дифференцировать от следующих заболеваний:

- метастазов в кости при злокачественных новообразованиях;
- деформации позвонков при остеомалации;
- болезни Педжета;
- травматического перелома;
- фиброзной дисплазии;
- периферической нейропатии;
- деформаций позвоночника, обусловленных другими заболеваниями (сколиоз, остеохондроз, болезнь Шейерманна—Мау — остеохондропатия позвоночника).

Клинические рекомендации

Для лечения ОПП применяют ЛС, оказывающие антирезорбтивное действие:

- препараты половых гормонов;
- кальцитонин;
- бисфосфонаты;
- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является эффективным методом профилактики потери костной ткани в перименопаузе у женщин с повышенным риском развития остеопороза.

Кроме того, доказана эффективность ЗГТ для снижения частоты переломов

позвонок и ШБК (уровень доказательности А).

Дополнительные преимущества использования ЗГТ в перименопаузе:

- лечение психовегетативных симптомов климактерического синдрома;
- профилактика и лечение урогенитальных расстройств;
- улучшение состояния кожи и волос, повышение мышечного тонуса;
- снижение частоты развития рака толстой кишки на 20—37%.

Вопрос о длительности ЗГТ, оптимальной для профилактики ОПП, продолжает обсуждаться. Считается, что **продолжительность этой терапии должна составлять 3—5 лет** и начинать ее наиболее целесообразно в перименопаузе или в первые годы постменопаузы.

Монотерапия эстрогенами

Монотерапия эстрогенами рекомендуется **женщинам с удаленной маткой**:

А | **Эстрадиол** внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно **или**

Эстрогены конъюгированные внутрь 0,625 мг 1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или постоянно.

Эстрогены можно также вводить чрескожно:

В | **Эстрадиол**, гель, нанести на кожу живота или ягодиц 0,5—1 мг 1 р/сут, постоянно, или пластырь, приклеить на кожу 0,05—0,1 мг 1 р/нед, постоянно.

Показания к чрескожному введению эстрогенов:

- нечувствительность к пероральным ЛС;
- заболевания печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- нарушения в системе гемостаза, высокий риск развития венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия, развившаяся до перорального применения эстроге-

нов (особенно конъюгированных) или на его фоне;

- гиперинсулинемия;
- артериальная гипертония;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигрень;
- для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе;
- для более полного выполнения больными схемы ЗГТ.

Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными ЛС в циклическом или непрерывном режиме

Такая терапия показана **женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой**.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в циклическом режиме:

А | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут, затем перерыв 7 сут

или

А | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг, 11 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут

или

А | **Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиола валерат/ципротерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут, затем перерыв 7 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:

А | **Эстрадиол** внутрь 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол/дидрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или

А Эстрогены конъюгированные внутрь
0,625 мг 1 р/сут, 14 сут

+ (после завершения курса)

Эстрогены конъюгированные/мед-
роксипрогестерон внутрь
0,625 мг/5 мг 1 р/сут, 14 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме:

В Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 70 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон внутрь 2 мг/20 мг
1 р/сут, 14 сут

+ (после завершения курса)

Плацебо 1 р/сут, 7 сут.

Применение трехфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме:

В Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут, 12 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол/норэтистерон внутрь
2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут

+ (после завершения курса)

Эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 6 сут.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме

Показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников), не ранее чем через 1—2 года после операции (назначение согласуют с онкологами). Показания — тяжелый КС после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС):

В Эстрадиола валерат/диеногест
внутри 2 мг/2 мг 1 р/сут, постоян-
но или

А Эстрадиола валерат/медроксипро-
гестерон внутрь 2 мг/5 мг 1 р/сут,
постоянно или 1 мг/2,5 мг 1 р/сут,
постоянно или

А Эстрадиол/дидрогестерон внутрь
1 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно или
Эстрадиол/норэтистерон внутрь
2 мг/1 мг 1 р/сут, постоянно или

В Эстрогены конъюгированные/
медроксипрогестерон внутрь
0,625 мг/5 мг 1 р/сут, постоянно,
или 0,625/2,5 мг 1 р/сут, постоянно.

Терапия ЛС с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относятся комбинированное эстроген-андрогенное ЛС эстрадиол/прастерон и тиболон, дающие эстрогенный, гестагенный и андрогенный эффекты. Эстрадиол/прастерон показан в первую очередь женщинам после овариэктомии, поскольку у них развивается эстроген- и андрогендефицитное состояние:

А Тиболон внутрь 2,5 мг 1 р/сут, постоянно или

Эстрадиол/прастерон в/м
4 мг/200 мг 1 раз в 40 сут, постоянно.

У пациенток старше 60 лет при ЗГТ дозы ЛС следует снизить вдвое: установлено, что у пожилых женщин и половинные дозы гормональных ЛС надежно защищают кости.

В последующие годы при наличии остеопороза выбор ЛС для его лечения осуществляют индивидуально. ЗГТ не является терапией выбора для профилактики и терапии ОПО у пациенток без климактерических симптомов.

Терапия бисфосфонатами

Бисфосфонаты — ЛС терапии первой линии для лечения остеопороза. Их назначают для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе и лечения ОПП, особенно при наличии переломов позвонков:

А Алендронат натрия внутрь в положении стоя, не разжевывая, за 30 мин до первого приема пищи, запивая только водой, 10 мг/сут, не менее 3—5 лет или

Золедроновая кислота в/в инфузия
5 мг (100 мл раствора) 1 раз в год
не менее 3 лет **или**

- A Ризедроновая кислота** внутрь
в положении стоя, за 30 мин до или
через 2 ч после еды и не менее чем
за 30 мин до сна, запивая стаканом
воды, 5 мг 1 р/сут, не менее 3—5 лет
или
- D Этидроновая кислота** внутрь 1 ст. л.
2—3 р/сут, длительно.

Терапия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов оказывают антиэстрогенный эффект на ткань молочной железы и эндометрий, но дают эстрогенные эффекты в отношении костной ткани и липидного обмена:

Ралоксифен внутрь 60 мг 1 р/сут,
длительно.

Показания к применению:

- профилактика потерь костной ткани у женщин в постменопаузе с низкой МПКТ, а также у женщин с высоким риском развития рака молочной железы и наличием противопоказаний к ЗГТ;
- лечение ОПП и профилактика переломов позвонков.

Терапия кальцитонином

Кальцитонин назначают для лечения остеопороза в постменопаузе и купирования острых болей, обусловленных переломами позвонков на фоне остеопороза:

Кальцитонин, спрей, интраназально
200 МЕ/сут ежедневно, не менее
3—5 лет.

Терапия препаратами кальция и витамина D

Препараты кальция и витамина D используют для профилактики остеопороза. Кроме того, ЛС данной группы являются обязательными компонентами комплексной антиостеопоротической терапии. Они составляют базовую терапию во всех случаях и используются для профилактики и терапии ОПП. Для пожилых людей часто

терапия препаратами кальция и витамина D бывает достаточной:

- C Альфакальцидол** внутрь 0,5—
1 мкг/сут, длительно **или**
- C Кальцитриол** внутрь 0,25 мкг 2—
3 р/сут, длительно **или**
- C Колекальциферол** внутрь 400—
800 МЕ/сут, длительно (для про-
филактики) или 200 000 МЕ каждые
15 дней в течение 3 мес (при лечении
остеопороза)
- +
- C Кальция карбонат** внутрь 500 мг/
сут, длительно.

Эффективность монотерапии витамином D для профилактики переломов, обусловленных остеопорозом при ОПП, не доказана (уровень доказательности D).

Терапия препаратами фтора

Препараты фтора стимулируют остеогенез и влияют на процесс минерализации кости. Он заключается в замещении ионами фтора гидроксильных ионов в гидроксипатите, с образованием плохо растворимого фтористого апатита, кристаллы которого более устойчивы к действию остеокластов. За счет этого замедляется резорбция фторированной кости, однако нефторированная кость подвергается усиленному разрушению. При повышении содержания фторидов в костной ткани и увеличении массы последней не наблюдается улучшения одного из основных свойств нормальной кости — механической прочности, т.е. ее качества. Препараты фтора применяют для лечения и профилактики ОПП:

- D Натрия фторид** внутрь после еды
0,04 г 2 р/сут, 1—4 года постоянно
или курсами (3 мес лечение, 2—3 мес
перерыв).

Прерывистый курс рекомендуется в случаях появления артралгий на фоне постоянной терапии препаратом. Данные об эффективности различных вмешательств в первичной профилактике ОПП представлены в **таблице 29.1**.

Данные о сравнительной эффективности различных вмешательств при ОПП представлены в **таблице 29.2**.

Таблица 29.1. Сравнительная эффективность различных вмешательств в первичной профилактике ОПП

| Вмешательство | Влияние на МПКТ | Влияние на частоту переломов позвонков | Влияние на частоту переломов другой локализации |
|--|-----------------|--|---|
| Физические упражнения | Да | — ¹ | — |
| Алендронат натрия | Да | Да | Да |
| ЗГТ | Да | Да | Да |
| Препараты кальция + препараты витамина D | Да | Да | Да |
| Золедроновая кислота | Да | Да | Да |
| Ралоксифен | Да | Да | Нет |
| Ризендроновая кислота | Да | — | Да |
| Этидроновая кислота (циклически) | Да | — | — |

¹ — означает, что эффект не оценивался.

Таблица 29.2. Сравнительная эффективность различных вмешательств в лечении ОПП (по данным многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний)

| Вмешательство | Влияние на МПКТ | Влияние на частоту переломов позвонков | Влияние на частоту переломов другой локализации |
|--|-----------------|--|---|
| Алендронат натрия | Да | Да | Да |
| Золедроновая кислота | Да | Да | Да |
| Кальцитонин | Да | Да | Нет |
| Препараты витамина D и D-витаминоподобные ЛС | Да | Нет | Нет |
| Ралоксифен | Да | Да | Нет |
| Ризендроновая кислота | Да | Да | Да |
| Фториды | Да | Нет | Нет |
| Этидроновая кислота (циклически) | Да | Да | Нет |

Оценка эффективности лечения

Основным критерием эффективности ЛС для лечения ОПП является снижение частоты переломов в течение 3—5 лет терапии.

Первое контрольное обследование после начала ЗГТ проводят через 3 месяца, в последующем — каждые 6 месяцев.

Обязательные ежегодные обследования включают:

- мазок по Папаниколау;
- остеоденситометрию;
- маммографию;
- УЗИ половых органов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты бисфосфонатов:

- желудочно-кишечные нарушения (эзофагит, гастрит, дуоденит, диспепсия, тошнота);
- транзиторная гипокальциемия и гипофосфатемия.

Побочные эффекты селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов:

- риск развития венозного тромбоза;
- вегетативные симптомы (приливы жара).

Нежелательные эффекты кальцитонина:

- аллергический ринит;
- вегетативные симптомы при в/в введении (тошнота, рвота, головокружение, «приливы», сопровождающиеся ощущением жара, озноб).

Побочные эффекты альфакальцидола:

- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение препаратов кальция и витамина D в качестве монотерапии ОПП не обосновано. Данные ЛС используют лишь в комплексной терапии ОПП в сочетании с ЛС первого ряда (бисфосфонатами, кальцитонином, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, ЗГТ).

Противопоказанием к использованию бисфосфонатов и кальцитонина является гипокальциемия.

Противопоказаниями к ЗГТ являются:

- рак молочной железы и/или эндометрия;
- опухоли яичников;
- тромбоз, тромбоэмболия в анамнезе;
- маточное кровотечение неясного происхождения;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

К относительным противопоказаниям относятся:

- миома матки;
- эндометриоз;
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- повышенный риск развития рака молочной железы (в анамнезе);
- излеченный рак яичников и шейки матки.

Среди относительных противопоказаний в настоящее время выделены заболевания, при которых возможно применение парентеральной ЗГТ. К ним относятся заболевания печени и поджелудочной железы, мигрени, врожденная гипертриглицеридемия.

Прогноз

ОПП сопровождается снижением качества жизни женщин и значительным увеличением риска переломов костей скелета, возникающих при незначительных травмах.

К числу наиболее тяжело протекающих переломов относятся переломы шейки бедренной кости, которые в большинстве случаев приводят к инвалидности, а в 15—20% случаев — к смерти в течение первого года.

Литература

1. Лесняк О.М., Кузнецова Е.В., Кузнецова Н.А., Кузнецова Н.И. Эпидемиологические характеристики переломов дистального предплечья в старших возрастных группах жителей Екатеринбурга // Научно-практическая ревматология, 2000; 3: 12—17.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота остеопоретических переломов основных локализаций среди городского населения России // Научно-практическая ревматология. 2001; 3: 75.
3. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: Бином, 2003; 217—244.
4. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. — М.: МИА, 2002; 57—72.
5. Ahmed A.I., Ilic D., Blake G., et al. Review of 3,530 referrals for bone density measurements of spine and femur: evidence that radiographic osteopenia predicts low bone mass // Radiology 1998; 207: 619—624.
6. Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K., et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Ann. Intern. Med. 1995; 122: 9—16.
7. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women // Br. Med. J. 1994; 308: 1081—1082.

8. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women // *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1637–1642.
9. Charpurlat R.D., Garnero P., Sornay-Rendri E., et al. Longitudinal study of bone loss in perimenopausal women // *Osteoporosis Int.* 2000; 11 (6): 493–498.
10. Chesnut C.H., Silverman S., Andriano K., et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study // *Am. J. Med.* 2000; 109: 267–276.
11. Citron J.T., Ettinger B., Genant H.K. Spinal bone mineral loss in estrogen-repleted, calcium-repleted postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* 1995; 5: 228–233.
12. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D. E., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 280: 2077–2082.
13. Eastell R., Reid D.M., Compston J., et al. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? // *Quart. J. Med.* 2001; 94: 575–597.
14. Ettinger B., Black M., Mitlak B.H., et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women treated with raloxifen // *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 282: 637–645.
15. Ismail A.A., Cooper C., Felsenberg D., et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group // *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 206–213.
16. Kanis J.A., McCloskey E.V. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *Quart* // *J. Med.* 1999; 92: 143–149.
17. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., et al. The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1437–1443.
18. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture // *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 285: 320–323.
19. Melton L.J. How many women have osteoporosis now (Review). *J. Bone. Miner. Res.* 1995; 10: 175–177.
20. Melton L.J. III, Amadio P.C., Crowson C. S. Long-term in the incidence of distal forearm fractures // *Osteoporosis Int.* 1998; 8: 341–348.
21. Mikhailov E., Benevolenskaya L. Incidence of new fractures of peripheral skeletal bones in populational selection of subjects ages 50 years and over (a prospective 10-year epidemiological study) // *Gerontologija* 2001; 2: 139–145.
22. O'Neill T.W., Cooper C., Finn J.D. Incidence of distal forearm fracture in British men and women // *Osteoporosis Int.* 2002; 12: 555–558.
23. O'Neill T.W., Felsenberg D., Barlow J. and The European Vertebral osteoporosis Study Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study // *J. Bone. Miner. Res.* 1996; 11: 1010–1017.
24. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group // *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461–468.
25. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. Sex skeleton // *J. Cell. Biochem.* 2002; 23: 279–302.
26. Siris E.S., Miller P.D., Barret-Connor E., et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment // *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286: 353–358.

Глава 30. Синдром предменструального напряжения

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин
Гозерелин
Лейпторелин
Трипторелин

Агонисты дофаминовых рецепторов

Бромокриптин
Каберголин
Хинаголид

Агонисты серотониновых рецепторов

Золмитриптан

Анксиолитики

Алпразолам
Диазепам
Клоназепам
Тетраметилтетразобипцикло-
октандион¹
Медазепам
Тиордазин

Антидепрессанты

Сертралин
Тianeптин
Флуоксетин
Циталопрам

Антиэстрогены

Тамоксифен

Гестагены

Дезогестрел
■ Чарозетта 638

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Левоноргестрел
Медроксипрогестерон
Прогестерон

Гормональная влагалищная рилин- зинг-система

Этинилэстрадиол/этиногестрел
■ НоваРинг 596

КПК
Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/диеногест

■ Жанин
Этинилэстрадиол/ципротерон
Этинилэстрадиол/дроспиренон

Мочегонные ЛС

Спиронолактон

НПВС

Диклофенак
Ибупрофен
Индометацин
Напроксен

Растительные и гомеопатические ЛС

Зверобоя травы экстракт
Прутьяка плодов экстракт
■ Циклодинон 631

Имбиря экстракт

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиола валерат
Эстриол
Эстрогены конъюгированные

Синдром предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) — циклическое изменение настроения и физического состояния женщины, наступающее за 2–3 дня и более до менструации, нарушающее привычный образ жизни или работы и чередующееся с периодом ремиссии, связанной с наступлением менструации, продолжающейся не менее 7–12 дней.

Эпидемиология

Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 32%, увеличивается с возрастом и не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий. В среднем в различных странах частота ПМС среди женщин репродуктивного возраста не превышает 8,2–12%.

Классификация

Выделяют следующие клинические формы ПМС:

- психовегетативная;
- отечная;
- цефалгическая;
- кризовая;
- атипичные.

В зависимости от выраженности клинических проявлений ПМС разделяют на легкую и тяжелую степень.

Тяжесть симптома(ов) определяется по десятибалльной шкале, где 0 — отсутствие симптомов, 1–3 — незначительные проявления; 4–6 — умеренные проявления; 7–10 — тяжелые симптомы.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. ПМС чаще наблюдается у женщин с регулярным овуляторным циклом.

Существует множество теорий возникновения различных проявлений ПМС:

- нарушение функции системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники;
- гиперпролактинемия;
- изменения секреции минералокортикоидов и глюкокортикоидов надпочечниками;
- увеличение содержания простагландинов;

¹ ЛС, зарегистрированное в РФ: Мебикар.

- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- изменения обмена биогенных аминов и/или расстройства хронобиологических ритмов в организме.

По-видимому, определяющим является не уровень половых гормонов, который может быть нормальным, а колебания их содержания в течение менструального цикла.

Эстрогены и прогестерон оказывают значительное воздействие на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение. При этом эффект половых гормонов противоположен. **Эстрогены** воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают «возбуждающее» действие и положительно влияют на настроение. **Прогестерон**, точнее его активные метаболиты, воздействуя на ГАМК-эргические механизмы, оказывают седативное действие, что у некоторых женщин может привести к развитию депрессии в лютеиновую фазу.

В основе патогенеза ПМС лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов, нейробиологическая «уязвимость» этих женщин, предрасположенных к возникновению симптомов этого заболевания в ответ на гормональные сдвиги в организме, которые могут усугубляться под влиянием неблагоприятных внешних воздействий.

Таким образом, патогенез ПМС является результатом взаимодействия между циклическими изменениями уровней яичниковых стероидов, метаболитов прогестерона, центральными нейротрансмитерами (серотонином, бета-эндорфином, ГАМК) и вегетативной нервной системой, ответственной за развитие «соматических симптомов».

Клинические признаки и симптомы

Абсолютно специфических симптомов ПМС не существует. Любой симптом, повторяющийся у конкретной пациентки

во 2-й фазе цикла и исчезающий после начала менструаций может, рассматриваться как проявление ПМС.

Чаще всего встречаются симптомы основных классических форм ПМС (по В.П. Сметник, Ю.А. Комаровой, 1988):

■ психовегетативная:

- раздражительность;
- депрессия;
- плаксивость;
- обидчивость;
- агрессивность;
- онемение рук;
- сонливость;
- забывчивость;

■ отечная:

- отечность лица, голеней, пальцев рук;
- вздутие живота;
- зуд кожи;
- увеличение массы тела на 4–8 кг;
- нагрубание и болезненность молочных желез;
- увеличение размера обуви (на 2 и более);
- ограниченные отеки (например, отеки передней брюшной стенки или стоп, коленей);

■ цефалгическая:

- головные боли по типу мигреней;
- головные боли напряжения;
- сосудистые головные боли;
- сочетанные формы головных болей;

■ «кризовая» — синдром панических приступов:

- артериальная гипертония;
- ощущение сдавления за грудиной;
- парестезии в конечностях;
- тахикардия;
- озноб;
- учащение мочеиспускания после окончания приступа.

Атипичные формы ПМС:

- гипертермическая форма характеризуется циклическим повышением температуры тела до 37,2–38° С в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации; изменения в показателях крови, характерные для воспаления, отсутствуют;
- офтальмоплегическая форма мигрени характеризуется циклическим гемипа-

резом в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза;

- гиперсомническая характеризуется циклической сонливостью в лютеиновую фазу цикла;
- циклические аллергические реакции вплоть до отека Квинке;
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклическая бронхиальная астма;
- циклическая неукротимая рвота;
- циклический иридоциклит;
- «менструальная мигрень» характеризуется приступами мигрени лишь в дни менструации.

Улучшение обычно отмечается с наступлением беременности, климактерия или при «выключении» менструации с помощью агонистов ГнРГ.

У пациенток с ПМС снижается качество жизни за счет ухудшения социальной активности, снижения работоспособности, возникновения конфликтных ситуаций в семье, включая сексуальные отношения, учащаются прогулы и в 9 раз снижается производительность труда.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные диагностические критерии ПМС (консенсус группы экспертов (гинекологи, неврологи, терапевты и психиатры) по ПМС от 2007 г.).

- Оценка симптома(ов) проводится за 14 дней до начала менструации и первые 5 дней очередной менструации.
- Длительность проявлений симптома(ов) колеблется от 2-х до 14-ти дней.
- Симптом(ы) должны повторяться в 2-х из 3-х последовательных циклов.
- Длительность бессимптомного периода должна составлять не менее 6–10 дней.
- Тяжесть клинических проявлений в первый день появления симптомов должна оцениваться по 10-балльной шкале и сравниваться с состоянием пациентки «на прошлой неделе».
- Цикличность — повторение феномена «нет—есть»: определяется четким сдвигом от «отсутствия симптома»

(0–3 балла) до «наличия симптома» (3–10 баллов).

- Количественная разница интенсивности симптомов должна превышать 30%.
- Ежедневная оценка симптомов проводится пациенткой в течение двух (не обязательно последовательных) циклов. Диагностика ПМС включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в специальном дневнике с ежедневным отражением в нем симптомов заболевания в течение 2–3 циклов.

Обследование при различных формах ПМС:

- **психовегетативная форма:**
 - консультация у невропатолога и/или психиатра;
 - рентгенография черепа;
 - эхоэнцефалография (ЭхоЭГ);
- **отечная форма:**
 - измерение диуреза и количества выпитой жидкости в течение 3–4-х дней в обе фазы цикла;
 - маммография в 1-ю фазу менструального цикла (до 8-го дня) — при болезненности и нагрубании молочных желез;
 - оценка выделительной функции почек (определение уровня азота в мочеvine, креатинина в сыворотке крови и др.);
- **цефалгическая форма:**
 - ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
 - оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения;
 - рентгенография черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника;
 - МРТ головного мозга (по показаниям);
 - консультация у невропатолога, окулиста;
 - определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;
- **«кризовая» форма:**
 - измерение диуреза и количества выпитой жидкости;
 - измерение уровня артериального давления;
 - определение уровня пролактина в сыворотке крови в обе фазы цикла;

- ЭхоЭГ, реоэнцефалография;
- оценка состояния глазного дна, полей зрения;
- МРТ головного мозга;
- консультация у терапевта и невропатолога;
- в целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой (определение содержания катехоламинов в крови или моче, УЗИ или МРТ надпочечников).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику клинических проявлений, обусловленных ПМС, с хроническими заболеваниями, течение которых ухудшается во 2-й фазе менструального цикла:

- психическими заболеваниями (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, эндогенная депрессия);
- хроническими заболеваниями почек;
- классической мигренью;
- опухолями головного мозга;
- арахноидитом;
- пролактинсекретирующей аденомой гипофиза;
- кризовой формой гипертонической болезни;
- феохромоцитомой.

В случае выявления этих заболеваний назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

Клинические рекомендации

Перед началом фармакотерапии необходимо:

- выделить преобладающие симптомы и доказать, что их появление связано с фазой менструального цикла;
- дать рекомендации по изменению стиля жизни (ограничение потребления жирной, острой, соленой пищи, кофе, крепкого чая, алкоголя; разумные занятия спортом, отдых без резкой смены климатической зоны).

Фармакотерапию при ПМС проводят при неэффективности поведенческих мер.

Применяются ЛС следующих групп:

- патогенетические ЛС:
 - агонисты ГнРГ;
 - психотропные ЛС (анксиолитики, антидепрессанты);
 - монофазные КПК;
- симптоматические ЛС:
 - гестагены;
 - эстрогены;
 - НПВС;
 - растительные и гомеопатические ЛС;
 - мочегонные и др.

Терапия гестагенами

Показания к назначению гестагенов:

- симптомы недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- непереносимость КПК.

Применяют следующие ЛС:

Дидрогестерон¹ внутрь 10 мг 2 р/сут с 5-го по 26-й день м. ц., 6–12 мес или Левоноргестрел, внутриматочная система², ввести в полость матки на 4–6-й день м. ц., однократно.

Антидепрессантная терапия

Во все схемы лечения рекомендуются включать в качестве симптоматической терапии антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина:

Сертралин внутрь 50 мг 1 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально или

Тианептин внутрь 12,5 мг 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально или

¹ Восполняет дефицит прогестерона. Не блокирует овуляцию и не подавляет синтез собственных половых гормонов.

² Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

Флуоксетин внутрь 20–40 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Циталопрам внутрь 10–20 мг утром, длительность терапии определяют индивидуально.

Терапия анксиолитиками

Симптоматические ЛС назначают в зависимости от преобладающих клинических проявлений. Анксиолитики применяют при выраженных эмоциональных нарушениях:

Алпразолам внутрь 0,25–0,5 мг 3 р/сут, 6–12 мес **или**

Диазепам внутрь 5–15 мг/сут в 1–3 приема, 6–12 мес **или**

Клоназепам внутрь 0,5 мг 2–3 р/сут, 6–12 мес **или**

Мебикар внутрь 0,3–0,6 мг 3 р/сут, 6–12 мес **или**

Медазепам внутрь 10 мг 1–3 р/сут, 6–12 мес **или**

Тиоридазин внутрь 10–25 мг/сут, 6–12 мес.

Терапия растительными и гомеопатическими ЛС

Данная терапия может быть эффективной при масталгии, гиперпролактинемии, психовегетативных нарушениях, цефалгической форме ПМС, менструальной мигрени:

Зверобоя травы экстракт внутрь 1 драже 3 р/сут, 3–6 мес (при эмоционально-психическом дискомфорте) **или**

Комбинированные фитопрепараты, оказывающие дофаминергическое действие, внутрь 30 капель 2 р/сут, 3–6 мес (при масталгии, гиперпролактинемии) **или**

Сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного 3,2–4,8 мг (40 капель **или** 1 табл.) 1 р/день утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать) **или**

Имбиря экстракт внутрь 1 капсула 3 р/сут, 3–6 мес (при цефалгии по типу «менструальной мигрени»).

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов

Данные ЛС назначают при гиперпролактинемии.

ЛС выбора:

Бромокриптин внутрь 0,625–1,25 мг перед сном вместе с приемом пищи с последующим повышением на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня до дозы 2,5–5 мг/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 0,625–1,25 мг до 12,5 мг/сут) **или**

Хинаголид внутрь 25 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 50 мкг 1 р/сут, 3 сут; затем 75 мкг 1 р/сут (при необходимости дозу ежемесячно увеличивают на 75 мкг/сут до 600 мкг/сут).

Каберголин относится к наиболее эффективным ингибиторам секреции пролактина; его назначают при неэффективности терапии бромокриптином и хинаголидом или при опухолевой ГП.

Альтернативные ЛС при ГП неопухолевой природы:

Каберголин внутрь 0,125 мг 2 р/нед (при необходимости доза через 1 мес увеличивается до 0,5 мг/нед, далее ежемесячно на 0,5 мг/нед до 2 мг/нед).

В случаях с легкой патологией и у части больных со среднетяжелой патологией возможно применение растительных препаратов:

Сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного 3,2–4,8 мг (40 капель **или** 1 табл. 1 р/день) утром в течение 3 мес (табл. не следует разжевывать).

При ГП опухолевой природы:

Каберголин внутрь 0,25 мг 2 р/нед (при необходимости доза ежемесячно увеличивается на 0,5 мг/нед до 4 мг/нед).

Терапия КПК

При всех формах ПМС в качестве патогенетической терапии применяют монофазные КПК:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м. ц., 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел

внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 1-го по 21-й день м. ц., 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/диеногест внутри
30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день
м. ц., 3–6 мес **или**

Этинилэстрадиол/ципротерон

внутри 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по
21-й день м. ц., 3–6 мес.

При всех формах ПМС в качестве патогенетической терапии применяется гормональная влагалищная рилизинг-система

Этинилэстрадиол/этоногестрел

15 мкг/120 мкг в сут с 1-го по
21-й день (1 кольцо на 21-й день)
менструального цикла, 3–6 мес.

Терапия агонистами ГнРГ и эстрогенами

При тяжелых формах ПМС применяют агонисты ГнРГ:

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2-го дня м. ц., 6 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Лейпворелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут, 6 мес.

Одновременно с агонистами ГнРГ на весь период лечения назначают эстрогены, позволяющие **уменьшить выраженность психоvegetативных симптомов, снижение минеральной плотности костной ткани:**

Эстрадиол внутри 2 мг 1 р/сут **или** гель, нанести на кожу живота либо ягодиц, 0,5–1 мг 1 р/сут **или** пластырь, приклеить на кожу, 0,05–0,1 мг 1 р/нед, 6 мес **или**

Эстрадиола валерат внутри 2 мг 1 р/сут, 6 мес **или**

Эстрогены конъюгированные внутри 0,625 мг 1 р/сут, 6 мес.

Противовоспалительная терапия

При цефалгической форме ПМС в качестве симптоматической терапии назначают НПВС (за 2–3 дня до очередной менструации) или селективный агонист

серотониновых (5HT_{1D/1B}) рецепторов — золмитриптан:

Золмитриптан внутри 2,5 мг 1 р/сут (при появлении боли), длительность терапии определяют индивидуально **или**

Диклофенак внутри 50–100 мг 1–2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Ибупрофен внутри 200–400 мг 1–2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Индометацин 25–50 мг 2–3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Напроксен внутри 250 мг 2 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально **или**

Имбир экстракт внутри 1 капсула 3 р/сут, 3–6 мес.

Терапия мочегонными ЛС

При отечной форме ПМС эффективны мочегонные ЛС:

Спиронолактон внутри 25–100 мг/сут в 1–2 приема, 3–6 мес.

Оценка эффективности лечения

Проводится по дневникам менструаций с ежедневной оценкой симптомов в баллах:

- 0 — отсутствие симптомов;
- 1–3 — незначительные проявления;
- 4–6 — умеренные проявления;
- 7–10 — тяжелые симптомы.

Снижение в результате лечения интенсивности симптомов выше 30% свидетельствует о правильности выбора терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Левоноргестрел дает анаболический и незначительный андрогенный эффекты, это ЛС следует с осторожностью назначать пациенткам с признаками андрогенизации, метаболическими нарушениями

ми, в частности при ожирении, а также женщинам старше 45 лет.

Ошибки и необоснованные назначения

В случаях недостаточного обследования, недиагностированных соматических и психических заболеваний (с.м. «Дифференциальная диагностика») назначение терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов ПМС, не приведет к существенному улучшению состояния.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. Комарова Ю.А. Предменструальный синдром у женщин переходного возраста: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 1987.
2. Сметник В.П., Комарова Ю.А. Клинико-гормональная характеристика кризовой формы предменструального синдрома // *Акуш. гин.* 1988; 3: 35–38.
3. Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность и приемлемость применения контрацептивного кольца НоваРинг в клинической практике. *Акушерство и гинекология.* 2006; 6: 54–57.
4. Casper R.F., Hearn H.T. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 105–109.
5. Casson P., Halm P.M., van Vung D.A., Reid R.L. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 99–105.
6. Chandler M.H.H., Schuldheisz S., Phillips B.A., Muse K.N. // *Pharmacotherapy* 1997; 17: 224.
7. Frank R.T.I. // *Arch Neurol. Psychiatry* 1931; 36: 1053–1057.
8. Halbreich U., Backstrom T., Eriksson E. et al. // *Gynecological Endocrinology*, 2007; 23(3): 123–130.
9. Kendler K.S., Karkowski L.M., Corey L.A. et al. // *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155 (9): 1234–1240.
10. Keye W.R. // I.S. Fraser, R.P.S. Jansen, R.A. Lobo, M. Whitehead (eds.). *Estrogens and Progestogens.* 1998: 387–403.
11. Kraemer G.R., Kraemer R.R. *J. Women Health* 1998; 7 (7); p. 893–907.
12. Ramcharan S., Love E.J., Pick G.H., et al. *Year book of Obstet. & Gynecol.* 1993: 530–531.
13. Trott A., Trott E. // *Del. Med. J.* 1996; 68 (7): p. 357–363.
14. Ugarriza D.N., Linger S., Obrlen S. *Nurse. Pract.* 1998; 23 (9): 40, 45, 49–52.

Глава 31. Фолликулярная киста яичника, киста желтого тела

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин
Гозерелин
Лейпрорелин
Трипторелин

Гестагены

Деzogестрел
■ Чарозетта 638
Дидрогестерон
■ Дюфастон 559
Левоноргестрел
Линестрелол
Норэтистерон

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/левоноргестрел
Этинилэстрадиол/норгестимат
Этинилэстрадиол/ципротерон
■ Жанин
Этинилэстрадиол/диеногест
Этинилэстрадиол/дрозпиренон
Этинилэстрадиол/хлормадинона ацетат

ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон
Даназол

НПВС

Ацеклофенак
Диклофенак
Ибупрофен
Индометацин
Кетопрофен
Мелоксикам
Мефенамовая кислота**
Напроксен
Пироксикам
Сулиндак**
Теноксикал
Тиапрофеновая кислота**
Фенилбутазон
Фенопрофен**

Эпидемиология

Фолликулярная киста яичника (ФКЯ) и киста желтого тела (КЖТ) — функциональные доброкачественные ретенционные образования яичников, возникающие вследствие накопления жидкости в фолликуле или желтом теле.

ФКЯ и КЖТ в основном встречаются у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрасте 20–44 лет. Детальных эпидемиологических исследований не проводилось. Частота госпитализаций по поводу ФКЯ и КЖТ в США составляет 500 на 100 000 женщин ежегодно.

Классификация

Выделяют ФКЯ и КЖТ с неосложненным и осложненным течением.

Этиология и патогенез

Единая причина образования ФКЯ не определена.

Факторы, предрасполагающие к развитию ФКЯ и КЖТ:

- курение (риск образования у курящих женщин в 2 раза выше, чем у некурящих);
- хронические стрессовые ситуации;
- инфекционные заболевания (особенно вирусной этиологии, чаще нейроинфекции).

Считается, что эти и другие факторы приводят к эндогенной стимуляции яичников и, как следствие, образованию функциональных кист.

Клинические признаки и симптомы

Нередко ФКЯ и КЖТ протекают бессимптомно и выявляются лишь при гинекологическом обследовании.

Общее состояние женщины при неосложненном течении кист остается удовлетворительным, температура тела не повышается, клинический анализ крови остается без изменений.

Менструальный цикл чаще не нарушен, но могут отмечаться задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения.

Осложнениями ФКЯ и КЖТ являются:

- разрыв кисты;
- перекрут кисты.

Чаще всего **разрыву** подвергается КЖТ, причем правого яичника. Провоцирует разрыв кисты, как правило, половой акт в период между 20-м и 26-м днем менструального цикла. Особенно высок риск у женщин с врожденным или приобретенным дефицитом факторов свертывания крови, а также у лиц, получающих антикоагулянты.

Симптомы разрыва КЖТ очень похожи на клинические проявления внематочной беременности:

- внезапная острая боль, часто сопровождающаяся головокружением или потерей сознания (при гемоперитонеуме);
- возможно развитие гиповолемии;
- повышение температуры тела и лейкоцитоз не характерны;
- при обильном кровотечении из разрыва кисты отмечается снижение гематокрита.

Факторами, провоцирующими разрыв ФКЯ, являются:

- травма;
- поднятие тяжести;
- занятие спортом;
- половой акт.

Для **разрыва ФКЯ** характерны:

- боль внизу живота (небольшое количество крови, попадающее в брюшную полость, и высокие концентрации простагландинов в содержимом кисты вызывают слабо или умеренно выраженную боль);
- симптомы раздражения брюшины;
- при отсутствии нарушений в системе гемостаза гемоперитонеум не возникает.

Клинические проявления перекрута кисты:

- сильные боли внизу живота, возникшие при физической нагрузке или половом акте;

- симптомы раздражения брюшины;
- тошнота, рвота;
- ортостатический коллапс (часто);
- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз и повышенная СОЭ (в клиническом анализе крови).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ФКЯ и КЖТ устанавливают на основании данных гинекологического осмотра и УЗИ.

При **бимануальном исследовании** выявляется образование округлой формы, плотноэластичной консистенции, подвижное, безболезненное при пальпации, расположенное справа или слева от матки. ФКЯ могут быть различного диаметра, как правило, менее 8 см. Диаметр КЖТ обычно более 3 см.

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза является надежным методом диагностики ФКЯ и КЖТ:

- при **ФКЯ** выявляют тонкостенное жидкостное образование;
- **КЖТ** определяется как жидкостное образование «сетчатой» структуры, которая может занимать как часть, так и всю полость кисты.

Рекомендуемые исследования при осложненном течении ФКЯ или КЖТ:

- бимануальное исследование;
- клинический анализ крови;
- определение уровня β -ХГ в сыворотке крови (для исключения беременности);
- трансвагинальное УЗИ органов малого таза.

Диагностические критерии осложненной кисты:

- болезненность в проекции кисты или наличие перитонеальных симптомов при пальпации живота;
- наличие болезненного образования округлой или неправильной формы, плотно- или мягкоэластичной консистенции (по данным бимануального исследования), болезненность при пальпации заднего свода влагалища и смещении шейки матки;

- свободная жидкость (кровь) в брюшной полости на фоне типичных признаков функциональной кисты (по данным трансвагинального УЗИ).

Дифференциальный диагноз

При неосложненном течении ФКЯ и КЖТ следует дифференцировать между собой и от других кист яичников (паровариальная или эндометриодная киста), а также от доброкачественных и злокачественных кистом яичников. Дифференциальную диагностику проводят на основании ультразвуковых признаков, характерных для кистозного образования каждого типа. Если киста яичника тех же размеров выявляется по данным УЗИ спустя 3–6 месяцев, то это не позволяет отнести ее к функциональным образованиям.

При осложнениях ФКЯ и КЖТ необходимо исключить другие заболевания, сопровождающиеся симптомами острого живота (аппендицит, воспалительные заболевания органов малого таза). При разрыве КЖТ необходимо прежде всего исключить внематочную беременность.

Клинические рекомендации

ФКЯ и КЖТ нередко исчезают без лечения.

При неосложненном течении и небольших размерах кист, как спонтанных, так и после цикла стимуляции овуляции (менее 4 см в диаметре) в отсутствие нарушений менструального цикла возможно наблюдение в течение 3–6 месяцев. Согласно современным литературным данным, эффективность назначения комбинированных оральных контрацептивов или пунктирования кист под контролем ультразвука не превышает таковую при выжидательной тактике ведения.

Выжидательная тактика ведения функциональных кист яичников вплоть до 6 месяцев не увеличивает риск для пациентов, а также позволяет снизить стоимость и риск необоснованных оперативных вмешательств.

При осложненном течении в остром периоде рекомендуется:

- постельный режим;
- холод на низ живота;
- в/в введение изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Оперативное лечение

Показания к оперативному вмешательству (лапароскопия или лапаротомия):

- гемоперитонеум при разрыве кисты;
- перекрут кисты;
- уменьшение размеров кисты менее чем в 2 раза через 3 месяца после ее выявления или начала фармакотерапии;
- размер кисты более 5 см и/или повышенный уровень СА-125.

Противовоспалительная терапия

При осложненном течении ФКЯ и КЖТ в острый период назначают НПВС:

Ацеклофенак внутрь 100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут

или

Диклофенак внутрь 100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут, или в/м 75 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут, или свечи ректальные 50–100 мг 2–3 р/сут, 2–3 сут

или

Ибупрофен внутрь 200–600 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут

или

Индометацин внутрь 25 мг 2–4 р/сут, 2–3 сут, или свечи ректальные 50–100 мг 2–4 р/сут, 2–3 сут

или

Кетопрофен внутрь 50 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут, или в/м 100 мг 1–3 р/сут, или свечи ректальные 100 мг 3 р/сут, 2–3 сут

или

Мелоксикам внутрь 7,5–15 мг 1–2 р/сут, 2–3 сут

или

Мефенамовая кислота внутрь 500 мг 3–4 р/сут, 2–3 сут

или

Напроксен внутрь 250 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут

или

или

Пироксикам внутрь 10–20 мг
1–3 р/сут, 2–3 сут или свечи рек-
тальные 10–20 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут

или

Сулиндак внутрь 200 мг 1–2 р/сут,
2–3 сут

или

Теноксикам внутрь 20 мг 1–3 р/сут,
2–3 сут

или

Тиапрофеновая кислота внутрь
100–300 мг 1–3 р/сут, 2–3 сут

или

Фенилбутазон внутрь 200 мг
1–2 р/сут, 2–3 сут

или

Фенопрофен внутрь 200 мг 1–2 р/сут,
2–3 сут.

Гормональная терапия

После исчезновения боли и нормализации общего состояния для профилактики рецидивирования функциональных кист яичников назначают ЛС, направленные на выключение их функции. Как правило, 3–6-месячный курс терапии высоко- и низкодозированными КПК снижает риск возникновения таких кист в последующем:

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь
30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й
день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/левоноргестрел
внутри 50 мкг/250 мкг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/левоноргестрел
внутри 30 мкг/125 мкг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/норгестимат
внутри 35 мкг/250 мкг 1 р/сут с 5-го
по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/норгестрел
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

**Этинилэстрадиол/ципротерона
ацетат** внутрь 35 мкг/2 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
3–6 мес или

Этинилэстрадиол/диеногест

внутри 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по
25-й день м. ц., 3–6 мес или

Этинилэстрадиол/дрозпиренон

внутри 30 мкг/3 мг 1 р/сут с 5-го по
25-й день м. ц., 3–6 мес.

При ФКЯ может быть эффективным применение гестагенов:

Дидрогестерон¹ внутрь 10–20 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
3–6 мес или

Левоноргестрел внутрь 30 мкг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
3–6 мес или

Линестренол внутрь 500 мкг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Норэтистерон внутрь 5 мг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м. ц., 3–6 мес или

Деозгестрел 75 мкг 1 р/сут с 5-го по
25-й день менструального цикла,
3–6 мес.

При тяжелом течении, не требующем оперативного вмешательства, частых рецидивах кист показано назначение ЛС, обладающих антигонадотропным действием:

**Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую
ноздрю** 3 р/сут со 2–4-го дня м. ц.,
3–6 мес или

Гестринон внутрь 2,5 мг 2 р/нед неп-
рерывно со 2–4-го дня м. ц., 6–8 мес
или

**Гозерелин п/к в переднюю брюшную
стенку** 3,6 мг 1 раз в 28 сут со
2–4-го дня м. ц., 3–6 мес или

Даназол внутрь 100–200 мг 1 р/сут
непрерывно со 2–4-го дня м. ц.,
6–8 мес или

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут
со 2–4-го дня м. ц., 3–6 мес или

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз
в 28 сут со 2–4-го дня м. ц., 3–6 мес.

При неосложненных кистах диаметром более 4 см, нарушениях менструального цикла (задержки менструаций или ациклические кровянистые выделения) назначают КПК или гестагены по схемам, приведенным выше (длительность лечения обычно составляет 3 месяца).

¹ Аналог натурального прогестерона, чистое гестогенное действие.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения кисты в остром периоде основана на динамике болевого синдрома, а в последующем определяется динамикой размеров кисты по данным бимануального исследования и УЗИ органов малого таза. Для оценки эффективности терапии необходимо проводить УЗИ органов малого таза в первую фазу менструального цикла ежемесячно в течение 3 месяцев.

При рецидивирующем осложненном течении ФКЯ и КЖТ в отсутствие эффекта от проводимой фармакотерапии показано выполнение лапароскопии для исключения эндометриоза, воспалительных заболеваний, способствующих постоянной эндогенной стимуляции яичников.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочными эффектами в случае применения НПВС являются тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запоры, диарея, редко эрозивно-язвенные поражения желудка и кишечника. Возможно возникновение головокружения, головной боли и бессонницы.

На фоне приема КПК могут отмечаться тошнота, рвота, субфебрилитет, нарушение функции печени, болезненность и увеличение молочных желез, головные боли, гиперпигментация кожи, ухудшение переносимости контактных линз, отечность, депрессия, изменение либидо, гиперкоагуляция.

При использовании гестагенов, за исключением дидрогестерона, нередко отмечаются тошнота, рвота, вздутие живота, увеличение молочных желез, отечность, депрессия, головные боли. При длительном использовании гестагенов с андрогенной активностью (левоноргестрел, норэтистерон) возможно усиление роста волос на теле, угревая сыпь, повышенная жирность кожи.

На фоне применения агонистов ГнРГ возникает медикаментозная менопауза: отсутствуют менструации, появля-

ются «приливы», повышенная потливость, изменяется либидо, возможны головные боли, депрессия, сухость влагалища.

На фоне применения ЛС с антигонадотропным действием возможны отсутствие менструаций, приливы, повышенная потливость, изменение либидо, головные боли, депрессия, увеличение массы тела, отечность, угревая сыпь, усиленный рост волос на теле и повышенная жирность кожи.

Ошибки и необоснованные назначения

При осложненных ФКЯ предпочтительнее назначение парентеральных форм НПВС.

Лечение рецидивирующих осложненных кист яичников следует начинать с КПК и лишь при неэффективности этих средств применять ЛС с антигонадотропным действием и агонисты ГнРГ.

Прогноз

Прогноз благоприятный. При неосложненном течении как ФКЯ, так и КЖТ исчезает через 4–8 недель, при осложненном течении — через 2–3 месяца приема КПК.

Своевременная и адекватная терапия ФКЯ в остром периоде, как правило, способствует быстрому исчезновению болей (в течение нескольких часов или 1–2 суток).

Литература

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., стереотип. — М.: МИА, 2005.
2. MacKenna A., Fabres C., Alam V., Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective randomized study // Hum. Reprod. 2000; 15 (12): 2567–2569.

3. Knudsen U.B., Tabor A., Mosgaard B. et al. Management of ovarian cysts // *Acta Obstet gynecol Scand.* 2004; 83: 1012–1021.
4. Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, Apr 15; (2): CD006134.
5. Sanersak S., Wattanakumtornkul S., Korsakul C. Comparison of low-dose monophasic oral contraceptive pills and expectant management in treatment of functional ovarian cysts // *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89(6): 741–747.
6. Brun J.L., Le Touzú O., Leng J.J. Medical and surgical treatment of functional ovarian cysts // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2001; 30 (1 Suppl): 41–52.
7. Zanetta G., Lissoni A., Torri V., Dalla Valle C., Trio D., Rangoni G., Mangioni C. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study // *BMJ.* 1996; 313 (7065): 1110–1113.

Глава 32. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде

Указатель описаний ЛС

α_1 -адреноблокаторы

Тамсулозин
Теразозин

α_1 -адреномиметики

Мидодрин

Антидепрессанты

Сертралин
Тианеттин
Флуоксетин
Циталопрам

ЛС, улучшающие

микроциркуляцию

Пентоксифиллин

M-, H-холиномиметики

Дистигмина бромид

M-холинолитики

Оксибутинин
Толтеродин
Троспия хлорид

Солифенацин

Ноотропные ЛС

Пирацетам

НПВС

Диклофенак
Ибупрофен
Индометацин
Напроксен

Препараты для местного

применения
Гели, восполняющие влагалищный секрет

Эстрогены

Эстриол

Урогенитальные расстройства (УГР) в климактерическом периоде — комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочепоолового тракта.

Вагинальная атрофия (ВА) — состояние, характеризующееся симптомами, связанными с эстрогенным дефицитом: сухостью и/или увеличением вагинальных выделений, зудом, диспареунией, кровоточивостью слизистой влагалища и сексуальными нарушениями.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — симптомокомплекс, характеризующийся наличием учащенных дневных и ночных мочеиспусканий, ургентных позывов с ургентным недержанием мочи или без него.

Ургентный позыв к мочеиспусканию — появление сильного, неожиданно возникшего позыва к мочеиспусканию, который в случае невозможности его реализации приводит к недержанию мочи (ургентное недержание мочи).

Стрессовое недержание мочи (НМ при напряжениях) — непроизвольная потеря мочи, связанная с физическим напряжением, объективно доказуемая и вызывающая социальные или гигиенические проблемы.

Эпидемиология

УГР встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин, достигших возраста 70 лет. 70% женщин с ГМП отмечают наличие взаимосвязи между появлением УГР и наступлением климактерического периода.

К специфическим факторам риска развития УГР в климактерическом периоде относятся:

- дефицит эстрогенов;
- наследственная предрасположенность.

Классификация

Единой классификации УГР не существует.

Этиология и патогенез

В основе развития УГР в климактерическом периоде лежит дефицит половых гормонов и прежде всего эстрогенов.

Доказано, что рецепторы к эстрогенам, андрогенам и прогестерону имеются практически во всех структурах уrogenитального тракта, таких как:

- нижняя треть мочеточников;
- мочевого пузыря;
- мышечный слой сосудистых сплетений мочеиспускательного канала и уретелий;
- матка;
- мышцы и эпителий влагалища;
- сосуды влагалища;
- мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза.

Распределение их не везде одинаково, а плотность значительно ниже, чем в эндометрии.

Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим дефицитом эстрогенов в этих тканях, обуславливает столь частое сочетание симптомов вагинальной и цистoureтральной атрофии (ВА и ЦА) у большинства пациенток.

Основные звенья патогенеза УГР:

- нарушение кровоснабжения стенки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, стенки влагалища, развитие ишемии детрузора, мочеиспускательного канала, влагалища, уменьшение трансудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и мочеиспускательного канала, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение рН), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате малого таза, деструктивные изменения в нем, потеря эластичности, ломкость. Как следствие — опущение стенок влагалища и нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие НМ при напряжении;

- уменьшение количества α - и β -адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрилл к норадrenalину, уменьшение объема мышечной массы и сократительной активности миофибрилл, их атрофия.

Сочетание указанных изменений приводит к развитию симптомов ВА, ЦА, вносит свой вклад в развитие стрессового НМ и ГМП.

Клинические признаки и симптомы

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют:

- симптомы, связанные с ВА;
- расстройства мочеиспускания.

Симптомы, связанные с ВА:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареуния (болезненность при половом акте);
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение передней и задней стенок влагалища.

Расстройства мочеиспускания включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- ноктурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное НМ;
- стрессовое НМ;

Характерные симптомы ГМП:

- поллакиурия;
- ноктурия;
- urgentные позывы к мочеиспусканию и/или urgentное НМ.

У 78% пациенток симптомы ВА сочетаются с расстройствами мочеиспускания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике ВА, помимо характерных клинических симптомов, большое значение имеют:

- рН влагалищного содержимого, равное 6–7;
- истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистой основе (по данным кольпоскопии);
- индекс состояния влагалища (ИСВ) (табл. 32.1).

При диагностике нарушений мочеиспускания используют:

- 5-балльную шкалу D. Barlow (для определения интенсивности поллакиурии, никтурии, цисталгии):
 - 1 балл — минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
 - 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
 - 3 балла — умеренные нарушения;
 - 4 балла — выраженные нарушения;
 - 5 баллов — крайне выраженные нарушения;

- дневники мочеиспускания (оценивают частоту поллакиурии, никтурии, подтекание мочи при напряжении или императивных позывах к мочеиспусканию);
- комплексное уродинамическое исследование (оценивается физиологический и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления мочеиспускательного канала и детрузора).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УГР со следующими заболеваниями и состояниями:

- неспецифическими и специфическими вагинитами;
- бактериальными циститами, бактериурией;
- внутрипузырной обструкцией, вызванной органическими причинами;
- заболеваниями, приводящими к нарушению иннервации мочевого пузыря:
 - сахарный диабет;

Таблица 32.1. Индекс состояния влагалища

| ИСВ | Эластичность | Транссудат | рН | Состояние эпителия | Влажность |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|--|
| 1 балл — высшая степень атрофии | Отсутствует | Отсутствует | Более 6,1 | Петехии, кровотоочивость | Выраженная сухость, поверхность воспалена |
| 2 балла — выраженная атрофия | Слабая | Скудный, поверхностный, желтый | 5,6–6 | Кровотоочивость при контакте | Выраженная сухость, поверхность не воспалена |
| 3 балла — умеренная атрофия | Средняя | Поверхностный, белый | 5,1–5,5 | Кровотоочивость при соскабливании | Минимальная |
| 4 балла — незначительная атрофия | Хорошая | Умеренный, белый | 4,7–5 | Нерыхлый, тонкий эпителий | Умеренная |
| 5 баллов — норма | Отличная | Достаточный, белый | Менее 4,6 | Нормальный эпителий | Нормальная |

- энцефалопатии различной этиологии;
- заболевания позвоночного столба и спинного мозга;
- болезнь Альцгеймера;
- болезнь Паркинсона;
- нарушения мозгового кровообращения.

- для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных ЛС.

Существуют **3 основные режима ЗГТ**:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в циклическом режиме;
- комбинированная терапия (эстроген-гестагенные ЛС) в монофазном непрерывном режиме.

При изолированных симптомах УГР используется **местная терапия эстрогенами**. Локальная гормонотерапия — вагинальные формы эстрогенов, не оказывающие клинически значимых системных эффектов:

*Эстриол, крем или свечи,
во влагалище 0,25–1 мг через сутки,
3 мес, затем 2 р/нед, постоянно.*

Противопоказаний к местной терапии эстрогенами нет, данное лечение при необходимости может проводиться пожизненно.

Терапия ЛС, напрямую влияющими на функциональное состояние мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

М-холинолитики обладают спазмолитическим эффектом, нормализуют тонус мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, применяются при симптомах ГМП. Длительность лечения устанавливают индивидуально:

Оксибутинин внутрь 5 мг 1–3 р/сут,
1–12 мес **или**
Толтеродин внутрь 2 мг 2 р/сут,
1–12 мес **или**
Троспия хлорид внутрь до еды 5–
15 мг/сут в 2–3 приема, 1–12 мес
или
Солифенацин внутрь 5–10 мг/сут,
1–6 мес.

α_1 -адреноблокаторы показаны при инфравезикальной обструкции и несобильности мочеиспускательного канала:

Клинические рекомендации

Выбор схемы лечения зависит от преобладания тех или иных клинических проявлений и их сочетания с различными видами НМ.

ЗГТ является основой лечения УГР. Схемы лечения подбирают индивидуально, с учетом показаний и противопоказаний, стадии климактерического периода, типа наступления менопаузы (хирургическая или естественная).

Комплексное лечение различных расстройств мочеиспускания, помимо ЗГТ, включает применение различных ЛС, оказывающих селективное действие на М-холино- и α -адренорецепторы мочевого тракта.

Заместительная гормональная терапия

Системная гормонотерапия применяется в случае сочетания УГР с другими климактерическими нарушениями и ее продолжительность составляет 5–7 лет.

Основные принципы ЗГТ:

- используются лишь натуральные эстрогены и их аналоги. Доза эстрогенов небольшая и соответствует таковой в ранней и средней фазе пролиферации у молодых женщин;
- обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) предотвращает развитие гиперплазии эндометрия;
- все женщины должны быть информированы о возможном влиянии кратковременного и длительного дефицита эстрогенов на организм. Следует также информировать женщин о положительном влиянии ЗГТ, противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ;

Тамсулозин внутрь после завтрака
0,4 мг 1 р/сут, 1–12 мес
или

Теразозин внутрь перед сном 1–10 мг¹
1 р/сут, 1–12 мес.

α_1 -адреномиметики повышают тонус мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, применяются для лечения НМ при напряжении:

Мидодрин внутрь 2,5 мг 2 р/сут,
1–2 мес.

М-, Н-холиномиметики повышают тонус мочевого пузыря, назначаются при гипо- и атонии детрузора:

Дистигмина бромид внутрь
за 30 мин до завтрака 5–10 мг
1 р/сут, длительность лечения
определяют индивидуально.

Другие ЛС, применяемые в комплексной терапии урогенитальных расстройств

В комплексной терапии различных видов НМ применяют также ЛС, улучшающие микроциркуляцию, ноотропные ЛС, антидепрессанты и НПВС (при симптомах ГМП, особенно в сочетании с ВА):

Пентоксифиллин внутрь 100–400 мг
2–3 р/сут, 1–3 мес

±

Пирацетам внутрь 400–800 мг
3 р/сут, 1–3 мес

±

Сертралин внутрь 50 мг 1 р/сут,
1–3 мес **или**

Тианептин внутрь 12,5 мг 2–3 р/сут,
1–3 мес **или**

Флуоксетин внутрь утром 20–
40 мг/сут, 1–3 мес **или**

Циталопрам внутрь 10–20 мг
1 р/сут, 1–3 мес

±

Диклофенак натрия внутрь, начальная доза 50–100 мг/сут за 1–2 приема **или**

Ибупрофен внутрь 200–400 мг
1–2 р/сут, 1–3 мес **или**

Индометацин внутрь по 25–50 мг
2–3 р/сут, 1–3 мес **или**

Напроксен внутрь 250 мг 2 р/сут,
1–3 мес.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по динамике клинических проявлений и данных обследования (через 3 месяца):

- дневник мочеиспускания;
- количество баллов по шкале D. Barlow;
- ИСВ;
- кольпоскопическое исследование.

Побочные эффекты лечения

Зависят от вида применяемых ЛС и относятся к побочным действиям каждого конкретного ЛС.

☒ *Побочные эффекты конкретных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.*

Ошибки и необоснованные назначения

Неправильная оценка причин заболевания, недооценка роли дефицита эстрогенов приводят к неэффективности лечения и рецидиву всех симптомов УГР.

Прогноз

При правильном подборе терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1998.
2. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медика-

¹ Терапию теразозином начинают с дозы 1 мг/сут, при необходимости ее постепенно повышают. (Примеч. ред.)

- ментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2001.
3. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1997.
4. Bachman G.A. // *Maturitas* 1995; 22 (Suppl.); p. 155.
5. Barlow D.H. *Towards better recognition of urogenital aging. — Switzerland, 1995.*
6. Steers W.D. *Overactive bladder (OAB): What We Thought We Knew and What We Know Today // Europ. Urology. Supp. 2002; 1 (4): 3–10.*



Результаты клинического применения препарата «Депантол» при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе*

Климактерий — это переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы жизни к старости. При возрастном «выключении» функции яичников у 60–80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе могут появляться различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния, так называемые климактерические расстройства. К средневременным климактерическим расстройствам относят урогенитальные расстройства (УГР).

Сочетание симптомов УГР в климактерии достигает 78%. Одновременное развитие атрофических процессов, связанных с прогрессирующим эстрогенным дефицитом в мышцах, слизистой оболочке, сосудистых сплетениях влагалища, мочевого пузыря и уретры, а также в мышцах и связочном аппарате малого таза, обуславливает столь частое сочетание симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита. Эстрогенный дефицит в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до различной степени ишемии, с этим связано развитие сухости влагалища и диспареуния. Симптомы атрофического вагинита усугубляются с возрастом. Ощущение сухости во влагалище связано с нарушением кровообращения не только в слизистой оболочке влагалища, но и мышцах влагалищной стенки. Вследствие гипоксии тканей начинается ангиогенез капиллярной сети, приводящий к развитию большого количества тончайших капилляров, что обуславливает легко возникающую кровоточивость

при любом контакте. Петехиальная кровоточивость вначале сочетается с асептическим воспалением, но по мере удлинения времени постменопаузы возможно присоединение вторичной инфекции.

С другой стороны, в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов прекращаются пролиферативные процессы во влагалище, наблюдается исчезновение гликогена. В результате из влагалищного биоптата элиминируются лактобациллы, это приводит к колонизации влагалища как экзогенными микроорганизмами, так и эндогенной флорой, ведет к повышению риска возникновения инфекционных заболеваний влагалища.

Патогенетическим методом коррекции УГР является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Однако к применению ЗГТ у женщин в постменопаузе часто имеются серьезные противопоказания, и тогда необходимо использование альтернативных методов лечения.

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение эффективности препарата Депантол, суппозитории вагинальные в постменопаузе для устранения УГР.

Депантол — препарат с комбинированным составом для местного применения. В одной вагинальной свече содержится 100 мг декспантенола и 16 мг хлоргексидина.

Декспантенол обладает регенерирующими свойствами и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Хлоргексидин — антисептик широкого спектра действия.

*Пивкина О.А., Ковалева Т.Д., Петрова М.В., Селиверстова Л.А., Захарова В.Е. МУЗ «Родильный дом №1, женская консультация №1». Хабаровск, МУЗ Городская больница №11, женская консультация №1, г. Хабаровск.

Схема терапии — вводили по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее еще 20 дней по 1 суппозиторию на ночь. Курс лечения составил 30 дней.

Нами были обследованы женщины в постменопаузе с явлениями атрофического вагинита. В группу обследования были включены 37 женщин. Средний возраст пациенток составил $68,5 \pm 1,4$ года. Длительность менопаузы в среднем составила $19,0 \pm 1,7$. Данные пациентки не получали ЗГТ в анамнезе.

Критерием отбора служили наличие признаков атрофического вагинита (сухость во влагалище; зуд и жжение во влагалище; кровоточивость слизистой влагалища; сексуальная дисфункция) и данные бактериоскопических и цитологических мазков.

Всем женщинам проведен общий и гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого, цитологический анализ мазков, простая и расширенная кольпоскопии, pH вагинального содержимого.

Для оценки степени выраженности атрофических изменений во влагалище мы использовали индекс вагинального здоровья (ИВЗ) по Сметник В.П. (табл. 1) [2].

При обследовании до лечения ИВЗ у 19 (51,36%) женщин составил 1 балл (высшая степень атрофии); у 11 (29,73%)

пациенток — 2 балла; у 7 (18,92%) обследуемых — 3 балла.

При первичном обследовании у 37 (100%) женщин выявлены 3–4 степень чистоты влагалищных мазков при бактериоскопическом исследовании, воспалительный фон мазков при цитологическом исследовании. Картина атрофического вагинита выявлена по данным кольпоскопии у 37 (100%) пациенток.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям:

- определение ИВЗ;
- бактериоскопическое исследование влагалищных мазков на 10 и 30 дни лечения;
- цитологический анализ мазков;
- данные кольпоскопии.

В контрольном обследовании, через месяц лечения препаратом Депантол, у женщин ИВЗ повысился и был представлен следующими данными:

- у 13 (35,14%) пациенток ИВЗ составил 4 балла;
- у 15 (40,54%) женщин — 3 балла;
- у 7 (18,92%) женщин — 2 балла;
- у 2 (5,41%) пациенток — 1 балл.

Бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого проводилось нами на 10-й и 30-й дни лечения, эти данные представлены в таблице 2.

После курса лечения препаратом Депантол делалась контрольная коль-

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья

| Балл | Значение индекса | Эластичность | Транссудат | pH | Целостн. эпителия | Влажность |
|------|------------------------|--------------|------------------|---------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | Высшая степень атрофии | Нет | Нет | >6 | Петехии, кровоточ. | Сухость, воспаление |
| 2 | Выраженная атрофия | Слабая | Скудный желтый | 5,6–6,0 | Контактн. кровоточ. | Сухость, воспаления нет |
| 3 | Умеренная атрофия | Средняя | Белый мало | 5,1–5,5 | Кровоточ. при соскаблив. | Минимальная |
| 4 | Незначит. атрофия | Хорошая | Белый умерено | 4,7–5,0 | Эпителий тонкий | Умеренная |
| 5 | Норма | Отличная | Белый достаточно | <5 | Норма | Норма |

Таблица 2. Бактериоскопическая картина влагалищного отделяемого на фоне лечения

| Степень чистоты | На 10-й день лечения | | На 30-й день лечения | |
|-----------------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | Число | Процент | Число | Процент |
| вторая | 23 | 62,15% | 35 | 94,59% |
| третья | 13 | 35,14% | 2 | 5,41% |
| четвертая | 1 | 2,71% | – | – |

поскопия, данные которой свидетельствуют о нормализации слизистой шейки матки и влагалища у 35 (94,59%) пациенток.

Полученные данные позволили отметить положительный эффект у 35 (94,59%) пациенток при лечении атрофического вагинита, достигнув санации и восстановления нормальной микрофлоры влагалища. В результате лечения наблюдалось восстановление целостности влагалищного эпителия путем регене-

рации слизистых оболочек и улучшение качества жизни пациенток.

Таким образом, в ходе нашего исследования наблюдалась положительная динамика в лечении атрофических изменений во влагалище. Депантол можно рекомендовать к применению в климактерическом периоде при атрофических вагинитах как монотерапию при противопоказаниях к ЗГТ или в комбинации с ней для более быстрой регенерации слизистой и санации влагалища.



Легкое недержание мочи — что нужно знать о данной проблеме

Легким недержанием мочи называют состояние, при котором происходит непроизвольное выделение мочи в объеме от нескольких капель (так называемое «капельное» недержание») до 100 мл в течение 4 часов. Наиболее часто данная форма недержания встречается у женщин в период беременности и после рождения ребенка, а также во время перименопаузы и в климактерии. У мужчин легкое недержание может быть вызвано в числе прочих причин операционными вмешательствами на простате, семенном бугорке, шейке мочевого пузыря. Различают несколько основных типов недержания: стрессовое (при физическом напряжении, кашле, чихании, смехе), ургентное (следствие резкого позыва), смешанное (сочетание стрессового и ургентного типов), энурез (любая непроизвольная потеря мочи во время сна), парадоксальная ишурия (при переполнении).

Решение деликатной проблемы от компании «Пауль Хартманн»



Решение вопросов гигиены при проблеме легкого недержания в значительной степени способствует более активному образу жизни и повышает чувство ком-

форта и свободы. Поскольку информации по данной проблеме не хватает, люди, столкнувшиеся с ней, часто прибегают к советам своих друзей или знакомых, в ряде случаев спрашивают рекомендации фармацевтов в аптеках, еще реже обращаются за помощью к специалистам медицинского профиля.

Немецкая медицинская компания «Пауль Хартманн» первой выпустила на российский рынок **урологические прокладки для женщин и мужчин серии MoliMed (МолиМед)**. Эта линия предлагает самый широкий на настоящее время ассортимент: 11 видов различных по толщине и степени впитываемости урологических прокладок для женщин и мужчин, а также специальные впитывающие трусики MoliMed pants.

Урологические прокладки MoliMed обладают значительно большей впитываемостью по сравнению с обычными женскими прокладками и могут быть использованы не только при легком недержании, но также после оперативных вмешательств и при обильных выделениях в критические дни. Амплитуда впитываемости варьируется от 80 (MoliMed Premium Ultra Micro) до 844 мл (MoliMed Classic Maxi).

Уникальное отличие прокладок MoliMed: 3-слойная впитывающая подушка с гелеобразующим суперсорбентом во внутреннем слое и специальный запатентованный материал верхнего слоя на основе термически обработанной закрученной целлюлозы. Воздухопроницаемые материалы и анатомическая форма прокладок обеспечивают максимальное чувство комфорта, широкая клеящая полоса прочно фиксирует их к белью, предотвращая смещение. Также как и подгузники для взрослых MoliCare Comfort, урологические прокладки MoliMed оказывают антибакте-



риальный эффект и поддерживают благоприятный для кожи кислый фактор рН 5,5, не допуская его смещение в щелочную

сторону. Таким образом обеспечивается максимальная защита от раздражения кожи в результате воздействия патогенных бактерий. Специальная «сухая зона» верхнего слоя, прилегающего к коже, быстро проводит жидкость внутрь, сохраняя кожу сухой и здоровой. Внутренний слой прочно удерживает выделения и неприятный запах, быстро преобразуя поглощаемую жидкость в гель. Урологические прокладки MoliMed Premium for Men были разработаны с учетом мужских особенностей анатомии, имеют 2 различных формы: вкладыша-кармашка и V-образной анатомической формы, обеспечивают круговую систему защиты при легком недержании у мужчин.

Как все продукты производства компании «Пауль Хартманн», урологические прокладки MoliMed прошли обязательное дерматологическое тестирование на пациентах с чувствительной кожей.

Глава 33. Гинекологические заболевания

| | |
|---|-----|
| Бактериальный вагиноз..... | 301 |
| Вульвовагинальный кандидоз..... | 313 |
| Генитальный герпес..... | 326 |
| Папилломавирусная инфекция половых органов..... | 331 |
| Урогенитальная микоплазменная инфекция..... | 339 |
| Урогенитальный хламидиоз..... | 345 |
| Урогенитальный трихомоноз..... | 351 |
| Экзо- и эндоцервициты..... | 357 |
| Эндометриоз шейки матки..... | 367 |
| Воспалительные заболевания органов малого таза..... | 372 |

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости (60–65%). Скачкообразный рост заболеваемости в России за последние годы связан с увеличением миграции населения, урбанизацией, повышением сексуальной активности населения, проведением синдромальной терапии без этиологической диагностики, самолечением.

Подавляющее большинство больных с генитальными инфекциями — женщины репродуктивного периода, причем $\frac{3}{4}$ из них — в возрасте от 15 до 25 лет.

На сегодняшний день инфекционные заболевания женских половых органов отличаются смешанной этиологией, стертой или бессимптомной клинической картиной, высокой частотой микстинфекций и склонностью к рецидивированию.

Осложнения, связанные с инфекциями половых органов, многочисленны и разнообразны, среди них: бесплодие, фоновые и предраковые заболевания шейки матки, внематочная беременность, хроническая тазовая боль, инфекционные осложнения после оперативных вмешательств.

Знание эпидемиологии, патогенеза, клинической картины и методов лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний способствует их своевременному выявлению, эффективному лечению и профилактике осложнений.

Бактериальный вагиноз

Указатель описаний ЛС

Антисептические ЛС

| | |
|----------------------|-----|
| Повидон-йод | |
| Хлоргексидин | |
| ■ Гексикон | 548 |
| Аскорбиновая кислота | |

Комбинированные ЛС с противогрибковым и антибактериальным действием

| | |
|--|-----|
| Метронидазол/миконазол | |
| ■ Нео-Пенотран Форте | 594 |
| Неомицин/полимиксин В/нистатин | |
| Нистатин/нифурател | |
| ■ Макмирор Комплекс | 581 |
| Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон | |
| Флуконазол/азитромицин/секиндазол | |
| ■ Сафоцид | 608 |

ЛС, нормализующие микрофлору

| | |
|--|-----|
| Бифидобактерии бифидум | |
| Лактобактерии ацидофильные | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 | |
| и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 | |
| Аскорбиновая кислота/полиметилсилоксан | |
| ■ Вагинорм-С | 541 |

НПВС для местного применения

| | |
|---------------|--|
| Бензидамин | |
| ■ Тантум Роза | |

Противомикробные ЛС

| | |
|--------------|--|
| Клиндамицин | |
| Метронидазол | |
| Орнидазол | |
| Тинидазол | |

| | |
|---|-----|
| Бактериальный вагиноз у небеременных женщин | 303 |
| Бактериальный вагиноз и беременность | 303 |

Бактериальный вагиноз (БВ) — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием *Lactobacillus* spp. в отделяемом влагалища.

Эпидемиология

Инфекционные поражения влагалища относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Среди них одно из ведущих мест принадлежит БВ. По данным различных авторов, на долю БВ приходится от 1/3 до 1/2 всех вульвовагинальных инфекций.

Классификация

Различают **2 клинические формы заболевания:**

- бессимптомное течение;
- клинически проявляющееся заболевание.

Этиология и патогенез

Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста включает в себя грамположительные, грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. При этом в микробиоценозе преобладают *Lactobacillus* spp., продуцирующие H_2O_2 , на долю которых приходится 95–98% всей микрофлоры влагалища.

Известно, что в норме влагалищное содержимое имеет кислую реакцию (рН 3,8–4,5), что объясняется наличием молочной кислоты, образующейся в результате расщепления гликогена эпителия влагалища в процессе жизнедеятельности *Lactobacillus* spp. Такое значение рН препятствует чрезмерному росту других микроорганизмов, которые входят в микробиоценоз влагалища. При дисбактериозе влагалищного биотопа, в частности при бактериальном вагинозе, происходят изменения, которые характеризуются

качественными и количественными нарушениями микрофлоры влагалища:

- наличие конкурентного роста одного или нескольких условно-патогенных микроорганизмов (УПМ);
- возрастание общего количества микроорганизмов;
- помимо анаэробов, возможно обнаружение аэробных микроорганизмов (стрептококки группы В, С, D, стафилококки, *Escherichia coli*, *Proteus*), микоплазм и грибов рода *Candida*.

БВ можно рассматривать как синдром с полимикробной этиологией.

Основная роль в появлении этого заболевания отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, которые возникают в ответ на воздействие различных неблагоприятных факторов:

- гормональные сдвиги (нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, недостаточность лютеиновой фазы, эстрогендефицитные состояния);
- применение антибиотиков;
- снижение иммунной реактивности организма;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- патология шейки матки;
- сексуальное поведение (недавняя смена и наличие многочисленных половых партнеров), нетрадиционный секс;
- курение и др.

В результате воздействия этих факторов количество *Lactobacillus* spp. резко уменьшается (вплоть до полного исчезновения), во влагалищном отделяемом начинает преобладать *Gardnerella vaginalis*. При изменении pH влагалищного отделяемого (за счет уменьшения количества *Lactobacillus* spp. и увеличения количества *G. vaginalis*) создаются условия для размножения во влагалище анаэробов (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp.). Анаэробы, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая тем самым концентрацию аминов во влагалищном секрете, которые также способствуют увеличению pH и придают влагалищным выделениям неприятный запах.

Клинические признаки и симптомы

Основное клиническое проявление БВ — обильные выделения из половых путей белого или серого цвета (бели) с неприятным запахом, который может усиливаться/появляться после полового акта или во время менструации. Количество белей варьирует от умеренного до весьма обильного.

Длительность существования этих выделений может исчисляться годами. При прогрессирующем течении выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенящимися, слегка тягучими и липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища.

Такие клинические проявления, как зуд, дизурия, диспареуния, встречаются реже или могут отсутствовать.

БВ с клиническими проявлениями часто сочетается с доброкачественными новообразованиями шейки матки и характеризуется рецидивирующим течением.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В последние годы наряду с традиционными методами диагностики БВ, который включает в себя клинический, расширенную кольпоскопию, микроскопический — выявление «ключевых клеток» в мазках, окрашенных по Граму, определение pH влагалищного отделяемого, тест с КОН (аминотест), используются молекулярные методы диагностики БВ, к которым относится метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику БВ со следующими заболеваниями:

- неспецифическими вагинитами;

- уrogenитальным кандидозом;
- трихомониазом;
- гонореей;
- атрофическим вагинитом (вагинальная атрофия) и др.

Клинические рекомендации

Основные задачи фармакотерапии БВ:

- снижение количества микроорганизмов, выявляемых в высокой концентрации при БВ;
- уменьшение выраженности симптомов БВ и предотвращение развития осложнений во время и вне беременности;
- восстановление нормального микробиоценоза влагалища;
- предотвращение развития рецидивов заболевания путем нормализации и поддержания pH влагалища;
- предупреждение развития суперинфекции (грибы, энтеробактерии и др.);
- сведение к минимуму побочных эффектов на фоне проводимой терапии БВ.

Бактериальный вагиноз у небеременных женщин

Антимикробная терапия

Для ликвидации условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов можно назначать как ЛС для местного применения, так и системные противомикробные ЛС:

Клиндамицин во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 3 сут, или 5 г 2% крема на ночь, 6 сут, или внутрь 300 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Метронидазол во влагалище 1 свеча 2 р/сут, 5 сут, или 5 г 0,75% геля на ночь, 5 сут, или внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**

Хлоргексидин во влагалище 1 свеча 0,016 г 2 р/сут 7–10 дней **или**

Нифурател/нистатин во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут **или**

Орнидазол внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6–12 сут **или**

Тинидазол внутрь 2 г, однократно.

В случае изолированного бактериального вагиноза возможно применение аскорбиновой кислоты, вагинальных таблеток по 1 таблетке, 1 р/сут, 6 дней.

В случае подозрения на смешанную инфекцию до идентификации возбудителя целесообразно местно применять антисептические средства:

Повидон-йод во влагалище 1 свеча 0,2 г 2 р/сут, 7 дней или 1 свеча 1 р/сут, 14 дней **или**

Хлоргексидин во влагалище 1 свеча 0,016 г 2 р/сут, 7–10 дней.

Нормализация микрофлоры влагалища

ЛС, нормализующие микрофлору влагалища, назначают после окончания курса антибактериальной терапии:

Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут **или**

Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут **или**

Lactobacillus rhamnosus GR-1 и

Lactobacillus reuteri RC-14 1 капсула внутрь 2 р/сут, 14 сут **или**

Аскорбиновая кислота во влагалище 1 вагинальная табл. на ночь, 6 сут.

Бактериальный вагиноз и беременность

Особенности лечения БВ при беременности описаны в соответствующей главе.

☒ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный вагиноз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают через 7–14 суток после окончания фармакотерапии по следующим критериям:

- отсутствие клинических проявлений;
- отрицательные результаты лабораторных исследований (см. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования»).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение метронидазола может приводить к появлению диспепсии, тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области.

Побочным эффектом применения клиндамицина может быть диарея.

Ошибки и необоснованные назначения

Необоснованны следующие подходы:

- одновременное назначение противомикробных ЛС для местного и системного применения;
- применение в качестве монотерапии ЛС, нормализующих микрофлору;
- применение комбинированного ЛС неомицин/полимиксин В/нистатин (неэффективен в отношении анаэробного компонента микрофлоры влагалища).

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Литература

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Современные стандарты лечения // Гинекология Экстравыпуск. 2006: 3–6.
2. Кисина В.И. Национальный стандарт (проект) «Другие невоспалительные болезни влагалища (бактериальный вагиноз)» // Врач. 2009; 1: 52–66.
3. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути ее решения // Акушерство и гинекология. 2005; 6: 51–55.
4. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Нарушение микробиоценоза влагалища, пути его коррекции // Гинекология. 2007; 9 (4): 34–36.
5. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Faye-Petersen O., Cliver S., Goepfert A.R., Hauth J.C. The Alabama Preterm Burth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 195: 803.
6. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. 2006; 194: 828.
7. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marazzo J.M. Molecular indentification of bacterial vaginosis associated with bacterial vaginosis // New Engl. J. Med. 2005; 353: 1899.
8. Human R., Fukushima M., Diamond L., Kumm J., Giudice L., Davis R. Microbes on the human vaginal epithelium // Proc. Nat. Acad. Sci. 2005; 22: 7952.
9. Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology. 2004; 117: 70–75.
10. Strus M., Malinowska M., Heczko P.B. In vitro antagonistic effect of lactobacillus on organisms associated with bacterial vaginosis // J. Reprod. Med. 2002; 47(1): 41–46.
11. Vallor A.C., Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production // J. Infect. Dis. 2001; 184 (11): 1431–1436.



Макмирор Комплекс — препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов

Вопрос выбора препарата для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов для практического врача является очень актуальным. В первую очередь это связано с заповедью Гиппократата — «лечить, не нанося вреда». Как и чем воздействовать на патогенную флору, не усугубляя состояние дисбиоза, которое всегда сопровождает инфекции влагалища?

Широкое использование различных новейших антибиотиков не только не дало ожидаемых результатов, но даже осложнило ситуацию: с одной стороны, появилось большое количество резистентных штаммов, не поддающихся терапии, а с другой — резко увеличилась частота развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии. В свою очередь, развитие дисбактериоза приводит к уменьшению количества лакто- и бифидобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат — к резкому увеличению числа рецидивов заболеваний.

В то же время, защитная роль физиологической микрофлоры влагалища (и в первую очередь лактобацилл) в профилактике инфекционных заболеваний и их рецидивов чрезвычайно велика.

Поэтому препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов, имеющих смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию, должен:

- обладать широким спектром антимикробного действия (включая грамполо-

жительные и грамотрицательные бактерии, различные грибы рода *Candida* и влагалищные трихомонады);

- способствовать нормализации влагалищного микробиоценоза (для этого препарат не должен подавлять нормальную микрофлору влагалища: лактобактерии, бифидобактерии);
- быть удобным в применении и иметь короткий курс лечения (не более 7–8 дней), что позволяет больным легко соблюдать предписанную врачом схему;
- как результат вышеперечисленного — лечение препаратом выбора должно давать минимальный процент рецидивов.

Этим требованиям полностью соответствуют препараты Макмирор и Макмирор Комплекс, что показано в сравнительном исследовании, в котором было изучено влияние различных схем терапии вульвовагинитов смешанной этиологии на состояние микробиоценоза влагалища у женщин*. Лечение 178 женщин основной группы проводили препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, а 52 женщины контрольной группы получали тинидазол и свечи с нистатином. Было показано, что применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс приводит не только к быстрому клиническому и бактериологическому излечению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды (см. табл. 1). В отличие от этого, использование схемы с тинидазолом и нистатином позволяет добиться клинического изле-

* Полностью результаты клинического исследования опубликованы в статье:

Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии.

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (4): 20–24.

Таблица 1. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных основной группы до лечения и после лечения препаратом Макмирор и Макмирор Комплекс

| | Норма (по Klebanoff S.J., 1991 и Кира Е.Ф., 1995) | До лечения | После лечения (на 10-й день) | Через 1 мес. после окончания лечения |
|-----------------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Лактобактерии | $8,4 \times 10^8$ | $3,6 \times 10^3$ | $5,7 \times 10^5$ | $7,8 \times 10^6$ |
| pH вагинального содержимого | 4,0–4,5 | $5,49 \pm 0,03$ | $4,64 \pm 0,02^*$ | $4,34 \pm 0,02^*$ |

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 2. Содержание лактобактерий (в КОЕ/мл) и pH влагалищной среды у больных контрольной группы до лечения и после лечения тинидазолом и нистатином

| | Норма (по Klebanoff S.J., 1991 и Кира Е.Ф., 1995) | До лечения | После лечения (на 10-й день) | Через 1 мес. после окончания лечения |
|-----------------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Лактобактерии | $8,4 \times 10^8$ | $4,1 \times 10^3$ | $3,8 \times 10^3$ | $4,0 \times 10^3$ |
| pH вагинального содержимого | 4,0–4,5 | $5,46 \pm 0,02$ | $5,48 \pm 0,03$ | $5,47 \pm 0,03$ |

чения больных, но после окончания лечения биотоп влагалища у таких женщин продолжает оставаться нарушенным и для его восстановления требуется реабилитационное лечение эубиотиками.

Быстрое восстановление уровня лактобактерий на фоне лечения препаратом Макмирор Комплекс и после него объясняется тем обстоятельством, что компоненты, входящие в препарат (нифуратель и нистатин), в отличие от антибиотиков, входящих в другие аналогичные препараты, не обладают угнетающим действием на лактобактерии. Поэтому после подавления патогенных (*Trichomonas v.*) и условно-патогенных микроорганизмов (*Gardnerella v.*, *Candida alb.* и др.) освобождается биологическое пространство для роста лактофлоры и, таким образом, создаются условия и предпосылки для быстрого восстановления нормофлоры и микробиоценоза влагалища.

Таким образом, лечение больных с вульвовагинитами смешанной бактериально-грибково-трихомонадной этиологии препаратами Макмирор и Макмирор Комплекс, в отличие от комбинированной терапии тинидазолом и нистатином, не только приводит к исчезновению возбудителя заболевания и клиническому

выздоровлению, но и создает условия для восстановления нормоценоза влагалищной среды, о чем свидетельствует восстановление до нормальных значений концентрации лактобактерий и pH вагинального содержимого.

При этом создаются условия для разрыва порочного круга перехода бактериальной или протозойной инфекции в микоз и обратно с возможным изменением физиологической флоры. Подобное состояние возникает при применении противобактериальных или трихомонацидных препаратов.

Применение препаратов Макмирор и Макмирор Комплекс не требует проведения дополнительных реабилитационных курсов эубиотиками и обеспечивает низкий процент рецидивов заболевания.

Заключение

Препараты Макмирор и Макмирор Комплекс, в отличие от других аналогичных препаратов, не содержат антибиотиков, угнетающих физиологическую флору, и не усугубляют дисбиоз влагалища. При их применении по мере подавления патогенной и условно-патогенной флоры наблюдается рост лактобактерий и восстановление нормоценоза

влагалища и нормального уровня кислотности влагалищной среды. Поэтому после курса лечения этими препаратами не требуется дополнительного проведения реабилитационной терапии эубиотиками для восстановления нормальной микро-

флоры. Быстрое и полноценное включение физиологического защитного механизма (кислая среда и колонизационная резистентность влагалища) обуславливает быстрое излечение и низкий процент рецидивов заболевания.

akusher-lib.ru



Тантум Роза — препарат для симптоматической терапии микст-инфекций гениталий у женщин

Высокая частота инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), бактериально-вирусной этиологии и зачастую неудовлетворительные результаты лечения обуславливают необходимость поиска новых подходов к лечению этих заболеваний. Патологические выделения из влагалища, сопровождающиеся зудом, жжением и болью, относятся к наиболее распространенным жалобам, предъявляемым женщинами гинекологами и дерматовенерологами, поскольку данные жалобы являются ярким клиническим проявлением и симптомами воспалительного процесса в нижних отделах полового тракта. Проведение специфической противомикробной терапии, направленной на элиминацию патогенных возбудителей, не влияет непосредственно на устранение симптомов заболевания, не способствует быстрому клиническому выздоровлению и улучшению качества жизни таких больных.

В настоящее время существуют препараты, способные повысить эффективность этиотропной терапии и добиться быстрого устранения симптомов заболевания. Таким препаратом, обладающим противовоспалительным, обезболивающим, противоотечным, регенерирующим и антисептическим действием, является Тантум Роза, содержащий в качестве активного вещества бензидамина гидрохлорид — нестероидное противовоспалительное средство для влагалищных орошений. Препарат безопасен, хорошо переносится и разрешен для применения в период беременности, после родов, во время кормления. Обладая цитопротекторным эффектом, препарат восстанавливает целостность эпителия влагалища, повышает его сопротивляемость воздействию патогенной флоры.

В специальном исследовании была показана целесообразность применения раствора Тантум Роза в качестве симптоматического лечения пациенток с инфекциями, передаваемыми преимущественно половым путем, для повышения эффективности проводимой терапии, ускорения клинического выздоровления и улучшения качества жизни. Под наблюдением находились 60 женщин репродуктивного возраста с жалобами на обильные выделения, боль, зуд, жжение и высыпания в области наружных половых органов.

В результате комплексного обследования у всех 60 женщин обнаружена микст-инфекция: урогенитальный кандидоз, трихомониаз, микоплазменная и папилломавирусная инфекции, а также генитальный герпес. Наиболее часто встречающимися жалобами у женщин при первом визите были выделения, зуд, жжение и боль во влагалище, которые носили ярко выраженный характер, создавали ощущение дискомфорта и значительно снижали качество жизни больных. Динамическое наблюдение в процессе терапии позволило установить, что у всех женщин, предъявлявших те или иные жалобы, полностью исчезли субъективные ощущения и регрессировали объективные симптомы. Однако скорость положительной динамики отличалась в зависимости от методов терапии.

В первой группе (больные получали только специфическую противомикробную терапию) патологические выделения из влагалища прекращались в среднем на 3–4-й день от начала лечения, боль во влагалище — на 3–4-й день, зуд и жжение — на 4–5-й день лечения, гиперемия слизистых влагалища и шейки матки — на 6–7-й день, инфильтрация — на 7–8-е

сутки, эпителизация эрозий — на 8–10-й день от начала терапии.

Во второй группе, в которой у пациенток наряду со специфической терапией применяли влагалищные орошения раствором Тантум Роза, было зафиксировано значительное улучшение субъективного состояния уже на 2-й день лечения: зуд, жжение и патологические выделения из уrogenитального тракта исчезли через 2 дня, боль во влагалище — на 2–3-й день. Регресс объективных симптомов констатирован в среднем через 3–5 дней от начала проводимой терапии: гиперемия и инфильтрация слизистых разрешалась на 3-й день, эпителизация эрозий наблюдалась на 4–5-е сутки (см. рис. 1).

Таким образом, применение раствора Тантум Роза способствовало сокращению длительности субъективных ощущений во влагалище в среднем в 2,5 раза, что повысило качество жизни пациенток уже в первые дни лечения в сравнении с группой больных, получавших только антибактериальную терапию.

Сравнительное наблюдение за женщинами с остроконечными кондиломами влагалища и вульвы показало, что в группе, получающей только антибактериальную терапию, количество вегетаций увеличилось у 16 больных, тогда как при применении антибиотиков и местного лечения Тантум Розой прогрессирования кондилом не было.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Тантум Роза приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов (таких как боль, зуд, жжение, отек и выделения) и улучшению качества жизни больных. Противовоспалительное и цитопротекторное действие препарата способствует усилению репаративных процессов на слизистых оболочках влагалища, что проявляется отсутствием вегетаций и прогрессирования остроконечных кондилом. Это обстоятельство особенно актуально у пациенток с генитальной вирусной инфекцией.

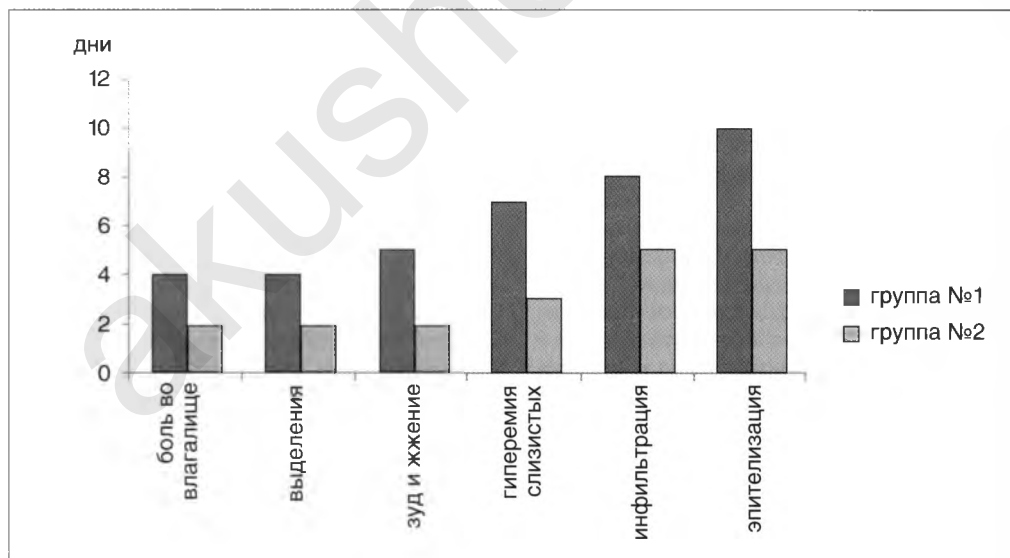


Рис. 1. Сравнительная динамика регресса клинических проявлений ИППП в результате проводимой терапии

Антибактериальное действие препарата способствует также и ускорению бактериального выздоровления. Таким образом, применение препарата Тантум Роза позволяет не только проводить эффективную симптоматическую терапию, направленную на скорейшее исчезновение симптомов воспаления и ускорение клинического выздоровления, но и патогенетически воздействовать на процесс течения заболевания,

что повышает качество и эффективность лечения.

Высокая клиническая эффективность, безопасность и комфортность использования Тантум Розы позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в комплексной терапии женщин с микст-инфекциями и инфекциями, передаваемыми половым путем, сопровождающимися субъективными симптомами во влагалище*.

*Полностью результаты клинического исследования опубликованы в статье:

Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста.

Клиническая дерматология и венерология. Журн., 2009; 6: 81–85.



Вагинорм-С® — новые подходы к терапии бактериального вагиноза

Проблема инфекционных заболеваний влагалища в последние годы приобрела особую значимость как у нас в стране, так и во многих странах мира. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, все еще остается высоким удельный вес данной патологии в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Отмечен рост инфекционных заболеваний влагалища, в том числе и бактериального вагиноза (БВ), частота которого колеблется от 12 до 64% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. По данным Научного центра АГиП РАМН, БВ выявляют у 24% практически здоровых женщин и у 61% пациенток с клиническими проявлениями неспецифического кольпита преимущественно в раннем репродуктивном возрасте. Известно, что БВ является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Исследования ряда авторов показали, что БВ может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, воспалительных процессов половых органов и т.д.

Особое внимание уделяется нормоценозу влагалища на этапе подготовки к беременности. Поскольку последствия предгравидарного дефицита лактобактерий после гинекологических воспалительных заболеваний и оперативных вмешательств могут быть достаточно серьезными: желанная беременность в последующем может и не наступить. А если и наступает, то крайне велик риск таких осложнений, как неразвивающаяся беременность, ее самопроизвольное прерывание, длительная угроза или рождение ребенка с внутриутробной инфекцией.

Коррекция вагинальной микрофлоры в предгравидарный период включает в себя комплекс мероприятий, направленный на восстановление и поддержание нормального биоценоза — устранение дефицита гликогена (питательного субстрата для лактобактерий), т.е. восстановление двухфазного менструального цикла, элиминация патогенных бактерий, создание и поддержание кислотности среды во влагалище как обязательного фактора успешной терапии бактериального вагиноза и профилактики дальнейших рецидивов. В последнее время возрос интерес исследователей к факторам, контролирующим рН среды влагалища. Наличие взаимосвязи между повышенным рН среды влагалища (сдвиг ее в сторону щелочной среды) и БВ привело к увеличению числа исследований, направленных на изучение применения закисляющих агентов, которые способны восстановить кислую среду влагалища и тем самым предупредить развитие рецидива заболевания. Одним из таких препаратов, который нашел широкое применение в лечении БВ является Вагинорм.

Вагинорм-С® (вагинальные таблетки, 250 мг), содержащий в своем составе аскорбиновую кислоту. Препарат представляет собой особую галеновую лекарственную форму, которая осуществляет высвобождение витамина С в течение нескольких часов, тем самым обеспечивая достаточно высокие концентрации его в очаге поражения с одной стороны, и предотвращая возникновение раздражения вагинального эпителия влагалища за счет достаточно высокой концентрации витамина С, с другой стороны. Основным механизмом действия Вагинорма-С является нормализация рН среды влагалища за счет закисления влагалищной среды и тем самым подавления роста бактерий, которые не

могут размножаться при pH равном 4,3 и ниже, в то же самое время бактерии рода *Lactobacillus* могут размножаться при показателе pH 4,3 и ниже. Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*) роста и размножения различных микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Рядом исследователей показана достаточно высокая эффективность применения препарата Вагинорм-С® в лечении БВ. Так, в исследовании Petersen E.E. и соавт. (2004) эффективность Вагинорма-С в лечении БВ составила 86%. По данным Джобава Э.М. и соавт. (2009), применение Вагинорма-С у беременных также эффективно при БВ. Так, при изолированном БВ нормализация показателей мазка у 86,7% (13) беременных отмечалась уже на 2-й день терапии, тогда как во 2-й группе у 66,7% (10) беременных нормализация показателей мазка наступила лишь на 6-й день терапии на фоне применения препарата 2% клиндамицина фосфата.

Препарат выпускается в виде вагинальных таблеток для локального применения. Схема применения препарата — по 1 таблетке на ночь интравагинально в течение 6 последовательных дней. Важно отметить, что в отличие от препаратов с антианаэробным действием, которые разрешены к применению со второго триместра беременности, Вагинорм-С разрешен к применению в любом сроке беременности и во время лактации.

Препарат может назначаться как в качестве самостоятельного средства лечения, так и после курса антибакте-

риальной терапии с целью профилактики рецидивов бактериального вагиноза. Вагинорм-С® разрешен к применению на любых сроках беременности и во время лактации.

Для излечения средней и легкой формы БВ достаточно всего 6 дней применения Вагинорма, а при тяжелых формах возможно более длительное безопасное применение. Повторные курсы терапии повышают эффективность лечения. При необходимости Вагинорм-С® можно применять длительно, ежедневно в течение нескольких недель и даже месяцев.

Литература

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. *Современные представления о бактериальном вагинозе.* // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1996; 3: 40–2.
1. Байрамова Г.Р. *Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: Автореф. дис...канд. мед.наук. М., 1996; 25.*
2. Радзинский В.Е., Полина М.Л. *Биоценоз влагалища и противомикробная терапия: бездействие от незнания — ятрогения. Status Praesens-2009; 1: 9–18.*
4. Petersen E.E., Magnani P. *Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study. European Journal of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology. 2004; 117: 70-75.*
5. Polatti F., Rampino M., Magnani P., Masciarucci P. *«Gynecological Endocrinology» April 2006; 22(4): 230–234*

Вульвовагинальный кандидоз

Указатель описаний ЛС

Антисептические ЛС

| | |
|--------------|-----|
| Повидон-йод | |
| Хлоргексидин | |
| ■ Тексикон | 547 |

Комбинированные ЛС с противогрибковым и антибактериальным действием

| | |
|--|-----|
| Метронидазол/миконазол | |
| ■ Нео-Пенотран Форте | 594 |
| Неомицин/полимиксин В/нистатин | |
| Нистатин/нифурател | |
| ■ Макмирор Комплекс | 581 |
| Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон | |
| Тержинан | |

Противогрибковые ЛС

| | |
|--------------|-----|
| Бутоконазол | |
| Изоконазол | |
| Итраконазол | |
| Кетоконазол | |
| Клотримазол | |
| Миконазол | |
| Натамицин | |
| Нистатин | |
| Омоконазол | |
| Сертаконазол | |
| ■ Залаин | |
| Флуконазол | |
| ■ Микофлюкан | 589 |
| ■ Флюкостат | 617 |
| Циклопирокс | |
| Эконазол | |

| | |
|---|-----|
| Неосложненный вульвовагинальный кандидоз | 315 |
| Осложненный (хронический рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз | 316 |
| Вульвовагинальный кандидоз и беременность | 316 |

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Эпидемиология

ВВК — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, с которыми приходится сталкиваться в своей практике акушерам и гинекологам. Вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, занимают, по данным различных авторов, от 30 до 40% в структуре инфекционных поражений наружных половых органов (вульвы) и влагалища, число их неуклонно продолжает расти.

Факторы риска развития ВВК:

- физиологические:
 - беременность;
- механические:
 - применение внутриматочных средств (ВМС), особенно длительное;
 - первый половой контакт;
 - тесное синтетическое нижнее белье;
- эндокринные:
 - сахарный диабет;
 - патология щитовидной железы;
- ятрогенные:
 - применение антибиотиков, ГКС, ЛС, оказывающих иммуносупрессивное действие, комбинации пероральных контрацептивов;
- иммунодефицитные состояния, в т.ч. заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП).

Классификация

Выделяют следующие **клинические формы кандидозного поражения органов мочеполовой системы:**

- бессимптомное носительство;
- острый ВВК;
- хронический (рецидивирующий) ВВК.

В настоящее время одна из классификаций, которая широко используется в клинической практике, предложена Эшенбах (2004) (табл. 33.1).

Таблица 33.1. Классификация кандидозного вагинита (Эшенбах, 2004)

| Критерии | Неосложненный ¹ | Осложненный ² |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|
| Тяжесть проявлений | Легкий, умеренный | Тяжелый |
| Частота | Нечастый, спорадический | Рецидивирующий |
| Микроорганизм | <i>Candida albicans</i> | <i>Ne albicans</i> |
| Фактор хозяина: | | |
| Иммунная функция | Нормальная | Ненормальная ³ |
| Беременность | Отсутствует | Имеется |

¹ Пациент должен иметь все указанные характеристики.

² Достаточно иметь хотя бы один из этих признаков.

³ Диабет, иммуносупрессия.

Этиология и патогенез

Возбудителями ВВК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. В 80–90% случаев возбудителем ВВК является *C. albicans*; в остальных случаях выявляют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, редко — *C. kefyr*, *C. guilliermondi*, которые относят к *Candida* не-*albicans* видам.

Выделяют следующие этапы развития инфекционного процесса при проникновении в организм грибов рода *Candida*:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- внедрение (инвазия) в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, проникновение в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Клинические признаки и симптомы

При ВВК инфекционный процесс чаще всего ограничивается поверхностными слоями эпителия влагалища.

Основные клинические проявления ВВК:

- зуд в области наружных половых органов и во влагалище;

- жжение;
- выделения различной консистенции из половых путей (творожистые, хлопьевидные, сливкообразные);
- диспареуния.

Нередко в патологический процесс вовлекается мочевая система с развитием клинических проявлений цистита и уретрита.

Острый ВВК характеризуется ярко выраженной картиной воспаления: гиперемия, отек, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища.

Для **хронического ВВК** характерны зуд, жжение в области влагалища и/или наружных половых органов, перианальной области, на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей. При этом, как правило, отсутствуют обильные типичные выделения из влагалища. Симптомы заболевания возобновляются, как правило, перед или во время менструации.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ВВК в настоящее время не представляет больших трудностей.

Ведущая роль при постановке диагноза наряду с клиническими признаками и расширенной кольпоскопией для выявления сопутствующей патологии на шейке матки принадлежит **микробиологическим методам** исследования, которые, помимо идентификации гриба

и определения его чувствительности к основным противогрибковым ЛС, позволяют выявить сопутствующую бактериальную флору и определить ее видовую принадлежность:

- посев материала на питательную среду (культуральное исследование) с последующей идентификацией полученной культуры гриба и определением его чувствительности к противогрибковым ЛС;
- микроскопическое исследование влагалищного отделяемого (нативных и окрашенных препаратов).

Широко используется **ПЦР-диагностика для выявления кандид-инфекции с детекцией результатов в режиме реального времени.**

Целесообразно проведение исследования на инфекции, передаваемые половым путем, для выбора оптимальной патогенетической терапии.

Возможно использование методов **экспресс-диагностики**, которые позволяют при помощи готовых тест-систем с благоприятными для роста грибов средами в минимально короткое время выявить наличие гриба в патологическом материале.

Расширенная кольпоскопия при ВВК носит вспомогательный характер; при этом на экзоцервиксе выявляют йоднегативные участки с расплывчатыми границами, что свидетельствует о признаках воспалительной реакции на экзо- и эндоцервиксе.

В зависимости от состояния микроценоза влагалища выделяют следующие **формы кандидозного поражения влагалища:**

- бессимптомное носительство — клинические проявления заболевания отсутствуют, грибы рода *Candida* выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), во влагалищном микробиоценозе абсолютно доминируют *Lactobacillus* spp. в умеренно большом количестве (10^6 – 10^8 КОЕ/мл);
- истинный кандидоз — при клинически выраженной картине вульвовагинита во влагалищном микробиоценозе выявляются грибы рода *Candida* в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) в сочетании с *Lactobacillus* spp. в высоком титре (более 10^6 КОЕ/мл), диагностически значимые титры других условно-патогенных микроорганизмов отсутствуют;

- сочетание УК и бактериального вагиноза — дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатно-анаэробных бактерий и *Gardnerella vaginalis* при резком снижении титра или в отсутствие *Lactobacillus* spp.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику УК со следующими заболеваниями:

- бактериальным вагинозом;
- герпетическим поражением наружных половых органов;
- кожными заболеваниями (красный плоский лишай, болезнь Бехчета и др.).

Клинические рекомендации

- Элиминация возбудителя.
- Устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания.
- Лечение сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение ВВК.

Основное место в фармакотерапии ВВК принадлежит противогрибковым ЛС, назначать которые необходимо с учетом выявленного вида *Candida* и данных о чувствительности к основным ЛС.

Вопрос о необходимости фармакотерапии при бессимптомном носительстве в настоящее время до конца не решен. Возможно назначение противогрибковых ЛС перед предстоящими диагностическими вмешательствами, при планируемой беременности и патологии шейки матки во избежание осложнений, ассоциируемых с кандид-инфекцией.

Неосложненный вульвовагинальный кандидоз

При неосложненном (остром) течении ВВК — проведение микроскопического метода исследования перед началом лечения.

Применяют следующие ЛС:**Местнодействующие противогрибковые средства:**

- Натамицин** во влагалище 100 мг (1 свеча) на ночь, 6-9 сут **или**
- Нистатин** во влагалище 250 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 14 суток, **или** 500 000 ЕД (1 свеча) на ночь, 7 сут **или**.
- Клотримазол** во влагалище 100 мг (1 вагинальная табл.) на ночь, 6-12 сут, **или** крем, наносится снаружи тонким слоем 2 р/сут, до 4 мес¹ **или**,
- Кетоконазол** во влагалище 400 мг (1 свеча) 1 р/сут, 5 дней **или**,
- Изоконазол** во влагалище 1 свеча, 3 сут **или**,
- Миконазол** во влагалище 1 свеча на ночь, 7 сут **или**,
- Циклопирокс** во влагалище 1 свеча на ночь, 6 сут **или**,
- Эконазол** во влагалище 1 свеча на ночь, 3-6 сут **или**,
- Омоканазол** во влагалище 150 мг (1 свеча) на ночь 6 сут, **или** 300 мг (1 свеча) на ночь 3 сут, **или** 900 мг (1 свеча) на ночь, однократно **или**,
- Сертаконазол 300 мг** во влагалище перед сном, однократно **или**,
- Бутоконазол 2% крем**, 5 г во влагалище, однократно.

Системные противогрибковые средства:

- Флуконазол** внутрь 150 мг однократно **или**,
- Итраконазол** внутрь 200 мг 1 р/сут, 3 сут.

Комбинированные препараты:

- Метронидазол 100 мг/ миконазол 100 мг** во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**,
- Метронидазол 500 мг/миконазол 100 мг** во влагалище по 1 свече 2 р/сут 7 сут **или**,
- Метронидазол 750 мг/миконазол 200 мг** во влагалище 1 свеча на ночь 7 сут **или**,
- Неомицин/ полимиксин В/нистатин** во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут **или**,

- Нифурантел/ нистатин** во влагалище 1 свеча на ночь 8 сут **или**,
- Тернидазол/неомицин/нистатин/ преднизолон** во влагалище 1 табл. на ночь 6-12 сут.

Антисептические средства:

- Повидон-йод** во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней **или** 1 раз на ночь, 14 дней **или**,
- Хлоргексидин** во влагалище 0,016 г (1 свеча) 2 р/сут 7-10 дней.

Осложненный (хронический рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз

Особую важность при хроническом рецидивирующем ВВК (ХРВК), помимо микроскопического метода исследования, приобретает культуральный метод, который позволяет провести типирование дрожжевых грибов, определить чувствительность к антифунгальным препаратам, выявить сопутствующую микрофлору влагалища.

При осложненном течении ВВК длительность фармакотерапии увеличивается, как правило, в 2 раза. Предпочтительны противогрибковые ЛС для системного применения. Для предотвращения рецидивов лечение продолжается в течение 6 месяцев:

- Флуконазол** внутрь по 150 мг на 1-е, 4-е и 7-е сутки лечения, затем по 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес, **или**
- Флуконазол** внутрь по 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес **или**,
- Итраконазол** внутрь 200 мг 1 р/сут, 3 сут, затем по 200 мг 1-й день м.ц., 6 мес.

При подозрении на системные резервуары гриба в ЖКТ:

- Натамицин** внутрь 100 мг 4 р/сут, 5-10 сут **или**
- Нистатин** внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 14 сут.

Вульвовагинальный кандидоз и беременность

Схемы фармакотерапии ВВК при беременности подробно описаны в соответствующей главе.

¹ При сочетании поражения слизистых оболочек и кожных покровов вагинальные таблетки можно применять совместно с кремом.

■ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный кандидоз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является исчезновение симптомов заболевания в сочетании с отрицательными результатами микробиологического исследования через 14 дней после окончания лечения.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противогрибковых ЛС для системного применения:

- тошнота, рвота;
- боли в эпигастральной области.

При местном применении противогрибковых ЛС возможно появление зуда и жжения во влагалище, связанных с гиперчувствительностью к определенным ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение зубиотиков после проведенного курса терапии противогрибковыми ЛС нецелесообразно.

Прогноз

Этиотропная терапия противогрибковыми ЛС, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия пациенток и уменьшению выраженности симптомов заболевания.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Микробиологическая характеристика инфекции влагалища, вызванной грибами рода

Candida // Заболевания, передаваемые половым путем. 2001; 2: 12–14.

2. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и возможности терапии // Акушерство и гинекология. 2008; 6: 64–66.
3. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием топической иммуномодулирующей терапии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 6: 59–64.
4. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 352 с.
5. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза препаратами, содержащими флуконазол // Врач. 2008; 11: 38–41.
6. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов — М.: Медицина для всех, 2003. — 200 с.
7. CDC-руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем. Ассоциация по борьбе с ИППП // САНАМ. 2002: 69–71.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Оптимизация лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; 3: 22–27.
9. Eschenbach D.A. Chronic vulvovaginal candidiasis // New Engl. J. Medicine. 2004; 351 (9): 851–852.
10. Fidel P.J. Jr., Ginsburg K., Cutrigh J. et al. Vaginal-associated immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: evidence for vaginal Th-1-type responses following intravaginal challenge with *Candida antigen* // J. Infect. Dis. 2001; 176 (3): 728–739.
11. Letterio J.J., Lehrnbecher T., Pollack G., Walsh T.J., Chonock S.J. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor β // Infection and immunity. 2001; 69 (8): 5115–5120.
12. Retzer D.R. Chronic vulvovaginal candidiasis // New Engl. J. Med. 2004; 351 (24): 2554–2556.



Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных женщин с использованием флуконазола (Микофлюкана®)¹

Кандидозный вульвовагинит — заболевание, распространенное среди женщин репродуктивного возраста. Наряду с клинически выраженными его формами существует бессимптомная колонизация влагалища дрожжеподобными грибами. Кандидозный вульвовагинит не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, но может свидетельствовать об изменениях иммунного и/или гормонального статуса женщин.

Около 70% всех женщин хотя бы 1 раз перенесли это заболевание. У 40–50% женщин бывают повторные его эпизоды, а у 5% развивается хронический рецидивирующий кандидоз, проявляющийся чрезвычайно неприятным образом [4–6]. Развитию кандидозного воспалительного процесса способствуют гормональный дисбаланс, нарушения системного и местного иммунитета, изменения нормального микробиоценоза полостей вследствие нерационального применения антибактериальных препаратов и пр.

Грибы рода *Candida* преимущественно колонизируют органы желудочно-кишечного тракта, в разных отделах которого в 50–60% наблюдений обнаруживается несколько видов дрожжеподобных грибов; в полости рта они встречаются у 30% взрослых женщин. Считается, что орогенитальные половые контакты способствуют колонизации

половых органов мужчин грибами рода *Candida*.

Исследуя вагинальное отделяемое больных кандидозным вульвовагинитом, наиболее часто обнаруживают *Candida albicans* (около 70–90% случаев). Другие виды рода *Candida* — *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lambica* — выделяют в 10–30% наблюдений. В последние годы *C. glabrata* описан как возбудитель нозокомиальных инфекций.

Клинически кандидозный вагинит проявляется ясно различимыми признаками, хотя существуют его атипичные формы, особенно при рецидивирующем течении. Для типичного кандидозного вульвовагинита характерны интенсивный зуд во влагалище, белые творожистые выделения, жжение при мочеиспускании, диспареуния [1, 2].

При лабораторной диагностике заболевания предпочтителен микроскопический метод исследования нативного или окрашенного препарата. Культуральный метод показан при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините, необходимости определения видовой принадлежности дрожжеподобных грибов и оценки их чувствительности к лекарственным препаратам, атипичном течении заболевания и др. [3, 6, 9, 10].

Для микроскопического исследования применяют неокрашенные нативные

¹А. Савичева, доктор медицинских наук, профессор, Н. Воробьева, кандидат медицинских наук; Е. Абашова, кандидат медицинских наук; З. Мартикайнен, кандидат биологических наук, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург E-mail: savitcheva@mail.ru

препараты с использованием 10% раствора КОН, а также препараты, окрашенные метиленовым синим и по Граму; при исследовании обнаруживаются элементы гриба: единичные почкующиеся клетки, псевдомицелий, другие морфологические структуры (блестоконидии, псевдогифы) [3, 12].

Диагноз рецидивирующего кандидозного вульвовагинита ставят при 4 и более эпизодах заболевания в год с клинически выраженными симптомами [1, 2, 11].

Клиническая картина рецидивирующего кандидозного вульвовагинита характеризуется преобладанием жжения над зудом в области наружных половых органов и меньшей выраженностью симптомов заболевания, чем при первом его проявлении. В подобных клинических ситуациях необходима дифференциальная диагностика с другими инфекциями, характеризующимися вагинальными выделениями.

Лечение кандидозного вульвовагинита, особенно его рецидивирующих форм, — сложная задача. Назначение препаратов системного и/или местного воздействия не всегда ведет к элиминации дрожжеподобных грибов и выздоровлению. Терапия направлена на эрадикацию возбудителя, устранение факторов риска, факторов аллергизации, укрепление неспецифической иммунологической реактивности организма.

При поверхностном кандидозе гениталий и перигенитальной области следует выяснить степень обсемененности дрожжами рода *Candida* желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и если колонизация ЖКТ — массивная, целесообразно назначить препараты для подавления роста грибов рода *Candida* (натамицин, леворин, нистатин и др.).

При остром кандидозном вульвовагините противогрибковые производные азола (изоконазол, эконазол и др.) и полиеновые антибиотики (натамицин) чаще применяют наружно в соответствующих формах (свечи, вагинальные шарики,

вагинальные таблетки и крем со специальным аппликатором).

Системную противокандидозную терапию назначают больным с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, а также при кандидозе, возникшем на фоне лечения антибактериальными препаратами, глюкокортикоидами и цитостатиками, декомпенсированного сахарного диабета, онкологических заболеваний, болезней крови, ВИЧ-инфекции и др. Рекомендуют азольные производные, которые хорошо всасываются из кишечника в системный кровоток [7–9, 13, 16].

При рецидивирующем кандидозном вульвовагините обычно назначают флуконазол в дозе 150 мг 1 раз в месяц, однако, согласно рекомендациям CDC (2002), терапия должна быть более интенсивной: 150 мг флуконазола внутрь с повторным приемом этой же дозы через 3 дня. Кроме того, рекомендуются местная терапия в течение 10–14 дней и поддерживающая терапия в течение 6 мес, так как у 30–40% женщин возникают рецидивы при прекращении поддерживающей терапии [9, 14].

В настоящее время на отечественном рынке появились разные препараты, содержащие флуконазол, поэтому важно определить эффективность и переносимость препаратов-генериков в сравнении с оригинальным фармацевтическим препаратом.

Согласно европейским правилам, лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию и по результатам клинических исследований столь же эффективен и безопасен, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого установлены [15].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность препарата «Микофлюкан» в сравнении с таковой у оригинального противогрибкового препарата «Дифлюкан» при лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у

небеременных женщин репродуктивного возраста.

Дифлюкан («Пфайзер», США) — противогрибковое триазольное средство, селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке гриба, содержит 150 мг флуконазола. Микофлюкан («Д-р Редди'с», Индия) — триазольное противогрибковое средство, мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке гриба, содержит 150 мг флуконазола.

Под наблюдением находились 63 женщины с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом в возрасте 20–47 лет (средний возраст — 33,5 года); больные жаловались на зуд в области половых органов, 80,6% из них — на жжение при мочеиспускании, 96,7% — на творожистые выделения из половых путей, 58% — на нарушение мочеиспускания; 16,1% отмечали диспареунию. При клиническом осмотре с зеркалами у 96,7% женщин отмечались гиперемия слизистой влагалища, у 83,8% — отек слизистой влагалища, у 96,7% — выделения из влагалища; у 54,8% зафиксированы экскориаии в области влагалища и(или) вульвы. Длительность заболевания составила от 4 мес до 12 лет, у большинства (47,8%) — 1–2 года, у 17,2% — от 3 до 10 лет.

У всех женщин микроскопически исследовали микробиоценоз влагалища и бактериологически — отделяемое половых путей с целью выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов.

Микроскопическое исследование у всех женщин выявило дрожжевые клетки и псевдомицелий дрожжеподобных грибов; при культуральном исследовании выделены *Candida albicans* в количестве $> 10^4$ КОЕ/г. При культуральном исследовании использовали селективные питательные среды CandiSelect4 («BioRad», США) для выделения и идентификации *Candida* spp. Кроме того, определяли чувствительность дрожжеподобных грибов к антимикотикам с использованием теста Fungitest

(«BioRad», США); оценивали действие 6 антимикотических препаратов: 5 фторцитозина, амфотерицина В, миконазола, кетоконазола, итраконазола, флуконазола. Все дрожжеподобные грибы, выделенные у пациенток, были чувствительны к флуконазолу *in vitro*.

Методом случайной выборки пациентам назначали Микофлюкан (1-я группа — 32 пациентки) или Дифлюкан (2-я группа — 31 пациентка) внутрь по 150 мг однократно в 1-й и 4-й день, далее — по 150 мг однократно в 1-й день менструального цикла в течение 6 циклов (6 мес).

Практически у всех женщин были выделены *Candida albicans*, у 1 пациентки из 2-й группы — *Candida krusei*.

Контрольное клиническое и микробиологическое исследование проведено на 10–14-й день лечения, на 1-й, 4-й месяцы лечения и на 7-й, 9-й и 12-й месяцы после лечения.

Через 10–12 дней после приема 150 мг Микофлюкана 47% женщин считали себя здоровыми и не предъявляли никаких жалоб. При применении Дифлюкана 67% пациенток также не предъявляли жалоб после однократного приема препарата. Через 1 мес 90,2% пациенток после приема Микофлюкана и 82% пациенток после приема Дифлюкана отмечали улучшение самочувствия, а при клиническом осмотре никаких проявлений кандидозного вульвовагинита у них не определялось. Через 4 мес после начала терапии клиническая картина нормализовалась у 96% женщин, принимающих Микофлюкан, и у 90% женщин, принимающих Дифлюкан. На 7-й, 9-й и 12-й месяцы терапии рецидив заболевания отмечен только у 1 женщины после лечения Микофлюканом и у 1 — после лечения Дифлюканом. На рис. 1 представлена динамика клинической симптоматики рецидивирующего кандидозного вульвовагинита при лечении Микофлюканом и Дифлюканом; клиническая симптоматика исчезала практически одинаковыми темпами на фоне терапии и после лечения обоими препаратами.

Данные контроля элиминации дрожжеподобных грибов с использованием микроскопического и культурального методов исследования представлены на рис. 2 и 3. Уже на 10–14-й день после приема флуконазола (Микофлюкана или Дифлюкана) дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись как при микроскопическом, так и при культуральном исследовании (у 98 и 92% женщин соответственно). Динамика их элиминации при терапии обоими препаратами была одинаковой. Все пациентки хорошо переносили лечение.

На фоне терапии выполнялись контрольные исследования с определением чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам. Через 1 мес у 1 пациентки при лечении Микофлюканом были выделены *C. albicans*, устойчивые к флуконазолу. Через 10–14 дней у 1 пациентки, лечившейся Дифлюканом, также выделены *C. albicans*, устойчивые к флуконазолу. Лечение было продолжено, и в следующие сроки наблюдения *C. albicans* не выделялись, т.е. при лечении препаратами, содержащими флуконазол, даже в случае появления штаммов дрожжеподобных грибов, устойчивых к этим препаратам, лечение может быть эффективным. Вероятно, с приобретением устойчивости дрожжеподобные грибы теряют свою вирулентность.

Таким образом, исследование показало, что самым частым возбудителем рецидивирующего урогенитального кандидоза являются *C. albicans*. В ходе лечения большими Микофлюканом и Дифлюканом клинически, микроскопически и бактериологически элиминация дрожжеподобных грибов проявлялась одинаково. Дрожжеподобные грибы не определялись у 84,6% пациенток уже на 10-й день от начала терапии и у большинства женщин — спустя 9–12 мес.

Микофлюкан не уступает по эффективности терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита оригинальному препарату «Дифлюкан» и

может использоваться в лечении этого заболевания в дозе 150 мг per os 2 раза с интервалом в 2 дня, далее — по 150 мг в течение 6 мес.

Целесообразность и эффективность поддерживающей терапии при рецидивирующем кандидозном вульвовагините обсуждается в ряде публикаций. Международные и европейские руководства по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, рекомендуют при них поддерживающую терапию [7, 8, 10, 13, 14, 16]. Подчеркивается, что супрессивная поддерживающая противокандидозная терапия в большинстве наблюдений высокоэффективна при рецидивирующем кандидозном вульвовагините, однако в случае прекращения поддерживающей терапии примерно у 30% пациенток возможны рецидивы. В подобных ситуациях следует искать первопричину заболевания как возможного маркера общей инфекционной или неинфекционной патологии, а также дисбиотического состояния макроорганизма.

Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита — непростая задача. Способствовать ее решению может флуконазол (Микофлюкан, «Д-р Редди'с», Индия), высокоэффективный в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в связи с чем целесообразно рекомендовать его широкое применение в терапевтической практике.

Литература

1. *Инфекции в акушерстве и гинекологии.* Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 464 с.
2. Прилепская В.Н. Генитальный кандидоз. Современные подходы к лечению // *Акуш. и гинекол.* — 1996; 6: 27–30.
3. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. *Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем.* — СПб.:

- ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 128 с.
- Савичева А.М. Диагностика и лечение урогенитального кандидоза // Трудный пациент. — 2006; 9 (4): 28–32.
 - Савичева А.М., Мартикайнен Э.М., Абашова Е.И. и соавт. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: лечение с использованием флюконазола // Журнал акуш. и жен. болезней. — 2008; LVII (1): 41–46.
 - Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М. и соавт. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. — М.: Медпресс-Информ, 2006. — 256 с.
 - Canadian STD Guidelines. — Canada, 1998. — 239 p.
 - European STD Guidelines. Ed.: K Radcliffe // International Journal of STD AIDS — 2001; 12 (3): 107.
 - Guidelines for treatment of Sexually Transmitted Diseases. Recommendations and Reports CDC // Morbidity and Mortality Weekly Report. — 1998; 47(1): 75–79.
 - Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. — WHO, 2001, 79 p.
 - Monif G.R.G, Baker D.A. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / 5th Edition. The Parthenon Publishing Group. — London, 2004. — 723 p.
 - Morse S.A., Ballard R.C., Holmes K.K. et al. Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS / 3th Edition. — Mosby, USA, 2003. — 408 p.
 - Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. — Geneva, World Health Organization, 2005. — 186 p.
 - Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. CDC // MMWR. — 2002; 51 (RR-6): 45–48.
 - The rules governing medicinal products in the European Union // Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. — 1998; 3C: 231–244.

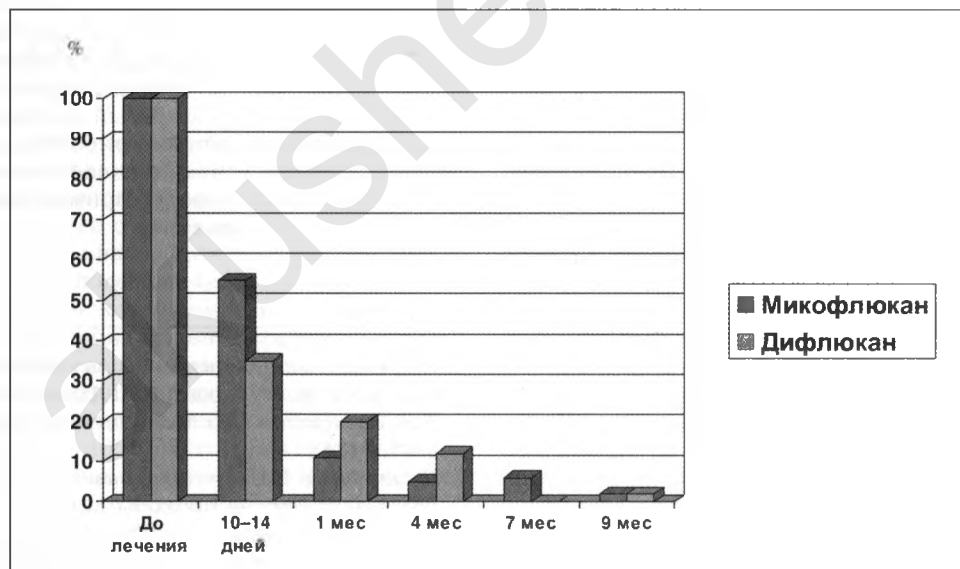


Рис. 1. Динамика клинической симптоматики на фоне и после лечения урогенитального кандидоза с использованием Микофлюкана и Дифлюкана

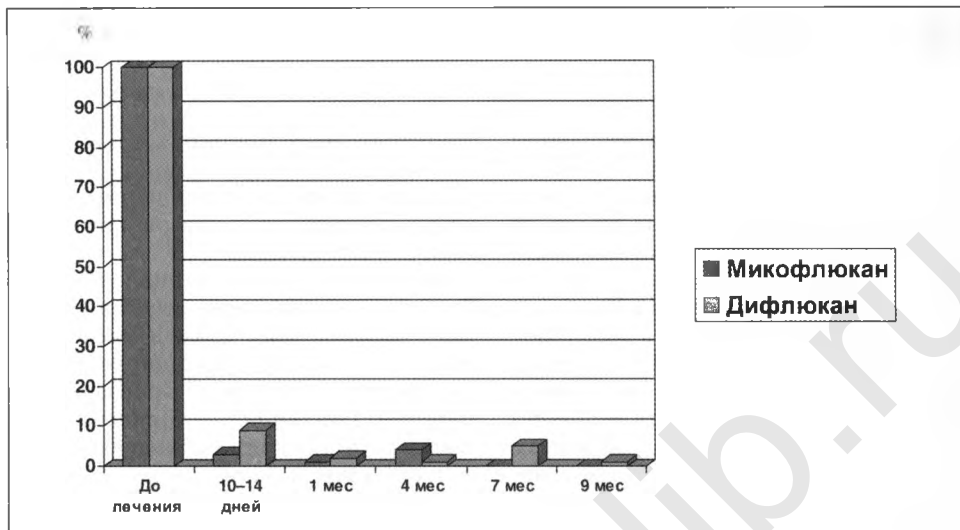


Рис. 2. Динамика элиминации грибов рода *Candida* при лечении кандидозного вульвовагинита Микофлюканом и Дифлюканом (по данным микроскопического исследования)

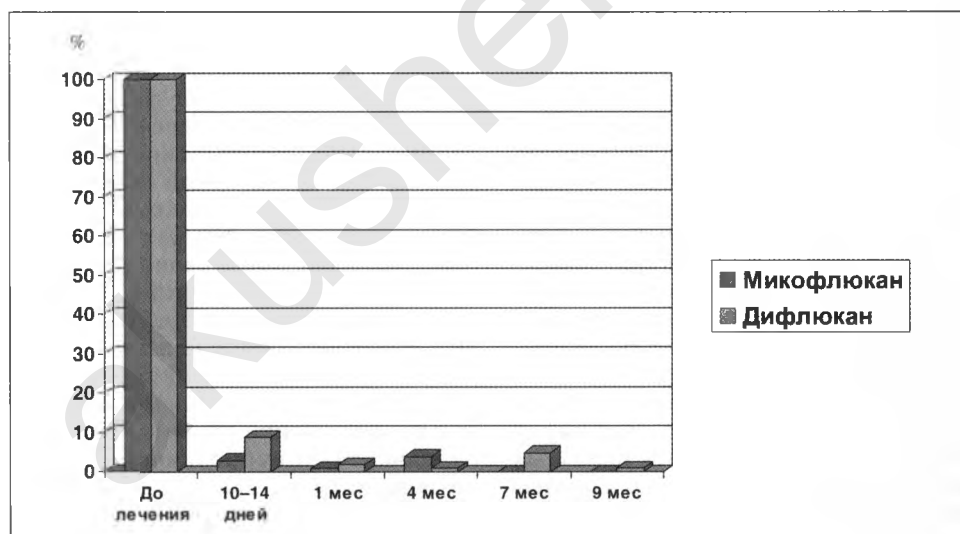


Рис. 3. Частота (в %) выявления грибов рода *Candida*, определяемая культуральным методом, при лечении кандидозного вульвовагинита Микофлюканом и Дифлюканом



Залаин

Наиболее часто нарушение микроценоза влагалища связано с кандидозной инфекцией. По данным литературы, 75% женщин репродуктивного возраста имели, по крайней мере, один эпизод вагинального кандидоза. В настоящее время известно 196 видов грибов рода *Candida*. Из них со слизистых оболочек человека выделяют более 27 видов. Вагинальный кандидоз у беременных встречается, по различным данным, в 30–40% случаев. Для вагинального кандидоза во время беременности нередко характерно бессимптомное течение и частые рецидивы. Частота спонтанных абортот при кандидозе колеблется от 3,5% до 5% (1).

Необходимо отметить, что кандидоз мочеполовых органов у беременных встречается в 2–3 раза чаще, чем у небеременных женщин.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения во время беременности в связи с необходимостью исключить отрицательное влияние препарата на плод. Препараты, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: низкая токсичность для плода и матери, эффективность, переносимость, минимальная частота выработки резистентности у возбудителей и т.д. Интравагинальное применение антимикотиков предпочтительно из-за резкого снижения системной абсорбции препаратов, что сводит к минимуму потенциальную возможность побочных эффектов. Кроме того, быстрее наступает редукция клинической симптоматики и выздоровление. Следует отметить, что разработка новых препаратов-антимикотиков идет по пути снижения длительности их применения (более короткие курсы лечения). Необходимо учитывать, что с течением времени активность про-

тивогрибковых препаратов снижается в силу изменчивости грибов, поэтому рациональным является использование новых препаратов, к которым не выработана резистентность.

Отдельное внимание привлекает к себе Залаин — новый топический антимикотик с однократным применением, активный в отношении широкого спектра патогенных грибов рода *Candida*, дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), а также обладающий антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий (стафилококки и стрептококки). Благодаря инновационной молекуле, не имеющей аналогов на сегодняшний день, Залаин превосходит по эффективности классические азола (по данным многоцентровых исследований в Испании, Франции) (2,3). Для купирования обострения кандидоза обычно бывает достаточно однократного интравагинального применения суппозитория Залаина. Большинство пациенток отмечают исчезновение или значительное уменьшение симптомов уже на 2-е сутки после однократного применения свечи Залаина (4,5). При рецидивирующих формах рекомендуется повторное применение той же дозы Залаина (1 суппозиторий однократно) через неделю после первого применения. В соответствии с международными рекомендациями по схеме лечения рецидивирующего вагинального кандидоза, для профилактики развития рецидивов назначается 1 суппозиторий Залаина интравагинально до или после менструации, в моно- или комбинированной с системным антимикотиком терапии в течение 4–6 циклов. Применение Залаина возможно при беременности, что обусловлено доказанным отсутствием его системной абсорбции при интравагинальном применении (6).

Литература

1. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. 2002.
2. Carrillo J.A. et al. *J Chemotherapy* 2001; 13(5): 555-62.
3. Dellenbach P., et al. *Int. J. Gynec. Obstet.* 2000; 71 : S47 – S52.
4. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. *Гинекология*, 2006; 8: 4.
5. Подзолкова Н. М., *Гинекология*, 2006; 8: 3: 37-39.
6. Guerin V et al. *J Mycol Med* 1996; De Lunardo MC et al. *J Mycol Med* 1999; 9: 137-142.
7. Torres J. et. al. – *Int. J. of Obstetrics & Gynecology*, 71 (2000). S3- S20.

акusher-lib.ru

Генитальный герпес

Указатель описаний ЛС

Антисептические ЛС

Повидон-йод
■ Бетадин

Иммуномодуляторы

Двухспиральная РНК лизата
дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*
Интерферон альфа-2b человеческий
рекомбинантный
Метилглукamina акридонacetат¹
Синтетический гексапептид
Синтетический мурамилдипептид

Противовирусные ЛС

Ацикловир
Валацикловир
Фамцикловир

Генитальный герпес (ГГ; герпес половых органов) — одна из форм герпетической инфекции, передающаяся половым путем, характеризующаяся появлением высыпаний в области половых органов.

Эпидемиология

Вирусные заболевания — одна из важнейших проблем современной цивилизации. Одним из распространенных возбудителей инфекции является вирус простого герпеса (ВПГ), занимающий второе место по заболеваемости после вируса гриппа. Регистрация ГГ в РФ ведется с 1993 г. За 1994–2001 гг. заболеваемость ГГ в России увеличилась в 2,6 раза. Основная группа риска — женщины репродуктивного возраста (135,7 случая на 100 тыс. населения). В США 21–25% взрослого населения серопозитивны в отношении ВПГ-2. Вместе с тем истинная распространенность ГГ неизвестна ввиду высокой частоты атипичных форм ГГ (до 60%), бессимптомного вирусоносительства, ошибок диагностики.

Классификация

Выделяют следующие **клинико-морфологические формы ГГ**.

- Первый эпизод:
 - первичного ГГ (около 20%) (ВПГ-1 и ВПГ-2);
 - первый клинический эпизод при существующем ГГ (около 80%).
- Рецидивирующий ГГ:
 - ВПГ-2 — значительно чаще, чем ВПГ-1.
- Субклиническое течение (60–90% случаев):
 - бессимптомное;
 - атипичное.

Этиология и патогенез

ГГ вызывают 2 типа вируса простого герпеса (ВПГ):

- ВПГ-2 — наиболее часто;
- ВПГ-1 — обычно вызывает поражение губ, лица, рук, туловища, однако в последние годы увеличилась частота ГГ, вызванного этим вирусом, что, по всей видимости, связано с возросшей популярностью орорегенитального секса.

¹ ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого имеется клинически проявляющаяся или бессимптомная герпетическая инфекция.

Первичное заражение сопровождается размножением вируса в месте инвазии, затем он перемещается по нервному стволу или распространяется гематогенным путем.

Установлено, что ВПГ может длительно персистировать в коже и слизистых оболочках, а также в половых секретах.

В латентном состоянии вирус находится в паравертебральных ганглиях пояснично-крестцового отдела позвоночника на протяжении всей жизни человека.

В механизме реактивации герпетической инфекции важная роль отводится состоянию местного и общего иммунитета, при угнетении которого создаются благоприятные условия для репродукции вируса.

Клинические проявления и симптомы

Первый клинический эпизод первичного ГГ — истинное проявление первичной герпетической инфекции.

У пациенток, которые никогда не отмечали у себя симптомы ГГ и у которых в крови отсутствуют антитела к ВПГ, в среднем через 3–9 суток после полового контакта с инфицированным в области наружных половых органов появляются сгруппированные болезненные пузырьки, которые превращаются в пустулы, вскрывающиеся с образованием язв и серых корочек.

У женщин герпетические высыпания располагаются во влагалище, на половых губах и в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Внешний вид шейки матки обычно не изменен, однако иногда поверхность ее может быть гиперемированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом. Новые высыпания могут появляться на протяжении 7–10 суток от начала заболевания, сопровождаются болью, зудом, парестезией, повышением температуры тела,

ознобом, недомоганием, лимфаденитом, дизурическими явлениями (в 80% случаев возникают до появления высыпаний). Важно подчеркнуть, что выраженность клинических проявлений и общей интоксикации зависит от состояния общего и местного иммунитета пациенток. Продолжительность первого эпизода без лечения составляет 2–3 недели, тогда как продолжительность рецидива заболевания обычно не превышает 5–7 дней.

В 13–35% случаев может наблюдаться асептический менингит с тошнотой, рвотой, онемением затылка, светобоязнью, головной болью.

У 80% пациенток инфицирование ВПГ не сопровождается клиническими проявлениями.

К **первичному клиническому эпизоду при существующей герпетической инфекции** относятся те случаи, когда симптомы заболевания появляются у лиц, у которых ранее уже выявлялись антитела к ВПГ. Выраженность их, как правило, менее интенсивна, чем при первом эпизоде первичной инфекции, однако провести дифференциальную диагностику между этими клиническими формами затруднительно, и при необходимости уточнения типа ГГ требуются лабораторные тесты.

☒ *См. «Диагноз и рекомендуемые клинические исследования».*

Рецидивирующий ГГ наблюдается в 50–70% случаев.

Факторы, провоцирующие рецидивы:

- стрессы;
- переутомление;
- менструация.

Клинические проявления рецидивирующего ГГ варьируют от бессимптомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений.

В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний пациентки ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль иррадирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-

язвенные очаги. В ряде случаев типичные высыпания отсутствуют, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, боль и лимфаденит.

В зависимости от частоты обострений выделяют **3 степени тяжести рецидивирующего ГГ**:

- легкое течение — ремиссия не менее 4 месяцев;
- средней тяжести — ремиссия от 2 до 3 месяцев;
- тяжелое течение — ремиссии от нескольких дней до 6 недель.

Атипичная форма ГГ характеризуется реактивацией инфекции, вызванной ВПГ, без развития клинических признаков заболевания, наблюдается у пациенток с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом. Установлено, что в 40–75% случаев ГГ протекает атипично, без типичных герпетических высыпаний не только во время рецидивов заболевания, но и при первом эпизоде.

Наиболее **значимыми жалобами** в этих случаях являются:

- обильные, без запаха выделения из половых путей, не поддающиеся традиционной антибактериальной терапии (85%);
- упорная вульводиния (78,4%);
- тазовый ганглионеврит (30%);
- рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки (27,8%);
- кандиломы вульвы (17%).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ГГ, независимо от клинического варианта течения и уровня поражения половой системы, базируется на выявлении возбудителя или его компонентов непосредственно в очаге поражения — половом тракте.

Материалом для исследования служат соскобы эпителиальных клеток наружных половых органов (вульвы) и/или влагалища, цервикального канала, эндометрий.

Лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВПГ, не требуется только в том случае, если клиническая картина поражения столь типична, что позволяет поставить диагноз с высокой степенью достоверности.

Для обнаружения ВПГ могут использоваться следующие **методы**:

- вирусологические;
- цитологические;
- иммунологические:
 - выявление антигена ВПГ (реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ);
 - выявление антител в сыворотке крови (иммуноферментный анализ);
- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), дот-гибридизация).

Наиболее приемлемыми для клинической практики методами экспресс-диагностики герпетической инфекции у женщин являются тест-системы, с помощью которых непосредственно в очаге поражения выявляются специфические нуклеотидные последовательности вирусной ДНК (метод дот-гибридизации, ПЦР) или вирусный антиген.

Так как материал для ПЦР-диагностики легче получить, чем для культурального метода, вероятнее, что метод ПЦР является наиболее перспективным. В диагностике поможет типоспецифические методы определения антител к ВПГ-1 и ВПГ-2. В настоящее время типоспецифическим является метод, основанный на определении АТ к гликопротеидам G2 — для ВПГ-2 и G1 — для ВПГ-1. В настоящее время существует только 3 типоспецифических метода серологической диагностики ВПГ, которые одобрены FDA: *Herpes Select ELISA*, *Select immunoblot*, *Captia ELISA*. Значение этих тестов для наблюдения за процессом лечения окончательно не установлено, но они, безусловно, полезны для диагностики рецидивирующих изъязвлений гениталий неизвестной этиологии, для консультирования пациенток с первичной инфекцией и бессимптомных партнеров, пациентов с инфекцией ВПГ-2.

Диагностические системы для определения вирус-специфических антител в крови нельзя использовать в качестве самостоятельного метода диагностики ГГ, однако в комплексе с ранее описанными методами определение титра антител в сыворотке крови может явиться дополнительным маркером заболевания.

Дифференциальный диагноз

При ГГ необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- сифилисом;
- красным плоским лишаем;
- болезнью Бехчета;
- урогенитальным кандидозом;
- болезнью Крона;
- чесоткой;
- пузырчаткой;
- стрептококковым импетиго.

Клинические рекомендации

Основные задачи противогерпетической терапии:

- уменьшение выраженности клинических проявлений;
- предупреждение развития рецидивов;
- профилактики передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Выделяют следующие основные схемы лечения ГГ:

- применение противовирусных ЛС;
- комбинация противовирусных ЛС с иммуномодуляторами.

При выборе схем лечения ориентируются на:

- частоту рецидивов и тяжесть клинического течения ГГ;
- состояние иммунной системы;
- психосоциальные последствия инфекции;
- наличие факторов риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Терапия противовирусными ЛС

В настоящее время существуют 2 схемы применения противовирусных ЛС:

- эпизодическая терапия;
 - превентивная супрессивная терапия.
- Эпизодическая терапия** подразумевает прием ЛС во время обострения инфекции и показана пациенткам с редкими, клинически невыраженными обострениями при наличии четкого продромального периода, во время которого необходимо начать прием ЛС:

Ацикловир внутрь 200 мг 5 р/сут, 5 сут **или**

Валацикловир внутрь 500 мг 2 р/сут, 3–5 сут **или**

Фамцикловир внутрь 250 мг 2 р/сут, 5 сут.

Для санации влагалища при подозрении на смешанную инфекцию целесообразно применение:

Повидон-йод во влагалище 200 мг

(1 свеча) 2 р/сут, 7 дней **или** 1 раз перед сном, 14 сут.

Превентивная супрессивная терапия показана в следующих ситуациях:

- пациенткам с тяжелыми и частыми рецидивами ГГ (более 6 обострений в год, менструальный герпес);
- в парах, в которых один из партнеров не инфицирован ГГ и у которого отсутствуют антитела в крови, с целью профилактики передачи инфекции;
- при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на рецидивы;
- при значительном влиянии инфекции на качество жизни пациента.

ЛС применяют ежедневно, в непрерывном режиме, в течение длительного времени (от 4–6 месяцев до 1–2 лет и более):

Ацикловир внутрь 200 мг 4 р/сут **или** 400 мг 2 р/сут, длительно **или**

Валацикловир внутрь 500 мг–1000 мг 1 р/сут, длительно **или**

Фамацикловир внутрь 250 мг 2 р/сут, длительно.

Иммунная терапия

Большинство зарубежных специалистов отдают предпочтение противовирусной

химиотерапии, т.к. применение иммуномодулирующих препаратов, по их мнению, нецелесообразно в связи с несформированной окончательной концепцией иммунодефицита, возникающего при ГГ. Отечественные специалисты считают правильным применение иммуномодулирующих средств с целью блокады персистенции вируса. Однако перед началом лечения необходимо оценить интерфероновый статус и определить чувствительность клеток пациентки к различным интерфероногенам. Наиболее перспективным представляется сочетание или последовательное использование химиопрепаратов и иммунотерапии.

Двуспиральная РНК лизата дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в/м 2 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций или

Интерферон альфа-2в в прямую кишку 1 млн МЕ (1 свеча) 1 р/сут, 10 сут или

Синтетический гексапептид в/м 1 мл 1 р/сут через сутки, 5 инъекций или

Синтетический мурамилдипептид внутрь 1 табл. 2 р/сут, 10 сут или

Циклоферон в/м 0,25 г 1 р/сут через сутки, 10 инъекций.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — уменьшение частоты рецидивов ГГ и их продолжительности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Противовирусные ЛС обычно хорошо переносятся пациентами.

Из побочных эффектов наиболее часто встречаются тошнота и головная боль.

Литература

1. Генитальная герпетическая инфекция / Под ред. В.И. Кулакова. — М., 2001: 29.
2. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. — М: ДЭКС-Пресс, 2007. — 300 с.
2. Лушкова И.П. Генитальный герпес и носительство антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I. Автореф. дисс. ...к.м.н. — 2007. — 24 с.
3. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: МЕДпресс, 2000: 427.
4. Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1997.
5. Марченко Л.А., Шуришалина А.В. Обоснование принципов современной терапии генитального герпеса // Гинекология; 3: 76–79.
6. Приложение к журналу «Вестник дерматологии и венерологии». Материалы III Российского герпес-форума: Современные представления о диагностике и лечении герпетической инфекции. 2008: 16.
7. Шуришалина А.В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2001.
8. Cernik Ch.; Gallina K., Brodell R.T. The Treatment of Herpes Simplex Infections. An Evidence-Based Review // Arch. Intern. Med. 2008; 168 (11): 1137–1144.
9. Corey L., Bodsworth N., Mindel A., Patel R., Schacker T., Stanberry L., Hutchinson F. An Update on Short-course Episodic and Prevention Therapies for Herpes Genitalis // Herpes. 2007; 14 (Suppl. 1).

Папилломавирусная инфекция половых органов

Указатель описаний ЛС

| | |
|--|-----|
| Вакцина против ВПЧ квадривалентная рекомбинантная | |
| ■ Гардасил | 546 |
| Иммуномодуляторы | |
| <i>Интерферон альфа</i> | |
| <i>Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный</i> | |
| <i>Метилглукамина акридоацетат¹</i> | |
| <i>Синтетический мурамилдипептид</i> | |
| Иммуностимулятор с противовирусным действием | |
| <i>Инозин пранобекс</i> | |
| ■ Изопринозин | 560 |
| Химические коагулянты | |
| <i>Азотная кислота/кислоты органические/меди нитрат</i> | |
| <i>Карболовая кислота/трикрезол</i> | |
| <i>Трихлоруксусная кислота*</i> | |
| Цитостатики | |
| <i>Подофиллотоксин</i> | |
| <i>Подофиллотоксин/альфа- и бета-пелтаины</i> | |
| <i>Фторурацил</i> | |

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) половых органов — инфекция, передаваемая половым путем, характеризующаяся появлением экзофитных разрастаний на внутренних и наружных половых органах, промежности и в перианальной области, а также другими различными поражениями кожи и слизистых оболочек.

ПВИ привлекает внимание различных специалистов ввиду высокой контагиозности и способности некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы.

Эпидемиология

Ежегодно распространенность ПВИ увеличивается, и в настоящее время это одно из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем.

При скрининговых обследованиях ВПЧ выявляют у 10–68% молодых женщин.

Классификация

Выделяют следующие **формы обусловленных ВПЧ поражений половых органов**:

- **клинические формы** (видимые невооруженным глазом):
 - экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные);
- **субклинические формы** (не видимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
 - малые формы (различные поражения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - кондиломатозный цервицит/вагинит;
 - инвертированные кондиломы (с локализацией в криптах);
- **латентные формы** (отсутствие клинических, морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ);
- **цервикальная интраэпителиальная неоплазия (СIN) (или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение)**:

¹ ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

- CIN I — слабо выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
- CIN II — выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз;
- CIN III — тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* ± койлоцитоз, дискератоз;
- микроинвазивная плоскоклеточная карцинома.

Этиология и патогенез

ВПЧ — ДНК-содержащий вирус, который относится к семейству паповавирусов. Характерная особенность этих вирусов заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и/или слизистых оболочек.

В настоящее время описано более 100 различных типов ВПЧ, характеризующихся тканевой и видовой специфичностью. Установлено, что поражение эпителия урогенитального тракта может вызывать ВПЧ около 30 типов, среди которых выделяют типы низкого (6, 11, 42, 43, 44), среднего (31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (16, 18, 45, 36) онкологического риска.

Заражение происходит преимущественно половым путем, однако возможно инфицирование при медицинских манипуляциях, новорожденного — при прохождении родовых путей матери. В настоящее время не исключен и бытовой путь инфицирования ВПЧ низкоонкогенных типов (при совместном купании или через инфицированную одежду).

Внедрение вируса происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Экспрессия вирусом онкопротеидов приводит к снижению способности эпителиальных клеток к апоптозу. В результате на месте внедрения происходит пролиферация клеток эпителия с возникновением разнообразных по форме, величине и структуре экзофитных и эндофитных образований.

Нередко инфицирование не сопровождается появлением клинических проявлений, хотя вирус при этом легко передается половому партнеру.

Активизация ПВИ, как правило, связана с дисбалансом в иммунной системе.

Клинические признаки и симптомы

Проявления ПВИ разнообразны. Наиболее характерны следующие **жалобы**:

- зуд и жжение в области половых органов;
- наличие образования в области наружных половых органов и перианальной области;
- выделения из влагалища;
- диспареуния;
- дизурические явления.

Нередко инфекция протекает бессимптомно, а очаги ПВИ выявляются случайно при осмотре врачом.

Экзофитная форма ПВИ (кондиломы) — наиболее характерный для ПВИ признак. Представляют собой разрастания соединительной ткани с сосудами внутри, покрытые плоским эпителием, которые выступают над поверхностью кожи и слизистой оболочки, имеют тонкую ножку или широкое основание. Кондиломы проявляются в самых разнообразных вариантах: от маленького бугорка на поверхности кожи/слизистых оболочек (беловатого или коричневого цвета — на коже, бледно-розового или красноватого цвета — на слизистых оболочках) до гигантского опухолевидного образования. Поверхность их не изъязвляется и нередко бывает ороговевшей; основание подвижно, не спаяно с подлежащими тканями; консистенция мягкая или плотная.

На шейке матки экзофитные кондиломы могут иметь вид розовых или сероватых возвышений, которые располагаются как в пределах, так и вне зоны трансформации. Если они небольшие, сливные и кератинизированные, то их бывает трудно отличить от лейкоплакии.

Визуально экзофитные кондиломы можно разделить на 3 разновидности: остроконечные, папиллярные, папуловидные. В клинической практике их нередко объединяют под названием ост-

роконечная кондилома, что не всегда соответствует клинической картине.

У 18–85% пациенток с экзофитными кондиломами наружных половых органов имеются очаги инфекции во влагалище и на шейке матки в субклинической форме или в сочетании с CIN.

Субклиническая форма ПВИ характеризуется поражением плоского эпителия без экзофитного роста. Наиболее часто при этой форме заболевания выявляют изменения на слизистой оболочке шейки матки (типичная плоская кондилома, малая форма с наличием единичных койлоцитов, инвертированная кондилома с локализацией в криптах, кондиломатозный цервицит/вагинит). Это наиболее сложный для идентификации вариант морфологических изменений. В клинической практике все гистологические формы таких поражений объединяют под названием плоская кондилома.

ПВИ может сочетаться с различными гинекологическими заболеваниями:

- вульвовагинитом;
 - цервицитом;
 - хроническим сальпингофоритом;
 - нарушениями менструального цикла.
- Почти закономерно сочетание ПВИ с другими инфекционными заболеваниями, для которых характерно поражение половых органов: сифилисом, гонореей, хламидиозом, генитальным герпесом, трихомонозом, уреаплазмозом, СПИДом, бактериальным вагинозом, урогенитальным кандидозом.

Одной из клинических разновидностей ПВИ, развитие которой связывают с ВПЧ типа 16, является **бовеноидный папулез**. Очаги поражения при этой форме представлены красноватыми или пигментированными пятнами, возможно также появление различных размеров плоских папулезных элементов, которые могут сливаться в бляшки. Поверхность элементов гладкая или бархатистая. Очаги могут быть как одиночными, так и располагаться группами. Заболевание поражает кожу и слизистые оболочки половых органов, реже — перианальную область, промежность и бедра. У женщин чаще всего поражаются малые и большие половые губы, клитор. Описаны

случаи поражения слизистой оболочки ротоглотки. В противоположность болезни Боуэна бовеноидные папулы считаются доброкачественными и спонтанно регрессируют, хотя изредка могут принимать злокачественную форму.

Верруциформная эпидермодисплазия — редкое наследственное заболевание, при котором ПВИ приобретает генерализованное хроническое течение. Элементы сыпи при верруциформной эпидермодисплазии напоминают плоские бородавки, а при локализации на туловище — разноцветный лишай. Высыпания на коже обычно крупные, многочисленные, сливающиеся между собой и напоминающие географическую карту. Цвет элементов обычно соответствует цвету нормальной кожи, но может быть розовым или светло-коричневым. В последнем случае элементы напоминают старческие или солнечные кератомы. Для верруциформной эпидермодисплазии характерно возникновение линейных элементов в местах травм (феномен Кебнера). Локализация заболевания может быть разной — лицо, туловище, конечности и т.д., но излюбленными местами можно назвать тыльную поверхность кистей, руки, ноги, лицо и переднюю поверхность туловища.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Минимальный набор диагностических исследований при подозрении на ПВИ включает:

- сбор анамнеза (необходимо обращать внимание на упоминание следующих фактов: наличие бородавок на половых органах, кондилом у полового партнера; заболевание шейки матки в анамнезе, большое число половых партнеров);
- анализ клинических проявлений заболевания;
- расширенную кольпоскопию (обращают внимание на ацетобелый эпителий, йоднегативные участки, «мозаику», пунктацию и др.);
- диагностику с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления

ДНК ВПЧ (соскоб щеткой с места поражения);

- исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- гистологическое исследование биоптатов (показания — нетипичные формы экзофитных кондилом или атипичные кольпоскопические признаки).

Наиболее **специфические признаки ПВИ** по данным гистологического исследования:

- обнаружение койлоцитов, дискератоцитов;
- акантоз (утолщение шиповатого слоя);
- папилломатоз (разрастание соединительнотканых сосочков);
- гиперплазия базального слоя эпидермиса.

Дифференциальный диагноз

Существуют значительные трудности в дифференциальной диагностике эндофитных форм ПВИ и атипичных изменений эпителия, ассоциированных с ВПЧ.

Как правило, при первых отмечается выраженный акантоз с менее характерным дискариозом, чем при CIN. По мере нарастания тяжести CIN выраженность койлоцитарной атипии уменьшается.

В связи с трудностями в дифференциальной диагностике в последние годы внедряется новая классификация системы Бетесда (Bethesda), в которой CIN I и субклиническая ПВИ объединены термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени».

Кроме того, ПВИ иногда приходится дифференцировать от болезни Боуэна, разноцветного лишая, плоских бородавок, солнечного кератоза.

Клинические рекомендации

Деструкция кондилом

Методы деструкции:

- механическое разрушение (уровень доказательности В):

— физические методы (криодеструкция, лазерокоагуляция, диатермокоагуляция, радиоволновая терапия, электрохирургическое иссечение);

— прижигание кондилом химическими веществами;

- применение цитостатических ЛС (уровень доказательности С).

Так как полное излечения от ПВИ в настоящее время достичь невозможно, то целью терапии является **деструкция экзофитных кондилом и атипичски измененного эпителия:**

Азотная кислота/кислоты органические/меди нитрат, р-р, нанести на поверхность кондилом 1–3 р/нед, при необходимости обработку повторить **или**

Карболовая кислота/трикрезол, р-р, нанести на поверхность кондилом однократно, при необходимости обработку повторить через 1 нед **или**

Подобифиллотоксин, 0,5% р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 2 р/сут, 3 сут, затем перерыв 4 сут, длительность курса 5 нед **или**

Подобифиллотоксин/α- и β-пелтаины, 10–20% спиртовой р-р, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1–2 р/нед, 4–5 нед **или**

Трихлоруксусная кислота, 80–90% р-р, нанести на поверхность кондилом однократно (при необходимости повторно через 3–6 сут) **или**

Фторурацил, 5% крем, смазывать пораженные участки кожи и слизистой оболочки 1 р/сут на ночь в течение 1 нед **или** 1 р/нед, 10 нед.

Иммунная терапия

В ряде случаев целесообразно применение иммуномодуляторов (при обширных поражениях, рецидивирующих и осложненных формах). Эти ЛС назначают за 7–10 суток до применения деструктивных методов лечения (иногда терапию продолжают после деструкции):

Инозин пранобекс 500 мг (рекомендуемая доза 50 мг/кг в сут, разделенная

на 3–4 приема). Рекомендуемая схема приема при ПВИ по 2 таб. 3 р/сут 5 дней, далее с 3-кратным повторением данного курса с интервалом 1 мес.

Интерферон α в/м 100 000 МЕ через 2–3 сут, 10 инъекций **или**

Интерферон α -2b, мазь или гель, нанести на пораженные поверхности 1–2 р/сут, 7–10 сут, **или** свечи в прямую кишку **или** во влагалище 500 000–1500 000 ЕД 2 р/сут, 10 сут **или**

Синтетический муромидипептид 10–20 мг/сут, 10 сут **или**

Циклоферон в/м 0,25 г через сутки, 10 инъекций.

При сочетании ПВИ с другими ИППП показано лечение последних.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- клиническое излечение;
- снижение числа рецидивов.

Женщинам, у которых ранее был выявлен ВПЧ типов 16 и 18, в дальнейшем с целью раннего выявления предраковых изменений шейки матки показано проводить профилактический осмотр, включающий кольпоскопию, ПЦР и мазок по Папаниколау, 2 раза в год.

Ошибки и необоснованные назначения

При изолированной ПВИ назначение антибактериальных ЛС нецелесообразно.

Прогноз

В большинстве случаев с течением времени ВПЧ спонтанно исчезает.

Доказано, что 90–100% случаев рака шейки матки связаны с ВПЧ высокоонкогенных типов, при этом заражение в основном происходит в юношеском, а малигнизация — в более зрелом возрасте.

Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция шейки матки // Гинекология. 2001; 3: 77–81.
2. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Рос. журн. кожн. венер. бол. 2001; 1: 51–56.
3. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Совр. онкол. 2001; 2: с. 2–4.
4. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрограф-медиа, 2001.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижнего отдела гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дисс. ... д.м.н. 2003.
6. Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human Papillomavirus and Blastocyst Apoptosis // J. Assisted Reproduction and Genetics. 2002; 3: 132–136.
7. Zur Hausen H. Viruses in human tumors — reminiscences and perspectives // Adv. Cancer. Res. 1996; 68: 1–22.
8. Russomano F., Reis A., Camargo M., et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN / Systemic review. San. Paulo. Mtd // J. Rev. Paul. Med. 2000; 118 (4): 109–115.



Возможности терапии папилломавирусной инфекции (обзор литературы)*

Среди заболеваний, передающихся половым путем, папилломовирусная инфекция (ПВИ) гениталий занимает особое место. Это обусловлено не только широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, но и доказанной онкогенностью вируса.

В настоящее время установлено, что ВПЧ (типы 16 и 18) — один из этиологических факторов плоскоклеточного рака шейки матки у женщин, а также цервикальной интраэпителиальной неоплазии, относящейся к предраковым заболеваниям и способной трансформироваться в преинвазивную карциному.

Ряд исследователей полагают, что развитие вирусной инфекции происходит на фоне изменений в иммунной системе организма, что обуславливает необходимость иммунокоррекции при ВПЧ-инфекции.

В настоящее время хорошо изученным является препарат Изопринозин (inosine pranobex), который относится к иммуномодуляторам с противовирусной активностью, он подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Весьма важным является то, что препарат обладает иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов. Препарат также стимулирует неспецифический иммунитет, усиливает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток. Максимальная кон-

центрация Изопринозина достигается через 1 ч после приема 1500 мг препарата. Первый период полувыведения (50 мин) связан с образованием мочевой кислоты. Второй период полувыведения 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Показаниями для применения Изопринозина являются: вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в т.ч. заболевания, вызванные вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, *Varicella zoster* (включая ветряную оспу), вирусами кори, паротита, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барра; вирусный бронхит; острые и хронические вирусные гепатиты В и С; заболевания, вызванные вирусом папилломы человека; подострый склерозирующий панэнцефалит; хронические инфекционные заболевания мочевыводящей и дыхательной систем; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях и др.

В литературе имеются данные об его успешном применении при лечении остроконечных кондилом, генитального герпеса, папилломавирусной инфекции шейки матки, при вульводинии, обусловленной инфекционно-воспалительными процессами цервикальной интраэпителиальной неоплазии и т.д.

Так, Кедрова А.Г. с соавт., (2005) указывают, что на первом этапе лечения больные по поводу (CIN) и рака шейки матки должны подвергаться электрокоагуляции, криодеструкции, лазерокоагуляции, электрокоагуляции, электрокоагуляции. На втором этапе должно проводиться противовирусное лечение, т.к. персистенция

*Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Костава М.Н. (ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, директор — академик РАМН, профессор Г.Т. Сухих)

вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания. По их данным, применение противовирусного Изопринозина до операции (1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) сопровождается значительным снижением активности вируса HPV 16 и 18 типов, определяемых при ПЦР диагностике. Авторы указывают, что уже после первого курса лечения тест на вирус отрицательный у 77,8% больных.

Эффективность комбинированного лечения (этиотропный препарат, Изопринозин и абляция) при хронических цервицитов и вагинитов была изучена у 64 больных с гистологически подтвержденными субклиническими формами ПВИ, CIN I (Прилепская В.Н., Роговская С.И., 2007). Эффективность лечения в группе с применением Изопринозина была выше и составила 87,5%, в то время как при монотерапии — 65,6%. Частота рецидивирования ПВИ к 6-му месяцу наблюдения составила 9,4 и 28,1% соответственно. Кроме того, авторы выявили более высокую частоту очищения от ВПЧ через 6 месяцев (65,6 и 46,9% соответственно) и более качественную эпителизацию.

Следует отметить, что применение Изопринозина в комплексном лечении больных с вульводинией, обусловленной хроническими вульвовагинитами, можно считать эффективным и перспективным методом лечения. Так, по данным Костава М.Н. и соавт. (2009), доказано, что клинические проявления хронического вульвовагинита и цервицита, обусловленного ВПЧ и ВПГ, сопровождаются изменениями системного и локального иммунитета, что может проявляться снижением выработки фактора некроза опухоли и повышением продукции интерлейкина-10 клетками эпителия, снижением индукции α -интерферона и повышением сывороточного интерферона в периферической крови наряду с изменениями клеточного иммунитета. Более значимые изменения наблюдаются при обнаружении высокоонкоген-

ных типов ВПЧ. Авторами Изопринозин применялся при вульводинии, обусловленной инфекционно-воспалительными процессами. Всего было обследовано и пролечено 50 пациенток с вульводинией. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного лечения (этиотропная антибактериальная или противовирусная терапия и Изопринозин) была достоверно выше и составила 87,5%, в то время как при монотерапии — 50%.

В другом исследовании выявлена высокая эффективность Изопринозина в лечении ПВИ, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой и средней степени тяжести у 44 пациенток в возрасте 21–45 лет (Потапов В.А. и соавт., 2006). Результаты исследования показали, что в иммунном статусе пациенток отмечено достоверное повышение общего количества лимфоцитов, количества Т, CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов, что обусловлено иммуномодулирующим действием Изопринозина.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что Изопринозин можно считать эффективным препаратом для лечения поражений нижнего отдела генитального тракта, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Литература

1. Прилепская В.Н., Костава М.Н. *Возможности терапии папилломавирусной инфекции // Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (1): 1–4.
2. Прилепская В.Н., Роговская С.И. *Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // Русский медицинский журнал.* 2007; 16 (3): 1–5.
3. Забелов А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н., Волошин В.В. и др. *Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений*

- шейки матки // Фарматека. 2005; 3: 72–75.
4. Потапов В.А., Демченко Т.В., Стрельцова Т.Р., Гавриш Л.П. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Репродуктивное здоровье женщины. 2006; 1 (25): 134–135.
5. Прилепская В.Н., Костава М.Н., Назарова Н.М., Фофанова И.Ю. Эффективность применения Изопринозина при лечении вульводинии, обусловленной инфекционно-воспалительными процессами // Русский медицинский журнал. 2009; 17 (16): 1046–1048.

Урогенитальная микоплазменная инфекция

Указатель описаний ЛС

Противомикробные ЛС

Азитромицин
 ■ Азитрокс 521

- Азицид
- Сумаamed

Джозамицин

Доксициклин

Протеолитические ферменты

Химотрипсин

Синтетические антибактериальные ЛС

Ломефлоксацин

Метронидазол

Моксифлоксацин

Системные энзимы

Панкреатин / папаин / бромелаин / трипсин / химотрипсин / амилаза / липаза / рутозид

Противогрибковые ЛС

Итраконазол

Нистатин

Флуконазол

- Микофлюкан 589
- Флюкостат 617

Микоплазмы вызывают у человека различные инфекционно-воспалительные заболевания: респираторные, урогенитальные, внереспираторные.

Эпидемиология

По различным данным, распространенность урогенитальных микоплазм (*U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) среди населения варьирует от 15 до 80%. В 13–15% случаев они выявляются у клинически здоровых людей, в 60–75% случаев — у пациенток с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов при:

- циститах — в 60–75% случаев;
- сальпингоофоритах — в 70–85%;
- эндометритах — до 40%;
- вагинитах — в 35–48%;
- хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза — в 45–64%;
- бесплодии — 47–65%;
- эндометриозе — 45–68%;
- патологии шейки матки — 25–37%.

Факторы риска развития УГМ:

- беспорядочная половая жизнь;
- гиперэстрогения;
- иммунодефицитное состояние.

Классификация

Классификация УГМ:

- свежий (острый, подострый, вялотекущий);
- хронический;
- носительство микоплазменной инфекции.

По преобладающим клиническим проявлениям выделяют:

- цистит, уретрит;
- вульвовагинит;
- эндоцервицит;
- эндометрит;
- сальпингит и т.д.

Этиология и патогенез

Термином «микоплазмы», как правило, обозначают все микроорганизмы семейств *Mycoplasmataceae* и *Acholeplasmataceae*.

В настоящее время известно более 180 видов микоплазм. Человек является хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм: *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. lipophilum*, *M. orale*, *M. hominis*, *M. salivaria*, *M. penetrans*, *M. pirum*, *M. pneumoniae*, *M. spermatofilium*, *U. urealyticum*, *Acholeplasma laidlawii*. Большинство из них — факультативные анаэробы. В акушерско-гинекологической практике при обследовании наиболее часто определяют *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Патогенными свойствами обладают следующие микоплазмы:

- *M. pneumoniae*;
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Mycoplasma genitalium*;
- *M. hominis*;
- *M. penetrans*;
- *M. fermentans*.

В настоящее время этиологическая роль *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, считается доказанной в развитии следующих заболеваний:

- негонококкового уретрита у мужчин, эпидидимита, простатита;
- цистита, бесплодия, воспалительных процессов в органах малого таза, невынашивания беременности, преждевременных родов, перинатальной патологии, мертворождений у женщин.

Внедрение микоплазм в макроорганизм происходит воздушно-капельным и половым путем через слизистые оболочки.

Преимущественный путь распространения УГМ — половой. Возможны различные пути передачи инфекции от матери плоду (восходящий, гематогенный).

☒ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный микоплазмоз и беременность».

Один из основных факторов, обуславливающих патогенность микоплазм, — их способность прикрепляться к мембране клетки хозяина. Контакт между мембранами микоплазм и клеток хозяина настолько тесный, что приводит к слиянию контактирующих мембран. В результате взаимодействия микоплазм

и клеток возможно изменение антигенного состава взаимодействующих мембран и как следствие — индукция различных аутоиммунных реакций. Адсорбция микоплазм на лимфоцитах приводит к иммуносупрессивному эффекту.

Инфекции, вызываемые микоплазмами, имеют следующие характерные черты:

- по клинико-морфологическим признакам микоплазменные инфекции сходны с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами: хламидиями, вирусами, грибами; они не имеют собственных клинических проявлений, что весьма осложняет диагностику и свидетельствует о необходимости применения лабораторной диагностики и получения эпидемиологических данных;
- микоплазменные инфекции могут протекать остро, но чаще характеризуются хроническим рецидивирующим течением;
- развитие микоплазмозов в значительной степени определяется чувствительностью хозяина к этой инфекции;
- характер патологического процесса зависит от входных ворот инфекции;
- микоплазменные инфекции часто сопровождаются различными иммунопатологическими реакциями, которые осложняют и во многом определяют течение заболевания;
- микоплазмы могут вызывать локальную инфекцию. Однако часто наблюдается диссеминация возбудителя в тканях и органах, что приводит к генерализации процесса;
- для микоплазменных инфекций характерна длительная персистенция возбудителя в инфицированном организме. Причиной являются слабая иммуногенность, широкая вариабельность мембранных белков, генетическое разнообразие микоплазм и, следовательно, их способность ускользать от иммунного надзора хозяина.

Основные характеристики урогенитальных микоплазм

К основным факторам патогенности микоплазм относятся ферменты агрессии

(фосфолипазы, аминокептидазы, нейроминидазы, сиалидаза, гиалуронидаза и т.п.), адгезины, токсины, и продукты метаболизма. *U. urelyticum*, помимо фосфолипазной, обладает высокой протеазной активностью, направленной на IgA человека, в результате чего иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреоплазм и предотвращать развитие инфекции. Адгезины входят в состав поверхностных антигенов и способствуют адгезии микоплазм на клетках хозяина, что имеет ведущее значение в иницировании инфекционного процесса. Микоплазмы способны прикрепляться к эпителиальным клеткам, к фибробластам, сперматозоидам, эритроцитам.

- *M. hominis* способна адсорбироваться на различных эукариотических клетках организма человека, в т.ч. на сперматозоидах, и вызывать в клетках хромосомные aberrации.
- *M. genitalium* содержит мембранный антиген, сходный с таковым у *M. pneumoniae*, в силу чего имеет сходные свойства. Обнаруживается не только в урогенитальном тракте, но и в зеве.
- *U. urealyticum* — гетерогенная группа микроорганизмов. В настоящее время выделяют 14 серотипов, которые можно объединить в 2 биовара: Parvo и T-960. Однако роль отдельных серотипов остается невыясненной из-за отсутствия стандартных методик их определения и присутствия нескольких различных серотипов у одного человека. *U. urealyticum* обладают протеазной активностью против IgA человека, в результате чего иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреоплазм и предотвращать развитие инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления урогенитальной микоплазменной инфекции не имеют характерных признаков. Наиболее частыми жалобами пациенток являются

легкий зуд и жжение в области половых органов, дизурические явления.

При обследовании в 40–50% выявляется вульвовагинит, в 45–50% — бактериальный вагиноз, в 50–60% — эндоцервицит, в 40–45% — цистит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основное место в диагностике урогенитальной микоплазменной инфекции принадлежит лабораторным методам.

Применяют 3 группы методов:

- культуральное исследование;
- иммунологические методы выявления антигенов микоплазм и антител к ним в сыворотке крови;
- молекулярно-биологические методы.

Материал для исследования: мазки из влагалища, цервикального канала, моча, околоплодные воды, сыворотка крови (для некоторых иммунологических методов).

Достоинство культурального метода — 100% специфичность и возможность получения чистой культуры для дальнейшего исследования выделенных штаммов и, в частности, определения их чувствительности к основным противомикробным ЛС.

Недостатки — низкая чувствительность, связанная с трудностью подбора питательных сред, большим числом штаммов, неспособностью некоторых из них расти в отсутствие живых клеток и длительностью культивирования.

Иммунологические методы, направленные на выявление антигенов:

- реакция агрегат-гемагглютинации позволяет выявить антигены микоплазм в сыворотке крови пациенток. Минимальный диагностический титр 1:8;
- иммуноферментный анализ — минимальный диагностический титр 1:200;
- реакция непрямой иммунофлуоресценции — результат считается положительным при выявлении не менее 10 светящихся гранул (микоплазм на мембранах клеток);

- реакция прямой иммунофлуоресценции.

Антитела к микоплазмам в сыворотке крови могут быть выявлены с помощью различных реакций. Однако при УГМ данные методы малоинформативны из-за слабой антигенности возбудителей и сопутствующего этому заболеванию иммунодефицитного состояния.

К молекулярно-биологическим методам диагностики относится полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявить фрагменты ДНК возбудителя в исследуемом материале (считается наиболее информативным методом диагностики УГМ).

Дифференциальный диагноз

Так как УГМ не имеет специфических клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП).

Клинические рекомендации

Критериями для назначения этиотропной терапии при выявлении УГМ следует считать:

- клинические проявления воспалительного процесса уrogenитального тракта;
- результаты комплексного микробиологического обследования с количественной оценкой наличия *M. hominis* и *U. urealyticum* $>10^4$ КОЕ/мл;
- предстоящие оперативные или инвазивные вмешательства (роды, аборт, введение ВМС и т.д.);
- бесплодие, если все другие причины устранены;
- осложненное течение беременности, отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, преждевременные роды, мертворождение, перинатальная патология).

При отсутствии клинических проявлений патологического процесса и выявлении уrogenитальных микоплазм в низких титрах (менее 1000 КОЕ/мл) целесообразно рассматривать наличие микоплазм

как носительство, при этом антибактериальная терапия не требуется.

Противомикробная терапия

Представители семейства *Mycoplasmataceae* чувствительны к противомикробным ЛС следующих фармацевтических групп:

- тетрациклинам;
- макролидам;
- фторхинолонам.

В качестве моноинфекции встречается в 15–17%, в остальных случаях сочетается с другой условно-патогенной микрофлорой.

Для лечения уrogenитальной микоплазменной инфекции рекомендуется применять:

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 10 сут **или**

Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 10 сут **или**

Азитромицин внутрь 0,25 г 2 р/сут, 10 сут **или**

Ломефлоксацин 0,4 г 1 р/сут, 10 сут **или**

Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут, 10 сут **или**

Клиндамицин 0,3 г 3 р/сут, 10 сут.

Учитывая частое сочетание УГМ с инфекцией, вызванной кокковой флорой, бактероидами, анаэробами и грибами, в схемы антибактериальной терапии должны быть включены метронидазол и противогрибковые ЛС:

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 10 сут

+

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5–10 сут **или**

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5–10 сут **или**

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

При лечении *M. genitalium* препаратом выбора считается азитромицин (МПК-0,002–0,008 мг/л). При выявлении *M. genitalium* азитромицин применяют 500 мг однократно, затем по 250 мг в сутки 5 дней подряд.

Энзимная терапия

Антибактериальную терапию целесообразно проводить на фоне применения

протеолитических ферментных препаратов или системных энзимов, потенцирующее действие антибиотиков:

Системные энзимы внутрь 1–5 драже
3 р/сут, не менее 10 сут или
Химотрипсин в/м 5–10 мг 1 р/сут,
10 сут.

- присоединение другой инфекции, вызванной как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами;
- изменение гормонального фона (гиперэстрогения и др.);
- изменение иммунного состояния организма.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается через 3–4 недели после его окончания.

Критерий излеченности — отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических признаков заболевания.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Соответствуют таковым при применении конкретных антибиотиков.

Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины — антибактериальные ЛС, применение которых при УГМ необоснованно, т.к. микоплазмы не обладают клеточной стенкой, на которую направлено воздействие этих ЛС.

10–25% *U. urealyticum* не чувствительны к тетрациклину; *M. hominis* не чувствительна к эритромицину.

Прогноз

Для УГМ в большинстве случаев характерно длительное рецидивирующее течение.

Для уреоплазменной инфекции характерна длительная персистенция возбудителя. Специфическая терапия, приводящая к клиническому улучшению, часто не обеспечивает элиминации возбудителя, который может активизироваться под влиянием различных факторов:

Литература

1. Макарян В.С. Патолофизиологические, нейроэндокринные, перинатальные особенности невынашивания беременности, обусловленные негонококковой урогенитальной инфекцией: Автореф. дисс. ... к.м.н — Ереван, 1993.
2. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г. и др. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. — М., 2001.
3. Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека: Руководство для врачей. — М., 1999.
4. Танаков А.И. Структурно-функциональные особенности внеплацентарных оболочек при беременности, отягощенной микоплазменной инфекцией: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 1992.
5. Туманова Ю.В., Кудашов Н.И. Роль микоплазменной инфекции в клиническом течении смешанных вирусно-бактериальных инфекций у новорожденных. III Российский форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. — М., 2001.
6. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002.
7. Шаджил Кизхакку Витил Педин Хара Поал. Результаты обследования новорожденных со смешанной и микоплазменной инфекцией: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 1998.
8. Barile M.F., Crabowski M.W., Stephens E.B., et al. *Mycoplasma hominis*-tissue cell interactions: a review with new observations on phenotypic and genotypic properties // *Sexually Transd. Dis.*; 10: 345–344.
9. Ghezzi F., Gomez R. et al. Elevated interleukin-8 concentration in amniotic fluid of

- mother whose neonates subsequently developed bronchopulmonary distress // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998; 78 (1).*
10. Rasin S., Yogev D., Naot Y. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // Microbiology and Molecular Biology Reviews. 1998: 1094–1156.*
 11. Stephens E.B., Aulakh G.S., Rose D.L., Tully J.G., Barile M.F. *Interspecies and intraspecies DNA homology among established species of Achleplasma: a review Yale // J. Biol. Med. 1983; 56: 729–735.*
 12. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR. 2006; 55(30): 1–94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*

Урогенитальный хламидиоз

Указатель описаний ЛС

Иммуномодуляторы

- Азоксимера бромид
Аминодигидрофталазиндион натрия¹
Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валлил-тирозил-аргинин²
Гексозный гликозид (очищенный экстракт побегов *Solanum tuberosum*)³
Глюкозаминил-мурамил-дипептид⁴
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный⁵
Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000–40 000 кД⁶
Комбинация синтетических производных фталгидрозида⁷
Метилглюкамина акридоначетат⁸
Тилорон

Комбинированные препараты

- Флуконазол/азитромицин/
секидазол
■ Сафоцид 608

Противомикробные ЛС

- Азитромицин
■ Азитрокс 521
■ Азицид
■ Сумамед
Амоксициллин
Джозамицин
Доксициклин
Кларитромицин
Офлоксацин
Спарфлоксацин
Рокситромицин
Эритромицин
Эритромицина этилсукцинат

- Неосложненный урогенитальный хламидиоз 348
Осложненный урогенитальный хламидиоз 349
Персистирующая инфекция 349
Урогенитальный хламидиоз и беременность 349

Урогенитальный хламидиоз (УХ) — высококонтагиозное инфекционное заболевание, вызываемое определенными серотипами *Chlamydia trachomatis*, передающееся половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее существенное влияние на генеративную функцию.

Эпидемиология

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности.

В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной инфекции среди всех заболеваний, передающихся половым путем, составляет 5%, в России — 19%.

Статистика, основанная на регистрации заболеваемости УХ в России и проводимая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа пациенток. Лишь в 2000 г. зафиксировано незначительное снижение числа случаев впервые установленного диагноза хламидийной инфекции.

Классификация

В соответствии с МКБ-10 выделяются следующие клинические формы УХ.

- Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:
 - цервицит;
 - цистит;
 - уретрит;
 - вульвовагинит.
- Хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:
 - эпидидимит;
 - воспалительные заболевания органов малого таза у женщин;
 - орхит.

¹ ЛС, зарегистрированное в РФ: Галавит.

² ЛС, зарегистрированное в РФ: Имунофан.

³ ЛС, зарегистрированное в РФ: Панавир.

⁴ ЛС, зарегистрированное в РФ: Ликопид.

⁵ ЛС, зарегистрированное в РФ: Виферон, Кипферон.

⁶ ЛС, зарегистрированное в РФ: Имуномакс.

⁷ ЛС, зарегистрированное в РФ: Тамерит.

⁸ ЛС, зарегистрированное в РФ: Циклоферон.

- Хламидийная инфекция аноректальной области.
- Хламидийный фарингит.
- Хламидийная инфекция другой локализации.

Этиология и патогенез

Chlamydia trachomatis имеет 2 биовара, 15 сероваров, вызывает трахому, урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивит и пневмонию новорожденных.

Возбудителем УХ являются серовары D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K.

C. trachomatis отличается уникальным циклом развития, затрудняющим воздействие на него специфических средств, возможностью к персистенции и образованию атипичной инфекции (одновременное присутствие всех стадий цикла размножения хламидий).

Характеризуется наличием в своем жизненном цикле двух форм, различающихся по морфологическим и биологическим свойствам:

- внеклеточные формы (элементарные тельца) — метаболически неактивные формы возбудителя, устойчивые к антибактериальным ЛС, ответственные за передачу инфекции от одного хозяина другому;
- внутриклеточные формы (ретикулярные тельца) — метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие размножение *C. trachomatis*.

Продолжительность полного цикла развития *C. trachomatis* составляет 48–72 ч.

Источником инфекции являются лица с клинически проявляющимся или бессимптомным УХ.

Механизм передачи инфекции — контактный, **пути передачи** — половой и контактно-бытовой. Возможно также вертикальное инфицирование плода (см. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз»).

Возбудитель *C. trachomatis* обладает высокой тропностью к цилиндрическому эпителию, в связи с чем первичный очаг инфекции, как правило, локализуется в мочеиспускательном и цервикальном каналах.

В патогенезе УХ можно условно выделить следующие **стадии**:

- инфицирование;
- формирование первичного очага инфекции;
- внутриклеточное размножение *C. trachomatis*, ведущее к развитию воспалительного процесса в пораженных клетках и распространению инфекции (эта стадия характеризуется появлением клинических проявлений заболевания);
- органические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунных реакций.

Инфицированию органов малого таза способствуют следующие факторы:

- истмико-цервикальная недостаточность;
- искусственное прерывание беременности;
- оперативные вмешательства гинекологического профиля;
- прием контрацептивов;
- установка внутриматочных средств.

Клинические признаки и симптомы

Все течение хламидиоза можно разбить на следующие этапы:

- первичное инфицирование;
- рецидивирующее течение, персистенция или самоизлечение;
- развитие осложнений.

Выделяют следующие **клинические формы УХ** у женщин:

- острый (свежий, неосложненный) хламидиоз нижних отделов мочеполового тракта:
 - цервицит;
 - бартолинит;
 - уретрит;
 - парауретрит;

- хронический (длительно текущий, персистирующий или рецидивирующий, осложненный) хламидиоз органов малого таза и других мочеполовых органов:

- эндометрит;
- сальпингит;
- сальпингоофорит;
- перигепатит;
- периаппендицит;
- пельвиоперитонит;

- носительство хламидийной инфекции.

Инкубационный период варьирует от 5 до 30 дней (в среднем 14–21 день).

Самая частая клиническая форма УХ — **хламидийный цервицит**, протекающий у большинства женщин (до 80%) бессимптомно. Лишь у 1/3 пациенток наблюдаются:

- дизурические явления;
- зуд и жжение в области промежности;
- слизисто-гнойные выделения из влагалища;
- тянущие боли в низу живота.

При осмотре с помощью зеркал:

- шейка матки может быть как нормальной, так и гиперемированной окраски, отечной;
- вокруг наружного зева обнаруживаются эрозии, нередко лимфоидные фолликулы, характерные только для хламидийного цервицита;
- выделения из цервикального канала обильные, слизисто-гнойные.

Одновременно с шейкой матки возможно поражение мочеиспускательного канала и парауретральных желез, реже — слизистой оболочки прямой кишки и больших желез преддверия влагалища (бартолиниевых желез).

Хламидийный бартолинит протекает с маловыраженной клинической картиной. При пальпации воспаленной бартолиновой железы из устья выводного протока выделяется мутное содержимое. При распространении воспалительного процесса на прилежащие ткани образуется болезненный инфильтрат.

У 4,5% женщин с хламидийным цервицитом возможно развитие **перигепатита**, у 2% — **периаппендицита** (воспаление брюшины, покрывающей данные органы).

При этом температура тела не повышена, СОЭ увеличена, имеются выделения из влагалища, разной степени выраженности боли в области указанных органов, симптомы раздражения брюшины.

Хламидийный эндометрит развивается медленно, характерны следующие клинические проявления:

- боли внизу живота;
- мено- и метроррагии;
- при бимануальном исследовании: пальпация матки болезненна, пальпация областей придатков безболезненна.

Изолированный хронический хламидийный эндометрит встречается редко, чаще он сочетается с хроническим сальпингитом или сальпингоофоритом, для которых характерны:

- тупые, ноющие боли внизу живота, крестцовой области, усиливающиеся при напряжении;
- болезненность придатков при бимануальном исследовании.

Хламидийный пельвиоперитонит развивается как осложнение сальпингита и сальпингоофорита. На фоне жалоб, характерных для сальпингита, появляются резкие боли внизу живота, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, задержка стула, метеоризм, повышение температуры тела до 38–40° С (однако температура тела может быть и субфебрильной), тахикардия, выраженный лейкоцитоз.

Синдром Фитц—Хью—Кертиса — сочетание острого хламидийного перитонита и острого фиброзного перигепатита. Для этой формы заболевания характерно сочетание признаков перитонита и острого холецистита. Образуются многочисленные спайки, соединяющие печеночную капсулу с париетальной брюшиной. Встречается у молодых сексуально активных женщин. У таких пациенток в 10% случаев обнаруживаются гонококки.

Синдром Рейтера, или **уретрокуло-синовиальный синдром**, — наиболее грозное осложнение хламидиоза, часто ведущее к инвалидности больного (деформация и контрактура суставов). Характеризуется триадой симптомов: урет-

рит, конъюнктивит и артрит. Также при синдроме встречается различного вида поражение кожных покровов и цирциарный баланопостит. Механизм развития полностью не установлен, в основном высказываются мнения об аутоиммунной природе синдрома, при котором организм начинает вырабатывать антитела против собственных эпителиальных клеток. Если раньше синдром Рейтера отмечался преимущественно только у мужчин, то в последнее время стали отмечаться случаи заболевания у женщин.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клинические проявления УХ неспецифичны. Диагностика основывается на данных **лабораторных исследований**.

Используют методы, направленные на выявление *S. trachomatis* или его антигенов в материале, полученном из мочеиспускательного и цервикального каналов:

- метод прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами;
- культуральное исследование;
- полимеразную/лигазную цепную реакцию;
- иммуноферментный анализ;
- ДНК-, РНК-гибридизацию.

Диагноз считается верифицированным в случае обнаружения *S. trachomatis* с помощью двух методов, один из которых — ПЦР.

Определение титра антител к *S. trachomatis* в сыворотке крови носит вспомогательный характер, однако при динамическом наблюдении позволяет судить об активности процесса.

При невыявленном источнике инфицирования необходима постановка комплекса серологических реакций на сифилис, определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С (до начала лечения и через 3 месяца после него).

Дополнительные исследования при осложненном УХ:

- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови и общий анализ мочи;

- трансабдоминальное УЗИ органов малого таза;
- иммунный статус (интерфероновый статус с определением чувствительности интерферонпродуцирующих клеток к иммуномодуляторам);
- аспирация содержимого полости матки (при подозрении на хламидийный эндометрит);
- диагностическая лапароскопия с биопсией маточных труб, спаек, забором экссудата (для уточнения характера бесплодия, при необходимости — с целью дифференциальной диагностики с острой хирургической и гинекологической патологией).

Дифференциальный диагноз

В комплекс диагностических мероприятий при дифференциальной диагностике хламидийной инфекции с другими заболеваниями, передающимися половым путем, у всех пациенток с УХ в обследование должны быть включены ПЦР (для выявления специфических возбудителей) и культуральное исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала (для выявления условно-патогенной флоры).

Клинические рекомендации

Пациенток с УХ следует информировать о том, что их половые партнеры подлежат обследованию, а при необходимости и лечению.

Следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов без предохранения барьерным методом до микробиологически доказанного излечения.

Основное место в лечении УХ принадлежит противомикробным ЛС.

Неосложненный урогенитальный хламидиоз

ЛС выбора:

Азитромицин внутрь 1 г, однократно
или

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Джозамицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 7–10 сут **или**

Кларитромицин внутрь 250 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Кларитромицин пролонгированный внутрь 500 мг 1 р/сут, 10 сут **или**

Обфлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7 сут **или**

Эритромицин внутрь 500 мг 4 р/сут (основание) **или** 800 мг 2 р/сут (этилсукцинат), 7 сут.

Осложненный урогенитальный хламидиоз

При осложненном УХ применяются те же ЛС, что и при неосложненном. Длительность лечения обычно составляет не менее 14–21 суток.

Предпочтительно назначение азитромицина:

Азитромицин внутрь 1 г 1 р/нед, 3 нед.

При хламидийном перитоните необходимо стационарное лечение с использованием в/м и в/в форм антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, в ряде случаев возможно хирургическое вмешательство.

При лечении беременных женщин назначают ЛС выбора:

Амоксициллин 500 мг п/о 3 р/день, 7 сут **или**

Джозамицин 750 мг п/о 2 р/день, 7 сут **или**

Азитромицин 1 г п/о, однократно **или**

Эритромицин (основание) 500 мг п/о 4 р/сут, 7 сут.

Альтернативные ЛС:

Эритромицин (основание) 250 мг п/о 4 р/день, 14 дней **или**

Эритромицин (этилсукцинат) 800 мг п/о 4 р/сут, 7 сут **или** 400 мг п/о 4 р/сут, 14 сут.

Персистирующая инфекция

При персистирующей инфекции назначение противомикробных ЛС нецелесообразно, т.к. в этом состоянии *S. trachomatis* не проявляет метаболическую активность, а эффективные против этих микроорганизмов антибиотики оказывают лишь бактериостатическое действие. В этих случаях рекомендуется **коррекция выявленных нарушений иммунного статуса**:

Иммуномакс в/м 100–200 ЕД 1 р/сут через день, 6 инъекций **или**

Имунофан п/к **или** в/м 0,05 мг

1 р/сут через день, 10–15 инъекций **или**

Тамерит в/м 100 мг 1 р/сут, 10 сут, затем 100 мг 1 раз в 2–3 сут,

15–20 инъекций **или**

Циклоферон в/м 0,25–0,5 г 1 р/сут

на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-е сут **или**

Галавит в/м 0,1г, 0,2 г/сут, однократно первые 2 дня, затем по 0,1 г

с интервалом 72 ч, 15–25 инъекций.

Тилорон п/о 125 мг 1 раз в неделю

в течение 4 недель.

Урогенитальный хламидиоз и беременность

Особенности лечения УХ на фоне беременности описаны в соответствующей главе.

■ См. главу «Особенности течения беременности при инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением половых органов», подглаву «Урогенитальный хламидиоз и беременность».

Оценка эффективности лечения

Критерий излечения УХ: отрицательные результаты лабораторного исследования в отсутствие клинических проявлений заболевания.

Контрольное культуральное исследование должно проводиться у обоих половых партнеров. Из-за риска получения

ложноотрицательных результатов это исследование необходимо проводить не ранее чем через 14 суток после завершения терапии. Метод прямой иммунофлуоресценции или ПЦР следует применять не ранее чем через 4–6 недель после окончания терапии.

При выявлении *S. trachomatis* при контрольном обследовании необходим повторный курс антибактериальной терапии с использованием ЛС других фармацевтических групп.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I разделе этой книги.*

Ошибки и необоснованные назначения

Сульфаниламиды, пенициллины и цефалоспорины I и II поколения — противомикробные ЛС, применение которых при УХ нерационально. Эти ЛС обладают низкой антибактериальной активностью против *S. trachomatis* и могут способствовать персистированию инфекции.

Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный, однако при длительном хро-

ническом течении возможно развитие спаечного процесса, трубно-перитонеального бесплодия.

Литература

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007.
2. Де Черни А.Х., Лорен Н. Акушерство и гинекология. М.: Медпресс Информ, 2009.
3. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Медицинская книга, 2000: 21–146.
4. Делекторский В.В. Комплексный подход к лечению хламидийной и уреаплазменной и хламидийно-гарднереллезной инфекции урогенитального тракта // Вестн. дерматол. 1991; 9: 79–80, 147–148.
5. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1999.
6. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии // Рус. мед. журн. 1998; 5: 284–289.
7. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: Медицинская книга, НГМА, 1998: 5–94.
8. Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция: клинические аспекты // Гинекология. 2000.

Урогенитальный трихомоноз

Указатель описаний АС

| | |
|---|----------|
| Метронидазол | |
| Метронидазол/миконазол | |
| ■ Нео-Пенотран Форте |594 |
| Ниморазол | |
| Нистатин/нифурател | |
| ■ Макмирор Комплекс |581 |
| Орнидазол | |
| Тенонитрозол | |
| Тернидазол/неомицина сульфат/ нистатин/преднизолон/эксци- пиент | |
| Тинидазол | |
| Комбинированные препараты | |
| Флуконазол/азитромицин/ секнидазол | |
| ■ Сафоцид |608 |

Трихомоноз — заболевание мочеполовой системы, вызываемое простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*.

Эпидемиология

Трихомоноз является одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполового тракта и занимает первое место среди инфекций, передающихся половым путем. В мире трихомонозом ежегодно заболевают 170 млн человек.

Это заболевание одинаково часто поражает как женщин, так и мужчин. У девочек трихомонадная инвазия встречается крайне редко.

Возбудителем мочеполового трихомоноза является влагалищная трихомонада.

У человека паразитируют только 3 вида трихомонад: урогенитальные, ротовые и кишечные. Урогенитальные трихомонады являются самостоятельным видом. В естественных условиях они обитают только в мочеполовом аппарате человека и не поражают животных.

Заражение трихомонозом происходит от больного человека, чаще при внебрачных половых связях (в 67,2–71,6%, по данным разных авторов). Женщины, имеющие случайные половые связи, страдают трихомонозом в 3,5 раза чаще, чем имеющие одного полового партнера. У проституток, лиц, больных другими венерическими болезнями, и у половых партнеров инфицированных больных число заболеваний достигает 70%.

Классификация

Согласно МКБ-10 представлены следующие формы трихомоноза:

- **урогенитальный трихомоноз:**
 - бели (вагинальные);
 - простатит, вызванный *Trichomonas vaginalis*;
- **трихомоноз других локализаций.**

Существует классификация по степени выраженности воспалительного процесса. В соответствии с ней выделяют следующие формы трихомоноза:

- острый;
- хронический;

- трихомонадоносительство (латентная форма).

Классификация по локализации воспалительного процесса:

- урогенитальный трихомоноз нижних отделов мочеполовой системы:
 - вульвит;
 - кольпит;
 - экто- и эндоцервицит;
 - уретрит;
 - бартолинит;
 - баланопостит;
- урогенитальный трихомоноз органов малого таза и других отделов мочеполовой системы:
 - эндомиометрит;
 - сальпингит;
 - сальпингоофорит;
 - эпидидимит;
 - цистит;
 - простатит;
 - везикулит;
- трихомоноз других локализаций (фарингит, тонзиллит, проктит и др.).

Клинические признаки и симптомы

Диагноз мочеполового трихомоноза устанавливают на основании клинических признаков заболевания и обнаружения в исследуемом материале трихомонад.

Местом внедрения трихомонад у женщин является слизистая влагалища. Ни один из клинических признаков трихомонадной инфекции не является строго специфичным.

При **остром трихомонозе** воспалительный процесс протекает бурно с обильными раздражающими кожу выделениями и сильным зудом наружных половых органов. Беспокоят жжение и болезненность при мочеиспускании. Жалобы появляются вскоре после начала половой жизни или случайной половой связи. Инкубационный период при трихомонозе равен в среднем 5–15 дням. Клинические проявления воспалительного процесса усиливаются после менструации.

При **осмотре** выявляют воспалительные изменения от умеренной гиперемии

свода влагалища и шейки матки до обширных эрозий, петехиальных геморрагий и опрелости в области промежности. Весьма характерным, но не постоянным симптомом является наличие гранулематозных, рыхлых поражений слизистой оболочки шейки матки красного цвета (малиновая шейка матки). В области заднего свода отмечается скопление жидкого серовато-желтых пенистых выделений, которые свободно вытекают из влагалища, раздражая кожу. В области преддверия влагалища могут образовываться остроконечные кондиломы. При вовлечении в воспалительный процесс уретры ее губки нередко отечны и гиперемированы, можно выдавить небольшое количество гнойных выделений при массаже. При пальпации уретры отмечают ее болезненность и пастозность. Может иметь место гиперемия устьев протока большой вульварной железы.

При **кольпоскопии** на слизистой оболочке влагалища и влагалищной части шейки матки обнаруживают точечные кровоизлияния (симптом «клубничной» шейки). Очаги воспаления при окраске раствором Люголя йоднегативны.

Переход инфекции в **хроническую** стадию происходит путем постепенного стихания острых и подострых явлений. Однако могут возникать периодические обострения, которые чаще всего обусловлены половыми сношениями, употреблением алкоголя, снижением сопротивляемости организма, нарушением функции яичников и изменениями pH содержимого влагалища.

Хронический мочеполовой трихомоноз, как правило, представляет собой **смешанный** протозойно-бактериальный процесс, поскольку трихомонада является резервуаром для хламидий, уреаплазм, гонококков, стафилококков и другой флоры. Только у 10,5% больных трихомоноз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные трихомонадные инфекции в различных комбинациях. По нашим данным, наиболее часто влагалищная трихомонада встречается в ассоциации с микоплазмами (47,3%), гонококком (29,1%),

гарднереллами (31,4%), уреоплазмами (20,9%), хламидиями (18,2%), грибами (15,7%). Способность урогенитальных трихомонад к фагоцитозу других микроорганизмов способствует количественному уменьшению последних, что может привести к снижению антигенного и токсикогенного воздействия на организм женщины, уменьшению фагоцитарной реакции и иммунного ответа организма на инфекционный фактор. Вследствие этого часто наблюдается малосимптомное, вялое течение воспалительного процесса. Под влиянием протистоцидной терапии урогенитальные трихомонады, как правило, исчезают. Однако клиническое выздоровление наступает не всегда — остаются **посттрихомонадные** воспалительные процессы. Формированию их способствует то обстоятельство, что с гибелью урогенитальных трихомонад воспаление поддерживает обильная микрофлора, которая сопровождает трихомоноз. Посттрихомонадный воспалительный процесс после лечения диагностируется у 14,6–48,2% женщин. Кроме того, лечение трихомоноза протистоцидными препаратами ведет к освобождению флоры, находящейся внутри трихомонады, и поддержанию процесса воспаления. При смешанных процессах осложнения у больных наблюдаются в 2 раза чаще и носят более глубокий характер. Значительные нарушения, развивающиеся в организме больных смешанными урогенитальными инфекциями, с трудом поддаются коррекции терапевтическими средствами, что обуславливает крайне упорное течение процесса, несмотря на применение этиотропной терапии, и способствует появлению **рецидивов**. Рецидивы возникают в 20% случаев.

Под **трихомонадоносительством** следует понимать наличие трихомонад в организме человека при отсутствии клинических признаков заболевания. Частота трихомонадоносительства, по данным разных авторов, составляет от 2 до 41%. Трихомонадоносители, как и больные с вялотекущим воспалительным процессом, представляют серьезную опасность в эпидемиологическом

отношении, являясь источником распространения трихомоноза. Трихомонадная инфекция не приводит к развитию выраженного иммунитета.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для качественного проведения **лабораторного исследования** важное значение имеет правильная подготовка больного к лабораторному обследованию. Необходимым условием является прекращение применения наружных и внутренних трихомоноцидных средств за 5–7 дней перед взятием материала.

Материал для исследования берут из влагалища, уретры, прямой кишки у женщин и из мочеиспускательного канала, прямой кишки у мужчин, используют также центрифугат мочи и промывные воды.

Беременные женщины подвергаются исследованию в любом сроке беременности из всех возможных очагов воспаления. У девочек также исследуют отделяемое слизистой оболочки влагалища, при этом зеркала не используют. Материал забирается с помощью ушной ложечки, которую осторожно вводят в гименальное отверстие.

Для лабораторной диагностики трихомоноза применяются следующие методы:

- микроскопия нативного препарата;
- микроскопия окрашенного препарата;
- культуральные;
- иммунологические.

В нативных препаратах возбудитель обнаруживается по его движению среди клеточных элементов и микроорганизмов. Исследование следует проводить как можно быстрее после получения материала.

Преимуществом исследования трихомонад в **окрашенных препаратах** является возможность их исследования спустя длительное время после взятия материала. Информативность этого метода выше, т.к. определяются не только подвижные формы, но и неподвижные.

При отрицательных результатах непосредственного исследования патологического материала трихомонады могут быть обнаружены с помощью **культуривирования** отделяемого из уретры, влагалища, секрета простаты и спермы. Культуральный метод имеет большую ценность при распознавании атипичных форм с целью диагностики трихомоноза и при контроле за результатами лечения.

В последнее время при диагностике трихомоноза внедряется новая генодиагностическая технология — ПЦР-технология, которая также используется в клинической практике наравне с культуральным методом.

Иммунологические методы для диагностики трихомоноза не дают удовлетворительных результатов.

Дифференциальный диагноз

Так как ни один из указанных методов не гарантирует полного выявления трихомонад, для повышения процента их выявления следует у всех больных прибегать к неоднократным повторным исследованиям с применением всех доступных методов лабораторной диагностики. Все вышеназванные методы обследования дополняют друг друга. Их сочетание резко повышает выявляемость влагалищных трихомонад.

Клинические рекомендации

Современные методы лечения трихомоноза основаны на использовании специфических противотрихомонадных средств.

При лечении трихомоноза необходимо соблюдать следующие принципы:

- лечение проводят одновременно обоим половым партнерам;
- на фоне лечения половая жизнь и употребление алкоголя не рекомендуются;
- устраняются факторы, снижающие сопротивляемость организма (сопутствующие заболевания, гиповитаминоз);

- лечению подлежат больные при всех формах заболевания (включая и трихомонадоносителей, и больных с воспалительными процессами, у которых трихомонады не обнаружены, но эти возбудители выявлены у полового партнера);

- местное лечение назначается одновременно с препаратами системного действия;

- контроль излеченности проводят через 1 неделю после окончания лечения и после следующей менструации.

Наиболее часто используемый препарат — метронидазол. Это антимикробное средство для лечения инфекций, вызванных трихомонадами, амебами, лямблиями, анаэробными бактериями:

Метронидазол 2,0 г *внутрь* однократно или 500 мг 2 р/сут, 7 сут.

В настоящее время, кроме метронидазола, применяется ряд других производных нитроимидазола:

Тинидазол 0,5 г через каждые 15 мин в течение 1 ч; курсовая доза 2 г, или 0,5 г 2 р/сут ежедневно в течение 1 нед, или 2 г в день однократно *или*

Орнидазол 1,5 г однократно или 0,5 г 2 р/сут в течение 5 сут; курсовая доза 5 г *или*

Тенонитразол капс. 0,25 г 2 р/сут, 4 сут (оказывает противотрихомонадное и антимикотическое действие) *или*

Ниморазол 0,25 г 2 р/сут, 5–7 сут, или 2 г 1 р/сут однократно.

Местное лечение трихомоноза назначают одновременно с общим.

Для местного лечения при вульвовагинитах применяют:

Метронидазол/миконазол влагалищная табл. 1 р/сут, в течение 10 сут (препарат эффективен также при смешанной кандидозно-трихомонадной инфекции) *или*

Метронидазол гель по той же схеме *или*

Тернидазол/неомицина сульфат/нистатин/преднизолон/экципиент, свечи, 1 свеча на ночь в течение 6–10 сут.

Тернидазол эффективен при трихомонадной и аэробной инфекции, нистатин оказывает противогрибковое действие, неомицина сульфат — антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, преднизолон — противовоспалительное действие.

Нистатин/нифурател интравагинально, 1 свеча или 2–3 г мази на ночь в течение 10 сут.

Комбинированный препарат оказывает антибактериальное, противовоспалительное и противогрибковое действие. Нистатин высоко активен в отношении грибов рода *Candida* spp., нифурател — в отношении трихомонады и грибов *Candida Albicans*.

Хронический воспалительный процесс, обусловленный трихомонозом, в 89,5% случаев протекает как смешанная инфекция. Нарушения, развивающиеся в организме больных со смешанными урогенитальными инфекциями и с трудом поддающиеся коррекции терапевтическими средствами, способствуют рецидивированию заболевания, обуславливая крайне упорное течение процесса. Производные нитроимидазола воздействуют на трихомонады, вызывая их гибель, однако не действуют на сопутствующую влагалищную флору, которая способствует развитию посттрихомонадного воспалительного процесса. При смешанной инфекции рекомендуется в амбулаторных условиях протистоцидные средства назначать одновременно с препаратами, действующими на сопутствующую флору. А кроме того, терапевтическое воздействие должно быть направлено не только на уничтожение трихомонад, но и на последующую нормализацию влагалищного содержания и восстановление его функционального состояния.

Лечение во время беременности

В I триместре беременности лечение протистоцидными препаратами не показано для исключения риска патогенного действия на органы и системы плода, находящиеся в процессе дифференцировки. Рекомендуют ежедневное смазывание уретры и влагалища 4% водным раство-

ром метиленового синего или бриллиантового зеленого или раствором марганцовокислого калия (1:10 000).

Во II триместре беременности допустимо применение вагинальных свечей или вагинальных таблеток с метронидазолом (по 1 свече/таблетке на ночь в течение 7 дней).

Лечение таблетированным метронидазолом можно назначать во II–III триместре беременности с осторожностью. Однако при его назначении необходимо учитывать снижение дезинтоксикационной и выделительной функции почек, характерное для беременности, замедление метаболизма и выведения химических соединений из организма. Метронидазол во время беременности назначают в меньшей дозировке, чем вне ее (по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 7–8 суток; курсовая доза 3–4 г).

Диспансеризация

Излеченность мочевого пузыря устанавливается с помощью бактериоскопического и культурального методов исследования. Первые контрольные исследования у женщин проводят через 7–8 дней после окончания лечения.

Второе контрольное обследование проводят сразу же после очередной менструации.

Материал для исследования необходимо брать из всех очагов поражения.

Большая трихомонозом находится под наблюдением врача в течение 2–3 месяцев. Больным с невыявленным источником заражения срок контрольного наблюдения увеличивают до 6 мес.

Профилактика

Профилактические мероприятия при трихомонозе должны быть направлены на своевременное и полное выявление женщин, зараженных трихомонадами. Они включают:

- выявление и лечение больных трихомонозом;
- выявление, обследование и лечение полового партнера;
- обследование на наличие трихомоноза всех лиц, страдающих воспалительны-

- ми заболеваниями мочеполовых органов;
- периодическое обследование на наличие трихомоноза лиц, работающих в детских коллективах, больницах, родильных домах;
- санитарно-гигиенические мероприятия (одноразовые инструменты, стерилизация);
- санитарно-просветительскую и воспитательную работу среди населения;
- использование барьерных методов контрацепции.

Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности:

- отсутствие трихомонад при исследовании выделений из мочеиспускательного канала, уретры, влагалища, прямой кишки;
- благоприятные результаты клинического и лабораторного исследования в течение 2–3 менструальных циклов;
- отсутствие клинических проявлений трихомонадной инфекции.

Учитывая критерии излеченности, при благоприятных результатах клинико-лабораторного исследования больных снимают с учета.

Литература

1. Абдумаликов Р.А. Комплексный способ терапии больных мочеполовым трихомонозом: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
2. Анчупане И.С. Урогенитальный трихомоноз и смешанные трихомонадно-гонококковые инфекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
3. Беднова В.Н., Васильев Н.М. Применение протеолитических ферментов для лечения трихомоноза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1992; 3: 16–20.
4. Вахнина Т.Е. Совершенствование лабораторной диагностики мочеполового трихомоноза: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 1990.
5. Горина Е.Ю. Оптимизация терапии трихомоноза с учетом изменений микробиоценоза уrogenитального тракта и иммунного гомеостаза: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
6. Делекторский В.В., Хабаров В.А., Скуратович А.А. и др. 5-й Всероссийский съезд дерматологов: Тезисы докладов. Владимир, 1983: 83–84.
7. Земцов М.А. Современные методы лечения мочеполового трихомоноза и трихомонадно-хламидийной инфекции у женщин: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. — М., 1995.
8. Клименко В.Н. Трихомоноз. — 1990.
9. Копылов В.М., Баткаев Э.А., Липова Е.В., Рюмин Д.В. Урогенитальный трихомоноз // *Актуальные вопросы диагностики и лечения: Пособие для врачей.* — М., 2001.
10. Курашвили Н.В. Изучение некоторых биологических свойств трихомонады и иммунологических сдвигов у больных с трихомонозом: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — Тбилиси, 1989.
11. Яцуха М.В. Некоторые аспекты эпидемиологии трихомоноза // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1989; 1: 36–39.
12. Badnoiu A., Toma D., Tolea L. et al. *Derm.-Vener. (Buc.)*. 2003; 27(1): 29–32.
13. Madico G., Quinn T.C., Rompalo A. et al. *Diagnosis of Trichomonas vaginalis infection by PCR using vaginal sw. samplas* // *J. Clin. Microbiol.* 2008; 36(11): 3205–3210.
14. Tabrezi S.N., Paterson B.A., Fairley C.K. et al. Comparison of tampon and urin as self-admonistered method of specimen collection in the detection of *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomatis vaginalis* in women // *Int. J. STD AIDS*. 2004; 9(6): 347–349.
15. Ryu J.S., Chung H.L., Min D.Y. et al. *Diagnosis of trichomoniasis by polymerase chain reaction* // *Yonsei Med. J.* 1999; 40(1): 56–60.
16. Okayama T., Takahashi R., Mori M et al. *Polymerase chain reaction amplication of Trichomonas vaginalis DNA from Papanicolau strain smeas* // *Diagn. Cytopathol.* 1998; 19(6): 437–440.

Экзо- и эндоцервициты

Указатель описаний ЛС

Антисептические ЛС

| | |
|--------------|-----|
| Повидон-йод | |
| Хлоргексидин | |
| ■ Гексикон | 548 |

Комбинированные препараты

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Флуконазол/азитромицин/ секнидазол | |
| ■ Сафоцид | 608 |

Препарат, улучшающий регенерацию тканей, с противомикробным действием для местного применения

| | |
|--|-----|
| Хлоргексидин биглюконат/ декспантенол/полиэтиленоксид | |
| ■ Депантол | 552 |

Препараты для местного применения

| | |
|------------------------|-----|
| ■ Тантум Роза | |
| Бензидамин | |
| Бутоконазол | |
| Кетоконазол | |
| Клиндимицин | |
| Метронидазол/миконазол | |
| ■ Нео-Пенотран Форте | 594 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| Натамицин | |
| Неомицин/полимиксин В/нистатин | |
| Нистатин/нифурател | |
| ■ Макмирор Комплекс | 581 |

| | |
|--|--|
| Тернидазол/неомицин/нистатин/ преднизолон | |
|--|--|

Противомикробные ЛС

| | |
|--------------------------------------|--|
| Амоксициллин/клавулановая кислота | |
| Гентамицин | |
| Доксициклин | |
| Линкомицин | |
| Офлоксацин | |
| Пефлоксацин | |
| Рифампицин | |
| Рокситромицин | |
| Цефазолин | |
| Цефтазидим | |
| Ципрофлоксацин | |
| Ципрофлоксацин/тинидазол | |

Экзоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание влажной части шейки матки.

Эндоцервицит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки цервикального канала шейки матки.

Так как наружные половые органы (вульва), влагалище и шейка матки образуют единую экосистему, экзо- и эндоцервициты редко бывают изолированным состоянием; как правило, они сочетаются с вульвитом и вагинитом.

Классификация

В зависимости от этиологического фактора выделяют:

- неспецифические экзо- и эндоцервициты;
- специфические экзо- и эндоцервициты (см. подглавы «Генитальный герпес», «Папилломавирусная инфекция», «Урогенитальный микоплазмоз», «Урогенитальный хламидиоз»);
- атрофические экзо- и эндоцервициты (см. главу «Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде»).

В зависимости от клинического течения выделяют следующие формы цервицитов:

- острую;
- хроническую.

Эпидемиология

Экзо- и эндоцервициты диагностируют у 70% женщин, обращающихся в поликлинические отделения (в основном у женщин репродуктивного возраста). Неспецифические экзо- и эндоцервициты встречаются более чем в 70% случаев.

Факторы риска развития неспецифических цервицитов:

- нейроэндокринные нарушения (дисфункция яичников, климактерический синдром и др.);
- хронические заболевания (эндометрит, сальпингоофорит).

Этиология и патогенез

Условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие неспецифические экзо- и эндоцервициты:

- микроаэрофильные бактерии:
 - *Gardnerella vaginalis* (вызывает бактериальный вагиноз, если доминирует в микробиоценозе влагалища);
- облигатно-анаэробные грамположительные бактерии:
 - *Clostridium* spp.;
 - *Propionibacterium acnes*;
 - *Mobiluncus* spp.;
- облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии:
 - *Bacteroides* spp.;
 - *Prevotella* spp.;
 - *Porphyromonas* spp.;
- факультативно-анаэробные грамположительные бактерии:
 - *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*);
 - *Streptococcus* spp. (*S. viridans*, *S. agalactiae*);
 - *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*;
 - *Escherichia coli*;
 - *Enterobacter* spp.;
 - *Klebsiella* spp.;
 - *Proteus* spp.;
 - *Pseudomonas aeruginosa*.

Наиболее частыми причинами специфических экзо- и эндоцервицитов являются:

- дрожжеподобные грибы рода *Candida*;
- *Chlamydia trachomatis*;
- *Ureaplasma urealyticum*;
- *Neisseria gonorrhoeae*;
- трихомонада;
- бледная трепонема;
- палочка Коха;
- вирус простого герпеса;
- вирус папилломы человека.

В результате колонизации слизистой оболочки микроорганизмами возникает воспалительная реакция, характеризующаяся повреждением эпителия.

Острые неспецифические экзо- и эндоцервициты характеризуются поражением слизистой оболочки влагалищ-

ной части шейки матки и цервикального канала без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистую основу и повреждением верхних слоев эпителия мочевых путей.

При хронической форме длительно протекающее воспаление способствует повреждению эпителия парабазальных и базальных слоев и развитию фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (см. главу «Онкологические заболевания»). При этом микроорганизмы утрачивают свое основное значение, поражение приобретает многофакторный характер:

- снижается местный иммунитет;
- нарушаются процессы метаплазии эпителия шейки матки;
- повышается риск развития восходящей инфекции — эндометрит/сальпингоофорит.

В результате развивается сложная сосудисто-мезенхимальная реакция пораженной ткани.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления:

- обильные слизистые или гнойные выделения;
- зуд во влагалище;
- дискомфорт в области наружных половых органов, обусловленный обильными выделениями, раздражением наружных половых органов и влагалища, отеком и гиперемией тканей.

Нередко возможно восходящее инфицирование мочевой системы, что приводит к дизурическим явлениям.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика неспецифического экзо- и эндоцервицита не представляет сложностей и включает:

- исключение ЗППП;
- микроскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала с окраской по Граму;

- эпителий влагалища представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки;
- более 15 лейкоцитов в поле зрения;
- возможно выявление мицелия гриба, трихомонад, нетипичной микрофлоры без видовой идентификации;
- бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала;
- расширенная кольпоскопия:
 - отек;
 - гиперемия;
 - кровоточивость;
 - йоднегативные участки с расплывчатыми границами на экзоцервиксе;
 - истинные эрозии, дно которых покрыто гнойными выделениями (редко).

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из патологического материала или их индикация еще не является доказательством их этиологической роли, т.к. те же самые микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Только учет количественных соотношений отдельных видов микроорганизмов в составе микроценоза может характеризовать состояние и степень его нарушения.

Диагностический критерий этиологической значимости определенного микроорганизма — рост его в высоком титре (10^5 – 10^8 КОЕ/мл).

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- специфическими цервицитами;
 - уретритом.
- Для специфических цервицитов характерны:
- связь начала заболевания с вступлением в половые отношения с новым партнером;
 - длительное сохранение симптомов без лечения;

- слизисто-гнойные выделения из половых путей.

При уретрите наблюдаются дизурические явления, выделения из мочеиспускательного канала.

Очень часто в клинической практике экзо- и эндоцервициты при проведении онкоцитологических исследований имитируют картины клеточной атипии.

Клинические рекомендации

Принципы лечения неспецифических цервицитов:

- точная идентификация возбудителя;
- комбинированное использование ЛС для местного и системного применения с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов к основным противомикробным ЛС (в отсутствие возможности идентификации возбудителя терапия назначается эмпирически);
- устранение факторов, поддерживающих рецидивирующий характер заболевания (нейроэндокринных, иммунных, гиповитаминозов, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний и т.д.);
- применение ЛС, нормализующих микрофлору влагалища.

Экзоцервициты

При наличии хронического экзоцервицита, подтвержденного гистологически (биопсия выполняется в первую фазу менструального цикла), показана деструкция патологически измененного участка шейки матки (лазерная деструкция, криодеструкция).

Эндоцервициты

Антибактериальная терапия

Основное место в лечении эндоцервицитов принадлежит антибактериальной терапии:

Метронидазол/миконазол во влагалище 1 табл. на ночь, 10 сут
или

Неомицин/полимиксин В/нистатин во влагалище 1 табл. на ночь, 12 сут или

Нистатин/нифурадел во влагалище 1 свеча на ночь, 8 сут или

Тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон во влагалище 1 табл. на ночь, 6–10 сут

+

Амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 375 мг 3 р/сут, 5–7 сут или

Гентамицин в/м 3 мг/кг 1 р/сут, 5–7 сут или

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут, 5–7 сут или

Линкомицин внутрь 500 мг 3 р/сут, 5–7 сут или

Офлоксацин внутрь 200 мг 2 р/сут, 5–7 сут или

Пефлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут, 5–7 сут или

Рифампицин внутрь 300 мг 2 р/сут, 5–7 сут или

Рокситромицин внутрь 150 мг 2 р/сут, 7 сут или

Ципрофлоксацин внутрь 250 мг 2 р/сут, 7 сут.

В ряде случаев используются антисептические средства:

Повидон-йод во влагалище 200 мг (1 свеча) 2 р/сут, 7 дней или 1 раз перед сном, 14 дней или

Хлоргексидин биглюконат во влагалище 0,016 г + **декспантенол** 0,1 г + **полиэтиленоксидная основа** (1 свеча) 2 р/сут, 7–10 дней

Нормализация микрофлоры влагалища

После окончания курса антибактериальной терапии назначают ЛС, применение которых способствует нормализации микрофлоры влагалища:

Бифидобактерии бифидум во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут или

Лактобактерии ацидофильные во влагалище 1 свеча на ночь, 10 сут.

Оценка эффективности лечения

Критерии клинического излечения экзо- и эндоцервицитов:

- исчезновение клинических проявлений;
- I степень частоты мазка из влагалища и цервикального канала (число лейкоцитов до 2–5 в поле зрения);
- данные общего осмотра и кольпоскопического исследования (отсутствие признаков воспалительной реакции, таких как гиперемия, отек ткани, патологически измененного эпителия; характер и количество выделений).

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты противомикробных ЛС подробно описаны в I и III разделах этой книги.*

Ошибки и необоснованные назначения

Противомикробные средства лечения, применение которых при лечении неспецифических экзо- и эндоцервицитах нерационально:

- сульфаниламиды (высокая устойчивость наиболее часто встречающихся возбудителей, токсичность);
- ампициллин (высокий уровень устойчивости *E. coli*).

Нерационально назначение ежедневных спринцеваний.

Прогноз

Адекватная антибактериальная терапия, как правило, приводит к быстрому улучшению самочувствия больных и уменьшению выраженности симптомов заболевания. Обычно симптомы заболевания купируются полностью к 3-му дню лечения, однако необходимо завершение полного курса терапии.

Хронические экзо- и эндоцервициты характеризуются длительным, затяжным течением и трудно поддаются медикаментозному лечению.

Цервициты играют важную роль в возникновении и развитии патологических процессов в шейке матки. Часто являются относительным противопоказанием к проведению биопсий, диагностических выскабливаний, лазеровапоризации, криодеструкции, диатермоконизации шейки матки.

Литература

1. Бычков В.И. Консервативное лечение неспецифического цервицита при фоновых и предраковых процессах шейки слизистой оболочки шейки матки // *Акуш. гин.* 1989; 4: 55–56.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. *Диагностика и лечение экзо- и эндоцервицита* // *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.* — М.: МЕДпресс, 2000: 201–203.
3. Тихомиров А.Л. *Рулид в лечении эндоцервицита* // *Медицина для всех.* 1999; 1: 26–27.
4. Черных С.Л. *Клинико-микробиологическое обоснование использования препаратов, корригирующих гормональные нарушения, в комплексном лечении женщин с хроническими цервицитами: Автореф. дисс. ... к.м.н.* — Челябинск, 2000.



Реабилитация больных после деструктивного лечения шейки матки*

Заболевания шейки матки привлекают, в последнее время, много внимания. Подтверждение значимости роли папилломавирусной инфекции в развитии рака шейки матки, создание профилактических вакцин спровоцировало переосмысление терминологии, диагностики и подходов к лечению патологии шейки матки.

Патология шейки матки — полиэтиологическое заболевание, обусловленное, как правило, воспалением, травмой, иммуносупрессией, нарушением гормонального гомеостаза. В программе лечения патологии шейки необходимо это учитывать, чтобы лечение было комплексным и, соответственно, эффективным. Диагностика должна быть направлена на определение степени тяжести поражения эпителия шейки матки и выявление этиологических факторов. Общепринятым считается начинать диагностику патологии шейки матки с цитологического исследования, которое определит наличие отклонений в эпителиальном составе. После этого кольпоскопия поможет выявить наличие, степень поражения и расположение участков патологически измененного эпителия шейки матки для проведения прицельной биопсии. Только гистологическое исследование биоптата шейки матки и при необходимости соскоба цервикального канала определяет окончательный диагноз. При изменении глубоких слоев эпителия шейки матки возникает необходимость в использовании деструктивных методов лечения.

Эффективность лечения оценивается не только полноценным удалением патологически измененного участка шейки матки, но и тем, насколько бы-

стро и качественно наступит эпителизация шейки матки после воздействия. Причины, приводящие к нарушению процессов эпителизации, многообразны: нарушение микробиоценоза влагалища с развитием бактериального вагиноза, снижение локального иммунитета, обострение хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела генитального тракта, нарушение гормонального гомеостаза. Все это приводит к ослаблению репаративных процессов с развитием таких осложнений, как эндометриоз, атрезия наружного зева, рубцовые изменения ткани шейки матки. Поэтому наиболее актуальным является использование средств, которые максимально позволили бы предотвратить развитие побочных эффектов за счет быстрого наступления эпителизации шейки матки и нормализации микробиоценоза влагалища в посткоагуляционном периоде. Комбинированный оригинальный препарат **Депантол** в виде вагинальных суппозиторий, обладающий регенерирующим, антисептическим, метаболическим действием, стал объектом нашего изучения. Депантол не имеет аналогов, содержит **Хлоргексидина** 16 мг и **Декспантенола** 100 мг.

Хлоргексидин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; дрожжи, дерматофиты, простейшие (*Trichomonas vaginalis*).

Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует

* Прилепская В.Н. Костава М.Н. Быковская О.В. (ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И.Кулакова Росмедтехнологий»).

клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Что очень важно, Депантол не нарушает функциональную активность лактобацилл.

В нашем исследовании приняли участие 50 пациенток, которым было проведено деструктивное лечение, по поводу заболеваний шейки матки.

I группа — 20 пациенток, получали Депантол 10 дней по 1 свече на ночь.

II группа — 20 пациенток, получали Депантол 10 дней по 1 свече утром и 1 на ночь.

III группа контроля — 10 человек, которым не назначали Депантол после деструкции.

Для деструкции патологически измененных участков цервикса использовался углекислый лазер.

Депантол назначали пациенткам только в случае неполной эпителизации шейки матки, через месяц после лазерной вапоризации. Через месяц после лазерной деструкции при контрольной кольпоскопии определялось качество и площадь эпителизации, проводилось цитологическое бактериоскопическое и бактериологическое исследования. У половины всех пациенток были выявлены нарушения микробиотенноза влагалища в виде бактериального вагиноза, а в остальных случаях причиной замедленной эпителизации было ослабление репаративных процессов. В основе этих нарушений по данным цитологического исследования было воспаление. Назначение Депантола сказалось положительно в первую очередь на нормализации микрофлоры влагалища. Это обеспечило нормальный рН влагалищной среды и позволило в благоприятной среде протекать процессам метаплазии.

Активизацию метаплазии обеспечил второй компонент Депантола — Декспантенол.

Мы установили, что в I группе пациенток эпителизация шейки матки через 10 дней после приема препарата Депантол отмечалась у 45%. Через 1 месяц после применения Депантола число женщин с полной эпителизацией шейки матки увеличилось до 80%, а через три месяца до 90%. В то время как в контрольной группе самостоятельно эпителизация наступила у 35% пациенток через 10 дней после первой контрольной кольпоскопии, еще через месяц у 50% и через три месяца у 70% женщин. Однако, по нашим данным, наилучший результат был достигнут у второй группы пациенток, у которых Депантол применялся 2 раза в день в течение 10 дней. Полученные результаты в данной группе ярко свидетельствуют не только об улучшении микробиотенноза влагалища, но и о резком ускорении репаративных процессов. Через 10 дней приема препарата Депантол у 95% пациенток 2-й группы наступила полная эпителизация, что было подтверждено кольпоскопией и цитологическим исследованием. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование также продемонстрировали нормализацию микрофлоры влагалища и отсутствие воспалительной реакции. Не говоря о том, что через один месяц эпителизация была у всех пациенток (100%).

Таким образом, комбинированный препарат Депантол оказывает нормализующее воздействие на микробиотенноз влагалища после деструкции патологических изменений на шейке матки. Депантол ускоряет репаративные процессы и хорошо себя зарекомендовал в реабилитации женщин, которым проведено деструктивное лечение шейки матки.



Сравнительная оценка различных вариантов лечения негонококковых поражений шейки матки*

В современных условиях инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из ведущих причин нарушения репродуктивного здоровья у женщин различных возрастных групп. По данным разных авторов, ИППП составляют 23–40% в структуре причин воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. По мнению большинства исследователей, возбудители ИППП встречаются в виде различных ассоциаций. Так, сочетание хламидий с урогенитальными трихомонадами встречается в 66,7%, ассоциация хламидий с гарднереллами наблюдается у 32%, с микоплазмами — у 20%, с гонококками — у 14,7%. Сочетанная инфекция вызывает формирование хронических форм заболеваний, обуславливает резистентность к проводимой терапии и приводит к частому рецидивированию воспалительных процессов после антибактериальной терапии. Частота рецидивов воспалительных заболеваний гениталий, по мнению большинства авторов, составляет от 25 до 50%. Неадекватная антибактериальная терапия (неправильно выбранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения) приводит к неполной эрадикации возбудителя и формированию персистирующих форм микроорганизмов. В то же время, длительные курсы терапии антибиотиками широкого спектра действия приводят к развитию дисбиоза кишечника и влагалища. В связи с этим современные тенденции диктуют необходимость модернизации уже существующих схем и раз-

работки новых, эффективных и экономически выгодных методов лечения ИППП. Проблему повышения комплаентности терапии могут решить пролонгированные формы антибиотиков в сочетании с антипротозойными и противогрибковыми средствами, которые повышают приверженность пациентов к назначенному лечению за счет уменьшения кратности приема и сокращения продолжительности терапии. Большое удобство однократного применения лекарственного препарата в сочетании с возможностью контроля за приемом со стороны медицинского персонала позволяет обеспечить практически 100%-ное соблюдение режима лечения.

В настоящее время в арсенале клиницистов появился новый комбинированный препарат «Сафоцид», который содержит оптимальную комбинацию компонентов (секнизадол 2,0 г, азитромицин 1,0 г и флуконазол 150 мг) с доказанной эффективностью в отношении ведущих возбудителей негонококковых ИППП и, соответственно, отвечает требованиям, предъявляемым к лечению данной патологии в современных условиях.

В нашем исследовании приняли участие женщины с цервицитом и/или осложненной эктопией шейки матки, ассоциированной с *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, получающие различные режимы антибактериальной терапии:

■ **группа 1** (23 женщины) — азитромицин 1,0 г однократно + метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней + флуконазол 150 мг однократно;

*Хлыбова С.В., Рева Н.Л. Кафедра акушерства и гинекологии ИПО Кировской ГМА, МУЗ «Северная городская клиническая больница», г. Киров.

■ **группа 2** (26 женщин) — «Сафоцид» 1 блистер (4 таблетки на курс).

Всем женщинам было произведено взятие мазков из цервикального канала, уретры и влагалища для микроскопии содержимого, проведена диагностика ИППП вышеуказанными методами. Всем пациенткам произведена расширенная кольпоскопия шейки матки, результаты которой вместе с клинической и микробиологической характеристикой представлены в **таблице 1**.

Для оценки клинической эффективности терапии женщинам проводились осмотр в зеркалах и влагалищное исследование через 10–14 дней с момента начала терапии и через 1 месяц с повторным микроскопическим и микробиологическим исследованием (**табл. 2**).

По данным микробиологического исследования в группе 1 после проведенного лечения отмечалось более частое нарушение биоценоза влагали-

ща, которое проявлялось сохранением высокого титра *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Gardnerella vaginalis*, а также микробных ассоциаций. Полученные результаты мы связываем с более высокой активностью секнидазола в отношении микробных анаэробных ассоциаций, а также с более высоким комплаенсом терапии «Сафоцидом» в группе 2.

Таким образом, результаты сравнительного анализа эффективности и переносимости различных режимов антибактериальной терапии у женщин, страдающих негонекокковыми ИППП, показали, что применение «Сафоцида» является высокоэффективным средством в элиминации *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Gardnerella vaginalis*, отличается хорошей переносимостью и высокой приверженностью к проводимому лечению.

Таблица 1. Клиническая, микробиологическая характеристика и данные кольпоскопии у обследованных больных

| Признак | Группа 1 (n=23) | Группа 2 (n=26) | Показатель достоверности p |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| Клинические проявления | | | |
| Бели | 23 (100%) | 26 (100%) | p>0,1 |
| Зуд | 13 (56,5%) | 9 (34,6%) | p>0,1 |
| Жжение | 7 (30,4%) | 5 (19,2%) | p>0,1 |
| Посткоитальные мажущие выделения | 2 (8,6%) | 3 (11,5%) | p>0,1 |
| Данные кольпоскопии | | | |
| Хронический цервицит | 15 (65,2%) | 18 (69,2%) | p>0,1 |
| Пунктация | 3 (13,0%) | 4 (15,4%) | p>0,1 |
| Мозайка | 1 (4,3%) | 2 (7,7%) | p>0,1 |
| Белый эпителий | 3 (13,0%) | 2 (7,7%) | p>0,1 |
| Микробиологическая характеристика | | | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 7 (30,4%) | 8 (30,7%) | p>0,1 |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | 4 (17,4%) | 4 (15,4%) | p>0,1 |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 4 (17,4%) | 5 (19,2%) | p>0,1 |
| <i>Mycoplasma hominis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 3 (13,0%) | 5 (19,2%) | p>0,1 |
| <i>Candida spp.</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 7 (30,4%) | 7 (26,9%) | p>0,1 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 10 (43,5%) | 12 (46,1%) | p>0,1 |
| Микробные ассоциации (2-5 возбудителей) | 19 (82,6%) | 21 (80,7%) | p>0,1 |

Таблица 2. Сравнительные результаты терапии в группах обследованных

| Признак | Группа 1 (n=23) | Группа 2 (n=26) | Показатель достоверности p |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| Клинические проявления (через 2 недели по окончании лечения) | | | |
| Бели | 6 (26%) | 4 (15,4%) | p>0,1 |
| Зуд | 2 (8,6%) | 3 (11,5%) | p>0,1 |
| Жжение | 0 | 0 | p>0,1 |
| Посткоитальные мажущие выделения | 0 | 0 | p>0,1 |
| Данные кольпоскопии (через 1 месяц по окончании лечения) | | | |
| Хронический цервицит | 2 (8,6%) | 3 (11,5%) | p>0,1 |
| Пунктация | 3 (13,0%) | 4 (15,4%) | p>0,1 |
| Мозаика | 1 (4,3%) | 2 (7,7%) | p>0,1 |
| Белый эпителий | 3 (13,0%) | 2 (7,7%) | p>0,1 |
| Микробиологическая характеристика (через 1 месяц по окончании лечения) | | | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 0 | 0 | p>0,1 |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | 1 (4,3%) | 0 | p>0,1 |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 4 (17,4%) | 0 | p<0,05 |
| <i>Mycoplasma hominis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 3 (13,0%) | 0 | p<0,05 |
| <i>Candida spp.</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 1 (4,3%) | 1 (3,8%) | p>0,1 |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл | 5 (21,7%) | 2 (7,7%) | p<0,05 |
| Микробные ассоциации | 7 (30,4%) | 2 (7,7%) | p<0,05 |

Эндометриоз шейки матки

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин
Гозерелин
Лейпрорелин
Трипторелин

Гестагены

Дидрогестерон
■ Дюфастон 559

Левоноргестрел
Медроксипрогестерон
Норэтистерон
Прогестерон

Комбинированные ЛС

Этинилэстрадиол/гестоден
Этинилэстрадиол/дезогестрел
Этинилэстрадиол/диеногест
■ Жанин
Этинилэстрадиол/норгестимат

ЛС с антигонадотропным действием

Гестринон
Даназол

Ферментные препараты (системные энзимы)

Панкреатин/папаин/бромелаин/
трипсин/химотрипсин/амилаза/
липаза/ рутозид

Эндометриоз шейки матки (ЭШМ) — патологический процесс, характеризующийся появлением на влажной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу.

Эпидемиология

Распространенность ЭШМ достигает 24% от всех случаев эндометриоза.

Классификация

ЭШМ является одной из форм наружного генитального эндометриоза.

Этиология и патогенез

Эндометриоз чаще развивается у женщин с нарушением гормонального гомеостаза, хроническими воспалительными процессами в области малого таза, имеющими генетическую предрасположенность.

Факторы, способствующие развитию эндометриоза шейки матки:

- аборт;
- патологические роды, большое число родов;
- диагностические манипуляции (РДВ, цервикоскопия, гистероскопия, гистеросальпингография);
- введение и удаление ВМС с неоднократным наложением пулевых щипцов на шейку матки;
- физиохирургическое лечение патологии шейки матки (ДЭК, радиоволновая хирургия, криодеструкция, лазерная вапоризация, пластическая операция по восстановлению целостности шейки матки);
- надвлагалищная ампутация матки по поводу миомы матки и аденомиоза (нерадикальное лечение).

Эндометриозидные гетеротопии располагаются не только на влажной части шейки матки, но нередко и в дистальном отделе слизистой оболочки цервикального канала.

Клинические признаки и симптомы

Один из **основных симптомов ЭШМ** — кровянистые пред- и постменструальные выделения («мазня»).

В случае локализации эндометриoidных гетеротопий только во влагалищной части шейки матки болевой синдром, как правило, отсутствует. Лишь при их прорастании в цервикальный канал или при сочетании ЭШМ с эндометриозом другой локализации возникают тянущие боли внизу живота, меняющие свою интенсивность в течение цикла, диспареуния. Иногда имеются посткоитальные кровотечения. Встречаются и массивные кровотечения из эндометриoidных кист шейки матки. В таких случаях необходимо исключить присутствие атипических изменений эпителия шейки матки.

В ряде случаев клинические проявления отсутствуют.

Сочетание с другими инвазивными процессами репродуктивной системы

Наличие эндометриоза коррелирует с развитием новообразований эндокринных органов. Наибольшая связь продемонстрирована с раком яичников. Муцинозная пограничная опухоль и смешанная пограничная опухоль яичников мюллерового типа очень часто сочетаются с эндометриозом. Описаны скопления субэпителиальных кубических клеток, аналогичных цервикальным резервным клеткам в очагах эндометриоза, обнаруживаемых при этих опухолях яичников. Таким образом, эндометриоз может быть предиктором овариальных новообразований.

Персистирующая папилломавирусная инфекция, в отличие от хламидийной и герпесвирусной инфекции, при эндометриозе любой локализации, в т.ч. и шейки матки, значительно увеличивает риск малигнизации эндометриoidных гетеротопий.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ЭШМ устанавливают на основании данных:

- осмотра шейки матки с помощью зеркал;
- кольпоскопии (в предменструальный период);
- прицельной биопсии с последующим гистологическим исследованием;
- при подозрении на эндометриоз слизистой оболочки цервикального канала биопсии предшествует диагностическое выскабливание эндоцервикса.

При осмотре шейки матки с помощью зеркал на влагалищной части шейки матки выявляются очаги небольшой величины (2–5 мм в диаметре), красноватого цвета, выделяющиеся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки. В лютеиновой фазе цикла, особенно в дни, предшествующие менструации, очаги эндометриоза приобретают сине-багровую окраску, размер их немного увеличивается. При локализации в области слизистой оболочки канала шейки матки очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа, могут имитировать картину хронического эндоцервицита.

Кольпоскопическая картина ЭШМ характеризуется изменением цвета и объема участков эндометриoidной ткани в зависимости от фаз менструального цикла.

Доступность для манипуляций позволяет проводить кольпоскопический и гистологический скрининг состояния эндометриоза шейки матки и своевременно воздействовать на развитие патологического процесса. При биопсии шейки матки небольшой объем полученного материала не всегда позволяет полноценно изучить стромальный и железистый компонент гетеротопий. Воспалительные и реактивные изменения окружающих тканей маскируют истинную картину данной стадии эндометриоза, а также могут быть приняты за нехарактерные диагностические находки, такие как перитонеальный лейомиоматоз или глиоматоз. Поэтому

важно при динамическом гистологическом наблюдении за эндометриозом процессом выявить и редуцировать воспаление.

Определение увеличенной экспрессии ИЛ-1-альфа и бета макрофагами в очаге эндометриоза может служить признаком прогрессирования эндометриоза шейки матки.

Магнитно-резонансная томография позволяет проводить дифференциальную диагностику сложных форм эндометриоза шейки матки, таких как, например, полипоидный эндометриоз, представляющий собой скопление эндометриозных масс в толще шейки матки.

Флуоресцентная и фотодинамическая диагностики с применением 5-аминолевулиновой кислоты — современные методы выявления патологии шейки матки, в том числе и эндометриоза. Эти методики базируются на эндогенной аккумуляции фотосенситайзера протопорфирина IX в поврежденной ткани и позволяют с высокой точностью определять изменения на шейке матки.

Оптическая когерентная томография — один из значимых технологических прогрессивных методов для диагностики тканевой структуры на клеточном уровне *in situ*, в реальном времени, с лучшим (по сравнению с ультразвуком) разрешением и без изъятия ткани, так называемая оптическая биопсия. При эндометриозе шейки матки использование эндоскопического инструментария позволяет неинвазивно изучать состояние эндоцервикса.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику эндометриоза шейки матки проводят со следующими заболеваниями:

- раком шейки матки;
- хроническим эндоцервицитом;
- телеагиоэктазиями;
- кистами желез Наобота с геморрагическим содержимым;
- ассоциированной с беременностью эктопической децидуальной тканью;

- низкодифференцированной стромальной эндометриозной саркомой;
- саркомой Капоши.

Клинические рекомендации

Лечение зависит от степени распространенности процесса. Лечение ЭШМ у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом **комбинированное гормональное и оперативное**: наиболее целесообразна коагуляция очагов эндометриоза с применением CO₂-лазера. Удаление очага необходимо производить в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла (6–7-й день, до 10-го дня цикла).

При ЭШМ за 1 месяц до и после 3-го месяца коагуляции гетеротопий назначают комбинированные пероральные контрацептивы (КПК)¹ или гестагены:

Этинилэстрадиол/гестоден *внутрь*
 20 мкг/75 мкг или 30 мкг/75 мкг
 1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
 затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут
 непрерывно, 6–9 мес *или*

¹ В этой связи особую актуальность представляет использование прогестагена четвертого поколения — диенгеста в составе комбинации: 2 мг диенгеста (дозы, эффективность которой для лечения эндометриоза доказана в многочисленных работах) с 0,03 мг этинилэстрадиола. В экспериментальных работах показано, что в отличие от других прогестагенов диенгест значительно снижает объем эндометриозных имплантов, обладая прямым ингибирующим действием на пролиферацию эктопически расположенной ткани эндометрия, по-видимому, связанным не только с закономерным антипролиферативным эффектом «чистых» прогестагенов, но и с нормализацией вызванных эндометриозными имплантами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и неблагоприятных иммунных сдвигов, ингибированием протеинкиназы С, а также с подавлением процессов неангиогенеза.

Таким образом этинилэстрадиол/диенгест обладает уникальным двойным воздействием, оказывая не только закономерный эффект на гормональный профиль пациенток с ГЭ, но также локальное иммуномодулирующее воздействие на эндометриозные гетеротопии, которые сначала подвергаются децидуализации, а затем и атрофии.

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 20 мкг/150 мкг или
30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по
25-й день м. ц., затем перерыв 7 сут,
или 1 р/сут непрерывно, 6–9 мес
или

Этинилэстрадиол/диеногест
внутри 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по
25-й день м. ц., затем перерыв 7 сут,
или 1 р/сут непрерывно, 6–9 мес **или**

Этинилэстрадиол/норгестимат
внутри 35 мкг/250 мкг 1 р/сут с
5-го по 25-й день м. ц., затем пере-
рыв 7 сут, или 1 р/сут непрерывно,
6–9 мес.

Применение гестагенов предпочтительнее (однако, ввиду более частого развития побочных эффектов, при малых формах эндометриоза со скудными клиническими проявлениями назначаются КПК):

Дидрогестерон внутри 10–20 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут
непрерывно, 6–9 мес **или**

Левоноргестрел, внутриматочная система¹, ввести в полость матки
на 4–6-й день м. ц., однократно **или**

Медروксипрогестерон в/м 150 мг 1 раз
в 2–3 мес, 6–9 мес **или**

Норэтистерон внутри 5–10 мг
1 р/сут с 5-го по 25-й день м. ц.,
затем перерыв 7 сут, или 1 р/сут
непрерывно, 6–9 мес **или**

Прогестерон внутри 100 мг 2 р/сут
с 16-го по 25-й день м. ц., 6–9 мес.

Схема терапии зависит от распространенности процесса и выраженности клинических симптомов.

Агонисты ГнРГ или ЛС с антигонадо-тропным действием показаны **при распространенном ЭШМ или при его сочетании с внутренним эндометриозом:**

Бусерелин, спрей, 150 мг в каждую
ноздрю 3 р/сут со 2-го дня м. ц.
непрерывно, 4–6 мес **или**

¹ Внутриматочная система — Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; корпус контейнера с гормоном покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. (Примеч. ред.)

Гестрилон внутри 2,5 мг 2 р/нед со
2-го дня м. ц. непрерывно, 6–9 мес **или**

Гозерелин п/к в переднюю брюшную
стенку 3,6 мг 1 раз в 28 сут
со 2-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Даназол внутри 200 мг 2–3² р/сут
со 2-го дня м. ц. непрерывно, 3–6 мес
или

Лейпрорелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 сут
со 2-го дня м. ц., 3–6 мес **или**

Трипторелин в/м 3,75 мг 1 раз в
28 сут со 2-го дня м. ц., 3–6 мес.

Перспективы в лечении эндометриоза шейки матки

Применение топических форм антигонадо-тропинов (даназол) позволяет без подавления овуляции и атрофических изменений эндометрия и влагалищной стенки направленно воздействовать на очаги эндометриоза. Механизм действия этих форм препаратов основан на усилении физиологического нормального Fas-опосредованного апоптоза клеток без ингибирования клеточной пролиферации. Использование фотодинамической терапии позволяет своевременно локализовать патологический процесс путем высокоточного направленного действия на измененный эпителий при эндометриозе шейки матки.

Антагонист прогестерона мифепристон, используемый для медикаментозного прерывания беременности, благодаря своему механизму действия блокирует рецепторы прогестерона в очагах эндометриоза, поэтому его использование перспективно для лечения эндометриоза шейки матки.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения:

- отсутствие клинических проявлений заболевания;
- отсутствие эндометриоидных гетеротопий по данным кольпоскопии.

² Прием даназола начинают с 400 мг/сут.

Осложнения и побочные эффекты лечения

▣ *Побочные эффекты КПК, гестагенов, агонистов ГнРГ и ЛС с антигонадотропным действием подробно описаны в I разделе этой книги в соответствующих главах.*

Ошибки и необоснованные назначения

Применение трехфазных ОК.

Коагуляция ЭШМ при II–III степени распространенного внутреннего эндометриоза.

Прогноз

Рецидивы заболевания после адекватного удаления эндометриоидного очага встречаются крайне редко.

Установлено, что гормональное лечение, назначаемое непосредственно после проведения оперативного вмешательства, значительно улучшает результаты лечения и снижает частоту возникновения рецидивов заболевания.

Клиническое выздоровление наступает в 8 раз чаще в случае проведения гормо-

нотерапии непосредственно после оперативного удаления очагов эндометриоза.

Литература

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. — М., 1998.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. — М., 1990.
3. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. — М., 1985.
4. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. — М., 2003.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М., 2003.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и терапевтические аспекты. — М., 1996.
7. Anderbert A. Endometriosis a discussion document // Human Reproduction. 1992; 7: 432–435.
8. Edwards R., et al. Эндометриоз. Международный конгресс по эндометриозу. — М., 1996: 76–83.
9. Thomas E. Endometriosis 1995. Confusion or sense // Int. J. Obstet. Gynecol. 1995; 48: 149–153.
10. Thomas E. К проблеме бессимптомно протекающего эндометриоза // Аналогии ГНРГ в репродуктивной медицине. — М., 1997: 113–124.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Указатель описаний АС

Амоксициллин / клавулановая кислота
Гентамицин
Доксициклин
Клиндамицин
Левифлоксацин
Ломефлоксацин
Моксифлоксацин
Офлоксацин
Метронидазол
Цефотаксим
Цефтриаксон
Ципрофлоксацин

Под термином «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ) объединяется весь спектр воспалительных процессов в области верхних отделов репродуктивного тракта у женщин как в виде отдельных нозологических форм, так и в любой возможной комбинации.

Эпидемиология

До 11% женщин репродуктивного возраста лечатся от ВЗОМТ, но истинная распространенность заболевания остается неизвестной, т.к. подавляющее большинство диагнозов ставится на основании клинических критериев, обладающих низкой чувствительностью и специфичностью.

Классификация

К ВЗОМТ традиционно относят:

- эндометрит;
- сальпингит;
- тубоовариальный абсцесс;
- пельвиоперитонит.

Некоторыми экспертами в качестве отдельных нозологических форм выделяются также **параметрит** и **оофорит**.

Этиология и патогенез

Характерна полимикробная этиология ВЗОМТ с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%), *Chlamydia trachomatis* (25–30%).

Это могут быть и микроорганизмы, являющиеся частью нормальной влажной микрофлоры: аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов (25–60%) — *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* и т.д.

Инфицирование происходит восходящим путем. Источником являются влагалище и шейка матки.

В последние годы урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, *M. genitalium*) также относят к микроорганизмам,

способным в определенных случаях вызывать ВЗОМТ (CDC, 2006).

Факторы риска развития ВЗОМТ:

- молодые незамужние женщины (≤ 20 лет);
- низкий социально-экономический статус, ЗППП в анамнезе;
- частая смена половых партнеров;
- внутриматочные манипуляции (прекращение беременности, введение ВМС, гистеросальпингография, ЭКО, РДВ и т.п.);
- бактериальный вагиноз.

Клинические признаки и симптомы

При ВЗОМТ возможны следующие клинические проявления:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков яичников;
- болезненные тракции шейки матки;
- диспареуния;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- гипертермия ($\geq 38^\circ\text{C}$).

Необходимо помнить о том, что ВЗОМТ могут протекать абсолютно бессимптомно, поэтому во многих случаях заболевание остается нераспознанным.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В связи с очень широким диапазоном симптомов и признаков клиническая диагностика ВЗОМТ у женщин представляет значительные трудности. Лабораторные и инструментальные методы диагностики носят определяющий характер, но часто по тем или иным причинам недоступны. Выделяют минимальные, дополнительные и определяющие критерии диагностики ВЗОМТ.

Минимальные критерии диагностики ВЗОМТ:

- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;

- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

При наличии указанных признаков и в отсутствие какой-либо другой причины заболевания эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у всех сексуально активных женщин репродуктивного возраста. В данном случае оправдана гипердиагностика, поскольку неправильно поставленный диагноз и недостаточная терапия могут привести к серьезным последствиям.

Для повышения специфичности диагностики могут использоваться **дополнительные критерии**:

- температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$;
- лейкоцитоз $> 10\,000$ в мм^3 ;
- повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*).

Определяющие критерии доказывают наличие ВЗОМТ:

- гистологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- сонографическое и бимануальное подтверждение воспалительных tuboovarianных образований;

■ лапароскопическая картина ВЗОМТ.

Однако необходимо помнить о том, что не существует ни одного лабораторного или инструментального метода исследования, который мог бы исключить наличие ВЗОМТ. Так, например, при использовании лапароскопии («золотой стандарт» диагностики ВЗОМТ) невозможно установить наличие эндометрита, а при биопсии эндометрия — сальпингита. Поэтому залогом успешной диагностики ВЗОМТ должно быть комплексное обследование пациента.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ВЗОМТ проводят с:

- внематочной беременностью;
- острым аппендицитом;

- эндометриозом;
- перекрутом кисты яичника;
- функциональными тазовыми болями (неясного генеза).

Клинические рекомендации

Схемы лечения ВЗОМТ должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей, включая *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis*, энтеробактерии, грамположительные кокки, неспорообразующие облигатные анаэробы и т.д.

Применяются схемы для парентерального (госпитальный этап) и перорального лечения (амбулаторный этап).

Госпитализация показана в следующих случаях:

- тяжелое состояние, тошнота, рвота, температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$;
- наличие тубоовариального абсцесса;
- неэффективность или невозможность амбулаторного лечения;
- беременность;
- наличие иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и т.д.);
- невозможность исключения острой хирургической патологии (внематочная беременность, аппендицит и т.д.).

Лечение в стационарных условиях ЛС выбора:

Амоксициллин/клавулановая кислота в/в 1000 мг/200 мг 3–4 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут или 1000 мг/200 мг 2 р/сут, до 14 сут

+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут, до 14 сут

или

Клиндамицин в/в 900 мг 3 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 300 мг 4 р/сут, до 14 сут

+

+

Гентамицин в/в или в/м 5–6 мг/кг 1 р/сут, 14 сут

или

Цефотаксим 2 г в/в каждые 6 ч

+

Доксициклин 100 мг per os 2 р/сут.

Парентеральное лечение может быть прекращено через 24–48 ч после клинического улучшения (температура тела $< 37,5^\circ\text{C}$, уровень лейкоцитов в крови $< 10\,000\text{ мм}^3$), но пероральная терапия доксициклином, клиндамицином или защищенными пенициллинами должна быть продолжена до 14 дней.

При наличии тубоовариального абсцесса предпочтение отдается защищенным пенициллинам или линкозамидам, т.к. они обеспечивают элиминацию более широкого спектра возбудителей, включая анаэробы.

Альтернативные ЛС:

Лев офлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 1 р/сут, до 14 сут **или**

Офлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 400 мг 2 р/сут, до 14 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут, до 14 сут.

При замене офлоксацина или лев офлоксацина на ципрофлоксацин к проводимому лечению необходимо добавлять доксициклин, т.к. ципрофлоксацин малоэффективен в отношении *S. trachomatis*:

Ципрофлоксацин в/в 200 мг 2 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 200 мг 2 р/сут, до 14 сут

+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического улучшения внутрь 100 мг 2 р/сут, до 14 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут, затем через 24–48 ч после клинического

улучшения внутрь 500 мг 2 р/сут,
до 14 сут

или

Цефотаксим в/в 2 г 3 р/сут, 14 сут или
Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут, 14 сут

+

Доксициклин в/в 100 мг 2 р/сут,
затем через 24–48 ч после клинического
улучшения внутрь 100 мг
2 р/сут, до 14 сут

+

Метронидазол в/в 500 мг 3 р/сут,
затем через 24–48 ч после клинического
улучшения внутрь 500 мг
2 р/сут, до 14 сут.

Оптимальный выбор цефалоспоринов для этого режима не определен, но в любом случае предпочтительно использование ЛС III поколения (цефтриаксон, цефотаксим). За рубежом широкое распространение получили цефалоспорины II поколения с улучшенной антианаэробной активностью — цефотетан и цефокситин. Однако в России эти средства не применяются, к тому же по антианаэробной активности они уступают защищенным пенициллинам и нитроимидазолам.

Лечение в амбулаторных условиях ЛС выбора:

Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут,
14 сут или

Офлоксацин пролонгированного действия 800 мг 1 р/сут или

Офлоксацин внутрь 400 мг 2 р/сут,
14 сут

+

Метронидазол внутрь 500 мг 2 р/сут,
14 сут

или

Цефотаксим в/м 500 мг, однократно
или

Цефтриаксон в/м 250 мг, однократно

+

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут,
14 сут.

Альтернативные ЛС:

Амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 500 мг/125 мг 3 р/сут
или 1000 мг/200 мг 2 р/сут, 14 сут

+

+

Доксициклин внутрь 100 мг 2 р/сут,
14 сут.

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 72 ч от начала терапии требуются уточнение диагноза (возможна необходимость хирургического вмешательства) и переход на парентеральное лечение.

Половые партнеры пациенток с ВЗОМТ (бывшие в контакте в течение 60 дней до появления симптомов) нуждаются в обследовании и, при необходимости, лечении из-за высокой вероятности выявления у них уретрита гонококковой или хламидийной этиологии.

Оценка эффективности лечения

- Купирование клинических симптомов заболевания.
- Нормализация лабораторных показателей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

- См. соответствующие главы I раздела.

Ошибки и необоснованные назначения

- Несвоевременная диагностика заболевания.
- Нерациональная антибиотикотерапия.
- Продолжение малоэффективной консервативной терапии при наличии показаний к оперативному вмешательству.

Прогноз

При рациональных подходах к диагностике и лечению пациенток прогноз достаточно благоприятен.

Литература

1. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002.
2. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практи-*
кующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003.
3. *European STD Guidelines // Int. J. STD & AIDS*. 2001; 12: 3.
4. *Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines*. CDC MMWR. 2006; 55 (30): 1–94.

Глава 34. Онкогинекологические заболевания

| | |
|---|-----|
| Рак наружных половых органов (вульвы)..... | 379 |
| Рак влагалища..... | 385 |
| Рак шейки матки..... | 390 |
| Рак тела матки..... | 397 |
| Саркомы матки..... | 402 |
| Рак яичников..... | 407 |
| Неэпителиальные опухоли яичников (стромальные и герминогенные)..... | 420 |
| Рак маточной трубы..... | 423 |
| Трофобластическая болезнь..... | 427 |

Рак — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани.

Саркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов мезенхимы.

Злокачественным опухолям женских половых органов принадлежит особое место в клинической онкологии. Это наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли у женщин.

Ежегодно в мире регистрируются более 850 000 случаев заболеваний раком половых органов.

В России число вновь выявленных онкогинекологических заболеваний в 2006 г. достигло 425 000, что составило около 17% от числа всех злокачественных опухолей.

Фармакотерапия онкогинекологических заболеваний разделяется по типу воздействия на **химиотерапию** и **гормональную терапию**.

Химиотерапия может быть использована и как самостоятельный метод (трофобластическая болезнь), и как компонент **комбинированного** (предусматривающего использование двух различных по характеру воздействий) и **комплексного** (включающего три и более разнородных воздействия на опухолевый процесс — хирургический, лучевой, химио-, гормоно- и иммунотерапия) **лечения** онкогинекологических заболеваний.

Возможно применение противоопухолевых ЛС всех групп:

- алкилирующие ЛС;
- антиметаболиты;
- противоопухолевые антибиотики;
- противоопухолевые гормональные ЛС и агонисты гормонов;
- противоопухолевые гормональные ЛС и антагонисты гормонов;
- противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды.

Различают следующие разновидности химиотерапии:

- системная — введение ЛС внутрь, п/к, в/м, в/в, ректально;
- регионарная — введение ЛС в артериальные сосуды, питающие опухоль;
- локальная — нанесение мазей и введение растворов в серозные полости при наличии выпота (внутриплеврально, внутрибрюшинно), в спинномозговой

канал (интратекально), а также непосредственно в опухолевую ткань.

Однако в лечении онкогинекологических заболеваний ведущая роль принадлежит **системной химиотерапии**, которая позволяет воздействовать как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги.

Монохимиотерапия заключается в применении одного противоопухолевого ЛС, тогда как при полихимиотерапии (комбинированной химиотерапии) одновременно используется несколько ЛС.

По времени проведения химиотерапии различают 2 ее разновидности:

- адъювантная — назначается после оперативного лечения или лучевой терапии;
- неoadъювантная — проводится до операции или облучения с целью уменьшения массы опухоли и снижения ее распространенности, облегчения выполнения хирургических вмешательств или повышения эффекта от облучения.

Химиотерапия имеет важнейшее значение для достижения успеха при лечении больных злокачественными опухолями. Для решения вопроса о целесообразности применения химиопрепаратов следует учитывать индивидуальные особенности каждой из пациенток. В последние годы в клиническую практику вошла так называемая таргетная (целевая) терапия.

К настоящему времени известно более 100 противоопухолевых препаратов. Однако до сих пор не существует универсального препарата, эффективного при всех злокачественных новообразованиях. Спектр действия ЛС ограничивается несколькими, а иногда только одной опухолью или даже одним ее морфологическим вариантом.

Основные факторы, определяющие показания к проведению ХТ:

Характер опухолевого процесса:

- морфологические особенности опухоли;
- локализация первичной опухоли;
- скорость прогрессирования процесса;
- стадия заболевания;
- особенности роста и метастазирования.

Характеристика состояния больной:

- возраст, общее состояние, адекватность питания;
- функции жизненно важных органов, включая резервы костного мозга;
- сопутствующие заболевания и проводимое в связи с ними лечение;
- длительность и характер предшествующего лечения.

Цели лечения:

- излечение;
- увеличение продолжительности жизни;
- улучшение или поддержание качества жизни.

Рак наружных половых органов (вульвы)

Указатель описаний АС

Блеомицин
Метотрексат
Митомицин
Фторурацил

| | |
|--------------------------------------|-----|
| Преинвазивная карцинома вульвы | 382 |
| Рак вульвы III стадии | 382 |
| Рак вульвы IV стадии | 383 |
| Рецидив рака вульвы | 383 |

Рак наружных половых органов (вульвы) — болезнь женщин пожилого и старческого возраста; большинство пациенток, страдающих этим заболеванием, находятся в возрасте 60–75 лет.

Результаты демографических исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о возросшей численности женского населения, переступившего рубеж менопаузы. В этой связи в современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин в постменопаузе.

Эпидемиология

Рак вульвы — относительно редко встречающаяся опухоль. Заболеваемость в России и других экономически развитых странах Европы и Северной Америки примерно одинакова.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в России рак вульвы составляет от 3 до 8% и занимает четвертое место после рака шейки матки, тела матки и яичников.

В США рак вульвы выявляют в 4% всех случаев онкогинекологических заболеваний и в 0,6% всех случаев рака у женщин. В США ежегодно диагностируются около 3600 случаев рака вульвы и около 800 смертей от него.

Средний возраст больных раком вульвы к моменту выявления заболевания составляет 68 лет (наибольший по сравнению с таковым для больных с другими опухолями органов репродуктивной системы). У девочек и женщин репродуктивного возраста рак вульвы встречается очень редко. По мере старения, особенно у лиц старше 70 лет, вероятность его возникновения увеличивается. У лиц старше 85 лет распространенность рака вульвы достигает уровня распространенности рака шейки и тела матки.

Факторы риска развития рака вульвы:

- пожилой возраст (у 3 из 4 женщин это заболевание диагностируется в возрасте старше 50 лет, у $2/3$ — в возрасте старше 70 лет);
- хроническое инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ);
- инфицирование ВИЧ;
- склерозирующий лишай;
- меланома или атипичные невусы на коже вне вульвы, передающиеся по наследству;
- низкий социально-экономический статус;
- вульварная интраэпителиальная неоплазия;
- рак половых органов другой локализации;
- ожирение;
- артериальная гипертония;
- сахарный диабет;
- частая смена половых партнеров;
- курение.

Классификация**Международная клиническая классификация рака вульвы TNM (UICC, 2002 г.):**

- **T** — первичная опухоль:
 - **T_x** — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
 - **T₀** — первичная опухоль не определяется;
 - **T_{is}** — преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*);
 - **T₁** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении:
 - T_{1a} — с инвазией в строму не более 1 мм¹;
 - T_{1b} — с инвазией в строму больше 1 мм¹;

- **T₂** — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, более 2 см в наибольшем измерении;
- **T₃** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: нижнюю часть мочеиспускательного канала, влагалище, анальное кольцо;
- **T₄** — опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: слизистую оболочку мочевого пузыря, слизистую оболочку верхней части мочеиспускательного канала, слизистую оболочку прямой кишки или опухоль фиксирована к кости;
- **N** — регионарные ЛУ:
 - **N_x** — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;
 - **N₀** — нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;
 - **N₁** — метастазы в регионарных ЛУ с одной стороны;
 - **N₂** — метастазы в регионарных ЛУ с обеих сторон;
- **M** — отдаленные метастазы:
 - **M_x** — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
 - **M₀** — отдаленные метастазы не определяются;
 - **M₁** — имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в ЛУ таза);
 - **M_{1a}** — метастазы в тазовых лимфатических узлах;
 - **M_{1b}** — другие отдаленные метастазы.

Классификация TNM соответствует классификации **Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO)** (табл. 34.1).

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака вульвы изучены недостаточно.

Механизм развития различных звеньев рака вульвы чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом периоде и постменопаузе. Это в определенной мере и обус-

¹ Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного прилегающего сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

Таблица 34.1. Соотношение стадий рака вульвы по двум системам FIGO и TNM

| Стадии по FIGO | Стадии по системе TNM | | |
|----------------|-----------------------|---------|----|
| | T | N | M |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 |
| IB | T1b | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
| | T1-3 | N1 | M0 |
| IVA | T1-3 | N2 | M0 |
| | T4 | Любая N | M0 |
| IVB | Любая T | Любая N | M1 |

ловливает тот факт, что рак вульвы возникает у женщин относительно пожилого возраста.

Выделяют фоновые и предраковые заболевания вульвы.

Фоновые процессы характеризуются большим числом клинических и патоморфологических проявлений, которые обусловлены дистрофическими изменениями вульвы. Их возникновение связано с обменными и нейроэндокринными нарушениями в процессе старения организма и в значительной мере с вирусным инфицированием. По клиническим проявлениям выделяют **крауроз** (склерозирующий лишай), **лейкоплакию** (плоскоклеточная гиперплазия) и **кондиломы** вульвы.

Предраковые заболевания вульвы представлены эпителиальными дисплазиями. В зависимости от степени поражения эпителиального пласта выделяют легкую, умеренную и тяжелую эпителиальную дисплазию. Диагноз устанавливают на основе гистологического исследования биоптатов.

В настоящее время принята классификация предзлокачественных изменений вульвы в виде **интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN)**.

VIN I соответствует легкой дисплазии, VIN II — умеренной дисплазии, VIN III — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме.

Если учесть средний возраст больных с неопухолевыми дистрофическими

заболеваниями (56 лет), то понятно, что с целью выявления ранних форм новообразований вульвы особое внимание должно быть обращено на возрастную группу от 60 лет и старше.

Анатомо-топографические особенности наружных половых органов, обильное кровоснабжение и чрезвычайно развитая лимфатическая сеть способствуют быстрому распространению рака вульвы и метастазированию.

Преимущественный путь метастазирования при раке вульвы — лимфогенный, гематогенное распространение представляет собой большую редкость.

Регионарными ЛУ первого порядка являются поверхностные и глубокие пахово-бедренные ЛУ, второго порядка — глубокие тазовые. Возможен ретроградный путь метастазирования.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы рака вульвы в начале заболевания бывают скудными (жжение, зуд, бели, возможны дизурические явления).

Позже появляются боли, кровянистое, гнойное отделяемое, затруднение мочеиспускания. Опухоль вульвы чаще всего локализуется на больших половых губах, реже на малых, в области клитора и на задней спайке губ, макроскопически

может быть экзофитной (узловой или папиллярной) или эндофитной (язвенной или инфильтративной).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака вульвы основывается на данных:

- гинекологического осмотра;
- вульвоскопии с помощью кольпоскопа;
- цитологического изучения мазков-отпечатков или соскоба с поверхности подозрительного участка;
- гистологического исследования биоптата.

Для определения состояния паховых и бедренных ЛУ используют пальпацию, УЗИ и пункционную биопсию.

По строению встречаются:

- преимущественно плоскоклеточные формы рака (ороговевающий и неороговевающий);
- реже — железистый;
- крайне редко — базально-клеточный.

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику рака вульвы с папилломами (экзофитная форма), язвами при мягком шанкре, туберкулезе и сифилисе (эндофитная форма).

Клинические рекомендации

Общепризнанными являются хирургический, комбинированный и лучевой методы лечения. Может быть также применена химиотерапия.

Для системной химиотерапии рака вульвы могут быть использованы все рекомендации по моно- и полихимиотерапии рака шейки матки.

В лечении больных раком вульвы ведущим методом лечения является **хирургический**.

Комбинированный метод используется в 2 вариантах:

- хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией;
- предоперационное облучение с последующей операцией.

Для пациенток, у которых вульвэктомия невозможна из-за сопутствующих заболеваний или распространения опухолевого процесса, **лучевая терапия** может оказаться единственным методом лечения, повышающим выживаемость.

Преинвазивная карцинома вульвы

До последнего времени было принято считать, что использование химиопрепаратов у больных раком вульвы нецелесообразно из-за малой чувствительности клеток плоскоклеточного рака к их воздействию. Однако клиническая практика свидетельствует о возможности применения химиопрепаратов для лечения этой патологии.

Так, при преинвазивной карциноме вульвы использование фторурациловой мази может привести к излечению:

Фторурацил, 5% мазь, нанести на пораженный участок 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 6–12 нед.

Рак вульвы III стадии

Применяются следующие комбинации ЛС в качестве **неоадъювантной химиотерапии при раке вульвы III стадии**.

Схема 1:

| **Блеомицин** в/м 10 мг/м² 2 р/нед, 2–3 нед

+

| **Метотрексат** внутрь 10 мг/м² 2 р/нед, 2–3 нед.

Курсы повторяют через 3 недели, проводят 4 курса.

Схема 2:

| **Митомицин** в/в капельно 10 мг/м² в 1-е сут

+

+ **Фторурацил** в/в в виде 24-часовой инфузии, спустя 30 мин после введения митомицина, 1 г/м², 3 сут.

Системная химиотерапия производными платины или фторурацилом способствует улучшению результатов лечения больных раком вульвы III стадии в комбинации с операцией и облучением.

Схема 3:

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м² в 1-е сут

+ **Фторурацил** в/в в виде 24-часовой инфузии 1 г/м², 5 сут.

Курс повторяют через 3 недели. Число курсов зависит от эффективности проводимой терапии.

Эта комбинированная химиотерапия вызывает полную регрессию опухоли у 53–89% первично неоперабельных больных.

Рак вульвы IV стадии

Химиотерапия может быть рекомендована и для лечения больных раком вульвы IV стадии в качестве одного из компонентов лечебного воздействия. У таких пациентов также целесообразно использовать схему 3.

Рецидив рака вульвы

При рецидиве рака вульвы также иногда применяют комбинированное воздействие, включающее химиотерапию (схема 3), облучение, операцию, хотя эффективность лечения незначительна.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности химиотерапии является полное исчезновение или значительное уменьшение размеров опухоли, что позволяет выполнить радикальную хирургическую операцию.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование препаратов платины вызывает тошноту, рвоту, нефрит, лейкопению, тромбоцитопению, снижение слуха, полиневриты, дерматиты.

Применение **фторурацила** может вызвать побочные явления в виде стоматита, диареи, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Прогноз

Пятилетняя выживаемость больных раком вульвы I и II стадий составляет 90%.

При наличии метастазов в регионарных ЛУ пятилетняя выживаемость, по сводным данным, составляет 18,3%.

Литература

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. Рак вульвы и его возможные предшественники // *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы* / Под ред. В.Н. Прилепской. — М., 1999: 340–360.
2. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Коржевская Е.В. Злокачественные опухоли вульвы // *Энциклопедия клинической онкологии (РЛС)* / Под ред. М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004: 398–405.
3. Кузнецов В.В., Коржевская Е.В. Рак вульвы // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 72–92.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Пер. с англ. под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. — М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2004: 62–65.
5. Хэкер Н. Злокачественные опухоли вульвы // *Гинекология по Эмилио Новакку* / Пер. с англ. под ред. Д. Берек,

- И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002: 793–796.
6. Ivanov S. *Current vulvar cancer treatment in Bulgaria* // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002; 2: 161–162.
 7. Kouvaris J.R., Kouloulis V.E., Loghis C.D., et al. *Minor prognostic factor in squamous cell vulvar carcinoma* // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001; 4: 305–308.
 8. *TNM classification of malignant tumours (6th ed.)* New York: Springer Verlag, 2002.
 9. Wilkinson E.J., Teixeira M.R. *Tumours of the vulva*. In: *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs* // F.A. Tavassoli, P. Devilee (eds.) — Lyon: IARC Press. 2003; 314–334.

akusher-lib.ru

Рак влагалища

Указатель описаний ЛС

Противоопухолевые ЛС

Ломустин
Фторурацил
Цисплатин

Противоопухолевые ЛС растительного происхождения, включая алкалоиды

Винкристин
Доцетаксел
Паклитаксел

Плоскоклеточный рак влагалища 387
Меланома влагалища 388

По правилам, принятым Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища наблюдения относят к раку шейки матки. При поражении раковой опухолью вульвы и влагалища устанавливают диагноз рака вульвы.

Эпидемиология

Первичный рак влагалища — сравнительно редкая патология среди онкогинекологических заболеваний, частота его выявления составляет 1—3% всех случаев злокачественных новообразований половых органов у женщин. Значительно чаще (до 20% случаев) встречается метастатическое поражение влагалища при другой локализации первичной опухоли.

Частота метастазирования во влагалище при:

- раке эндометрия и хориокарциноме — 24–55%;
- раке шейки матки — 33%;
- раке мочевого пузыря и почек — 5%;
- раке прямой кишки — 2%;
- раке молочной железы — 1%;
- раке яичников — 1%.

Возраст пациенток с первичным раком влагалища варьирует от 17 до 85 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет.

Такой разброс объясняется наличием нескольких различных механизмов развития этого состояния (см. «Этиология и патогенез»), а также особенностями клинического течения различных гистологических форм рака влагалища.

Меланома влагалища — еще одна относительно частая форма злокачественных новообразований влагалища; она составляет менее 0,5% всех злокачественных опухолей влагалища.

Классификация

Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.) представлена в табл. 34.2.

Таблица 34.2. Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM² (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.)

| TNM | FIGO | Объем поражения |
|--|------|--|
| T0 | | Первичная опухоль не определяется |
| Tis | 0 | Преинвазивная карцинома |
| T1 | I | Опухоль ограничена влагалищем |
| T2 | II | Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза |
| T3 | III | Опухоль распространяется на стенки таза |
| T4 | IVA | Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза |
| M1 | IVB | Отдаленные метастазы |
| Nx | | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ |
| N0 | | Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ |
| Верхние ²/₃ влагалища | | |
| N1 | | Метастазы в тазовых ЛУ |
| Нижние ²/₃ влагалища | | |
| N1 | | Метастазы в паховых ЛУ с одной стороны |
| N2 | | Метастазы в паховых ЛУ с обеих сторон |
| Mx | | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| M0 | | Нет признаков метастазов |

В соответствии с 6-м изданием классификации рака влагалища UICC 2002 г. для первичной опухоли введен символ T_x, означающий недостаточное количество данных для оценки первичной опухоли.

Этиология и патогенез

С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что опухоли этих локализаций имеют общую этиологию и патогенез. Однако отождествлять эти опухоли нельзя, т.к. рак влагалища встречается в 30–40 раз реже, чем рак шейки матки.

Развитие рака влагалища связывают с возможной ролью следующих факторов:

- инфицированием ВПЧ типов 16 и 18;
- инфицированием ВПГ типа 2;

² T — первичная опухоль; N — регионарные ЛУ; M — отдаленные метастазы.

- постменопаузальной гипоэстрогенией (естественная или искусственная, приводящая к инволютивным, дистрофическим изменениям стенки влагалища);
- хроническим неспецифическим вагинитом;
- облучением и иммуносупрессией (местная и системная) у пациенток, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака других органов малого таза или иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов;
- механическими повреждениями слизистой оболочки влагалища у пациенток с полным выпадением матки при использовании пессариев;
- относительной предрасположенностью к развитию плоскоклеточного рака у молодых женщин с реконструктивно-пластическими операциями в анамнезе;
- курением в сочетании с другими этиологическими и патогенетическими факторами.

В США в свое время применение диэтилстильбестрола у женщин в I триместре

беременности увеличило риск развития аденокарциномы влагалища и шейки матки у девочек.

Опухоль может распространяться на соседние органы (околопочечную клетчатку, мочевой пузырь, ректовагинальную перегородку и прямую кишку), а также лимфогенным путем в регионарные тазовые ЛУ (при поражении сводов и верхней трети влагалища) и в паховые ЛУ (при локализации в нижней трети влагалища). На поздних стадиях возможно метастазирование гематогенным путем в легкие и кости.

Клинические признаки и симптомы

Различают **экзофитную, язвенную и инфильтративную** формы рака влагалища.

Первым симптомом являются кровянистые выделения при половом акте (наиболее рано при экзофитной опухоли). При изъязвлении опухоли появляются водянистые, сукровичные выделения, временами возникают кровотечения; позднее присоединяются боли, нарушаются функции соседних органов, отмечаются анемия, общая слабость, кахексия.

Меланома влагалища обычно локализуется в нижней трети и нередко проявляется характерной темно-серой или синеватой пигментацией. Типичным признаком опухоли является изъязвление.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на данных:

- гинекологического исследования;
 - кольпоскопии;
 - цитологического исследования мазков с поверхности опухоли;
 - гистологического изучения биоптата.
- Чаще встречается **плоскоклеточный рак** (ороговевающий, неороговевающий), реже — **железистый рак**.

Дифференциальный диагноз

При первичном раке влагалища необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- пролежнями;
- сифилитической и туберкулезной язвой;
- остроконечными кондиломами;
- доброкачественными новообразованиями влагалища;
- эндометриоидными гетеротопиями;
- образованиями влагалища метастатического характера.

Клинические рекомендации

До недавнего времени химиотерапия рака влагалища проводилась лишь с паллиативной целью в инкурабельных случаях.

В настоящее время при распространенном процессе лучевое лечение дополняют лекарственной терапией (цисплатин, блеомицин, фторурацил, доксорубин, циклофосфамид).

Химиотерапия при раке влагалища применяется редко, она аналогична таковой при раке шейки матки.

Плоскоклеточный рак влагалища

С появлением новых цитостатических ЛС таксанов изменилось мнение о химиорезистентности плоскоклеточных форм рака.

При раке влагалища допустимо проведение химиотерапии не только в традиционных случаях (аденокарцинома, другие злокачественные опухоли — лейомиосаркома, рабдомиосаркома, меланома), но и **при плоскоклеточном раке влагалища с последующим хирургическим лечением или присоединением лучевой терапии:**

Доцетаксел в/в в виде 1-часовой инфузии 100 мг/м² 1 раз в 3 нед или Паклитаксел в/в в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м² 1 раз в 3 нед.

При плоскоклеточном раке *in situ* в случае невозможности применения лучевого или оперативного метода лечения можно использовать интравагинальную химиотерапию фторурациловой мазью:

Фторурацил, 5% мазь, во влагалище 5 г на ночь, 5 сут, повторные курсы каждые 45 сут, число необходимых курсов определяется индивидуально в процессе лечения.

При клинически выраженном раке (наличие визуально определяемой опухоли) и невозможности применить другие методы лечения также допустимо назначение фторурациловой мази.

Меланома влагалища

В комплексном лечении меланомы влагалища хорошо зарекомендовали себя различные химиотерапевтические схемы с включением одного из препаратов нитрозометилмочевины:

Винкристин в/в капельно 1,4 мг/м² в 1-е и 8-е сут

+

Ломустин внутрь 80 мг/м² в 1-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 30 мг/м² в 3-и, 4-е, 5-е и 6-е сут.

Интервал между курсами лечения составляет 6 недель, число курсов определяется индивидуально (обычно 4–6 курсов).

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии определяется полным исчезновением или уменьшением размеров первичной опухоли или ее метастазов, созданием условий для проведения радикального хирургического вмешательства.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании препаратов нитрозометилмочевины могут наблюдаться

тошнота, рвота, лейкопения, тромбоцитопения, стоматит, аллопеция.

Ошибки и необоснованные назначения

Следует иметь в виду, что химиотерапия при раке влагалища не столь эффективна, чтобы стать стандартным методом лечения.

Прогноз

Прогноз заболевания определяется степенью распространения опухоли и ее морфологической структурой.

Отдаленные результаты лечения зависят прежде всего от стадии заболевания.

Пятилетняя выживаемость при раке влагалища I стадии составляет 71%, при II стадии — 47%, при III стадии — 25%, при IV — 8%.

Меланома влагалища характеризуется крайне агрессивным течением. Общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 14%.

Литература

1. Виноградова Л.В. Диагностика и профилактика опухолей влагалища // Рос. мед. журн. 2005; 1: 28–29.
2. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Грицай А.Н. Злокачественные опухоли влагалища // Энциклопедия клинической онкологии (РЛС) / Под ред. М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004: 405–407.
3. Кузнецов В.В., Грицай А.Н. Злокачественные опухоли влагалища // Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 93–100.
4. Daling J.R., Madeline M.M., Schwartz S.M. et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors // Gynecol. Oncol. 2002; 84: 263–270.
5. Gonzalez Sanchez J.L., Flores Murrieta G., Chavez Brambila J. et al. Topical 5-fluoro-

- uracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2002; 70: 244–247.
6. Grigsby P.W. Vaginal cancer. *Curr Treat Options* // *Oncol.* 2002; 2: 125–130.
7. Long H.J. 3rd, Rayson S., Podratz K.C. et al. Long-term survival of patients with advanced/recurrent carcinoma of cervix and vagina after neoadjuvant treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with or without the addition of molgramostim, and review of the literature // *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 6: 547–551.

akusher-lib.ru

Рак шейки матки

Указатель описаний ЛС

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Ранитидин

Циметидин

ГКС

Дексаметазон

Детоксирующие ЛС

Месна

Противоопухолевые ЛС

Блеомицин

Винкристин

Гемцитабин

Доксорубин

Доцетаксел

Иринотекан

Ифосфамид

Карбоплатин

Метотрексат

Паклитаксел

Топотекан

Фторурацил

Цисплатин

Эпидемиология

Рак шейки матки — одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, выявляется в 6% всех новообразований у женщин. В России средний возраст больных раком шейки матки за последние 15 лет снизился с 58 до 54 лет. Максимальные возрастные показатели заболеваемости этой опухолью зарегистрированы в возрастной группе 45–69 лет. Анализ возрастных кривых заболеваемости в России с 1990 по 2005 г. выявил некоторую тенденцию к снижению частоты рака шейки матки.

От рака шейки матки в РФ ежегодно умирает около 6000 женщин, средний возраст умерших составляет 60 лет. В 2005 г. смертность от рака шейки матки являлась основной причиной смерти женщин от злокачественных новообразований.

К **основным факторам риска** развития рака шейки матки относят:

- раннее начало половой жизни;
- частую смену половых партнеров;
- некоторые заболевания, передающиеся половым путем (папилломавирусная инфекция, обусловленная заражением ВПЧ 16 и 18 типов, урогенитальный хламидиоз, генитальный герпес) и нарушающие нормальный биоценоз влагалища;
- курение (активное или пассивное).

Классификация

Международная клиническая классификация рака шейки матки по критерию TNM и стадиям FIGO представлена в **таблице 34.3**.

Морфологическая классификация злокачественных новообразований шейки матки (WHO, 2003):

Эпителиальные опухоли

Опухоли из плоского эпителия и их предшественники

- Плоскоклеточный рак;
 - ороговевающий;
 - неороговевающий;
 - базалоидный;
 - веррукозный;
 - кондиломатозный;
 - папиллярный;
 - лимфоэпителиальный;
 - плоскоклеточно-переходноклеточный;

Таблица 34.3. Международная клиническая классификация рака шейки матки по критериям TNM и стадиям FIGO

| TNM | FIGO | Объем поражения |
|------|------|--|
| Tx | | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | | Первичная опухоль не определяется |
| Tis | 0 | Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>) |
| T1 | I | Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается) |
| T1a | IA | Инвазивная карцинома, диагностируемая только микроскопически |
| T1a1 | IA1 | Инвазия в строму не более 3 мм в глубину и 7 мм по горизонтали |
| T1a2 | IA2 | Инвазия в строму до 5 мм, горизонтальное распространение до 7 мм ¹ |
| T1b | IB | Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1a2/IA2 |
| T1b1 | IB1 | Клинически определяемая опухоль менее 4 см в наибольшем измерении |
| T1b2 | IB2 | Клинически определяемая опухоль более 4 см в наибольшем измерении |
| T2 | II | Опухоль шейки с распространением на матку, но без прорастания в стенки таза или в нижней трети влагалища |
| T2a | IIA | Без инвазии параметрия |
| T2b | IIB | С инвазией параметрия |
| T3 | III | Рак шейки с распространением на стенку таза и/или с вовлечением нижней трети влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка |
| T3a | IIIA | Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза |
| T3b | IIIB | Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или нефункционирующей почке |
| T4 | IVA | Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы малого таза ² |
| M1 | IVB | Отдаленные метастазы |
| Nx | | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ |
| N0 | | Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ |
| N1 | | Метастазы в регионарных ЛУ |
| Mx | | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| M0 | | Нет признаков отдаленных метастазов |

¹ Глубина инвазии не может быть более 5 мм от основания эпителия, поверхности или железы, из которых она начинается. Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения окружающих поверхностных эпителиальных выступов до наиболее глубокой точки инвазии. Вовлечение венозных или лимфатических сосудов не учитывается.

² Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

- микроинвазивный рак шейки матки
 - CIN III, в том числе рак *in situ*.
- Опухоли из железистого эпителия и их предшественники:*
- Аденокарцинома.
 - Муцинозная:
 - эндоцервикального типа;
 - кишечного типа;
 - перстневидноклеточная;
 - с минимальными изменениями;
 - вилогландулярная;
 - эндометриоидная;
 - светлоклеточная;
 - серозная (папиллярная серозная);
 - мезонефроидная.
 - Аденокарцинома с началом инвазии.
 - Аденокарцинома *in situ*.
 - Дисплазия железистого эпителия.
 - Другие эпителиальные опухоли
 - Железисто-плоскоклеточный рак:
 - зернистоклеточный рак.
 - Аденокистозный рак.
 - Аденобазальный рак.
 - Нейроэндокринные опухоли:
 - карциноид;
 - атипичный карциноид;

- мелкоклеточный рак;
- крупноклеточный нейроэндокринный рак.

- Недифференцированный рак.

Мезентимальные опухоли

- Лейомиосаркома.
- Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности.
- Недифференцированная эндометриальная саркома.
- Ботриоидная саркома.
- Альвеолярная саркома мягких тканей.
- Ангиосаркома.
- Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов.

Смешанные эпителиальные и мезентимальные опухоли

- Карциносаркома (злокачественная мюллеровская смешанная опухоль, метапластический рак).
- Аденосаркома.
- Опухоль Вильмса.

Меланоцитарные опухоли

- Меланома.
- Голубой невус.

Герминогенные опухоли

- Опухоль желточного мешка.
- Зрелая кистозная тератома.

Гемобластозы

Метастатические опухоли

Этиология и патогенез

В последние годы возникновение рака шейки матки связывают с воздействием ВПЧ преимущественно типов 16 и 18.

Развитию опухолевого поражения шейки предшествуют, как правило, фоновые и предраковые процессы.

К **фоновым процессам** относят:

- эрозию шейки матки;
- лейкоплакию шейки матки;
- полипы шейки матки;
- плоские кондиломы.

Предраковым заболеванием считается дисплазия.

Раковая опухоль может располагаться на влагалищной порции шейки матки или в цервикальном канале.

Различают следующие **формы роста**:

- эндофитный — 52%;

- экзофитный — 32%;
- смешанный — 16%.

Опухоль распространяется по протяжению и путем лимфогенного метастазирования. Гематогенное метастазирование обнаруживается на поздних стадиях рака (во влагалище, кости, печени, кишечнике).

Рак шейки матки часто поражает влагалище путем распространения по лимфатическим сосудам и контактно. Тело матки поражается редко и только по протяжению. Чаще наблюдается распространение процесса на параметральную клетчатку и регионарные ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

На ранних стадиях рака шейки матки симптоматика очень скудна.

Позднее появляются следующие симптомы в различном сочетании:

- бели;
- боли;
- кровотечения.

Кровотечения при раке шейки матки бывают в виде мажущих или обильных кровянистых выделений, а также могут возникать в результате незначительной травмы (спринцевание, твердый стул, внутреннее исследование пальцем или зеркалами, половой акт и т.д.).

При отторжении некротических участков вскрываются лимфатические сосуды и щели, что приводит к выделению водянистых или окрашенных кровью **белей**, которые имеют вид мясных помоев без запаха или зловонных при присоединении инфекции.

Боли при раке шейки матки — поздний симптом, указывающий на вовлечение в опухолевый процесс ЛУ и клетчатки таза с образованием инфильтратов, сдавливающих нервные стволы и сплетения таза. Чаще всего пациенток беспокоят боли в пояснице, в низу живота, в области крестца и прямой кишки. При инфильтрации опухолью стенок таза боли могут появляться в нижних конечностях.

Бели, кровотечения и боли при раке шейки матки отличаются упорством и

длительностью. При прорастании опухоли в мочевой пузырь или прямую кишку появляются симптомы, связанные с поражением этих органов:

- нарушения мочеиспускания;
- атония кишечника;
- примесь крови в моче и кале;
- пузырно-влагалищные, пузырно-шеечные и влагалищно-кишечные свищи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание рака шейки матки основывается на данных:

- анамнеза;
- осмотра шейки матки с помощью зеркал;
- прямокишечно-влагалищно-брюшностеночного исследования;
- кольпоскопии, цитологического и гистологического изучения материала.

Состояние регионарных ЛУ оценивают с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Имеет клиническое значение определение маркера плоскоклеточного рака SCC, уровень которого повышен более чем у 80% больных плоскоклеточным раком шейки матки.

По гистологическому строению чаще всего встречается **плоскоклеточный рак** (более 90%), значительно реже — **аденокарцинома** (менее 10%) и совсем редко — **железисто-плоскоклеточный** и **мелкоклеточный рак**.

Дифференциальный диагноз

При диагностике рака шейки матки следует иметь в виду возможность наличия таких заболеваний, как:

- саркомы шейки матки;
- полипы;
- миома;
- остроконечные кондиломы;
- эндометриоз;
- твердый шанкр и туберкулез.

Диагноз ставят на основании результатов цитологического и гистологического исследований.

Клинические рекомендации

Лечение больных раком шейки матки обычно сочетает хирургическое вмешательство и применение различных способов лучевой терапии.

С начала 70-х гг. XX в. проводится интенсивное изучение возможности внедрения в практику лечения больных раком шейки матки химиотерапии и ее сочетания с лучевым и хирургическим лечением. В результате проведенных исследований установлено, что химиопрепараты усиливают эффективность лучевого воздействия. Кроме того, они уменьшают число клеток, находящихся в фазе покоя, способствуя гибели опухолевых клеток, резистентных к лучевой терапии.

Новым направлением в химиотерапии больных раком шейки матки является ее применение в качестве **неоадьювантной** (до операции и лучевой терапии). Теоретическими предпосылками для этого являются лучшая доставка ЛС сосудами, неповрежденными в результате лучевой терапии и операции; возможность уменьшения размеров опухоли с целью повышения эффективности последующих методов лечения; возможность уничтожения микрометастазов.

Оперативное лечение

Схемы лечения определяются в первую очередь стадией опухолевого процесса:

- IA1 стадия — лечение может быть ограничено только удалением шейки матки (конизация или ампутация);
- IA2 стадия — показана гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией;
- IB1 стадия — необходимо выполнение операции Вертгейма;
- IB2 стадия — предпочтительнее на первом этапе провести предоперационное облучение с последующей расширенной гистерэктомией (операцией Вертгейма);
- IIA стадия — показано предоперационное облучение с последующей операцией Вертгейма;
- IIB стадия — на первом этапе целесообразно провести 2 курса химиотерапии с интервалом 2 недели (схемы см.

ниже). Спустя 2 недели начинают курс лучевой терапии, по окончании которой через 2 недели можно выполнить операцию Вертгейма;

- III стадия — показана сочетанная лучевая терапия с предшествующими 2 курсами неoadъювантной полихимиотерапии с интервалом 2 недели (схемы см. ниже);
- IV стадия — может быть предпринята попытка проведения химиотерапии, однако основным лечением является симптоматическое.

В то же время при IB1, IB2, IIA и IIB стадиях вместо операции Вертгейма широко применяется сочетанная лучевая терапия (в отсутствие условий для выполнения операции).

При наличии метастазов в регионарных и поясничных ЛУ после оперативного вмешательства целесообразно проводить повторную лучевую терапию.

В настоящее время комбинированное лечение, включающее химиотерапию и облучение, становится общепринятым стандартным методом терапии пациентов с местно-распространенным раком шейки матки.

Монохимиотерапия

В качестве монохимиотерапии при IB, IIA, IIB, III стадиях рака шейки матки используются следующие схемы:

Гемцитабин в/в капельно в течение 30 мин $1 \text{ г}/\text{м}^2$ 1 р/нед, 3 нед, повторные курсы проводятся с недельным перерывом **или**

Доцетаксел¹ в/в в виде 1-часовой инфузии $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 нед, число курсов определяется эффектом применения средства **или**

Иринотекан в/в в виде 90-минутной инфузии $250\text{--}300 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 нед, **или** в/в капельно $100 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{нед}$ в 3–4 введения, **или** $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 2 нед, число курсов определяется индивидуально **или**

Паклитаксел² в/в в виде 3-часовой инфузии $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 нед, 2 курса **или**

Топотекан в/в капельно $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы каждые 3 нед **или**

Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии $1 \text{ г}/\text{м}^2/\text{сут}$, 5 сут, повторный курс через 3 нед **или**

Цисплатин в/в капельно $100\text{--}110 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 нед, **или** $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1-го по 5-й день каждые 3 нед, **или** в виде 4-часовой инфузии $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 р/нед в ходе проведения лучевой терапии, 6 нед.

Полихимиотерапия

В качестве полихимиотерапии используют комбинации следующих ЛС: блеомицина, винкристина, доцетаксела, ифосфамида, метотрексата, фторурацила, цисплатина.

Преимущество применения полихимиотерапии перед монохимиотерапией не доказано, ее эффективность составляет 20–30%:

Карбоплатин в/в капельно $450 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-е сут **или**

Цисплатин в/в капельно $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-е сут

+

Фторурацил в/в в виде непрерывной инфузии $1 \text{ г}/\text{м}^2/\text{сут}$, 5 сут **или**

Доцетаксел³ в/в $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-е сут

+

² В качестве премедикации с целью предупреждения развития реакции гиперчувствительности назначают:

Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии

+

Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии

+

Ранитидин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии **или**

Циметидин в/в 300 мг за 30–60 мин до инфузии

¹ Для профилактики развития побочных эффектов:

Дексаметазон внутрь $16 \text{ мг}/\text{сут}$, 5 сут, начиная за 1 сут до химиотерапии

³ Для профилактики развития побочных эффектов назначают **Дексаметазон** (схема описана выше).

- + **Цисплатин** в/в капельно 75 мг/м²
на 5-е сут
(курс повторяют каждые 3–4 нед)
или
Блеомицин в/в в виде непрерывной
инфузии 20 мг/сут, 3 сут
- + **Винкристин** в/в капельно 1 мг/м²
в 1-е сут
- + **Цисплатин** в/в капельно 60 мг/м²
в 1-е сут (эта схема может быть
использована в комбинации с
сочетанной лучевой терапией)
или
Паклитаксел¹ в/в капельно 135 мг/м²
в 1-е сут
- + **Цисплатин** в/в капельно 60–80 мг/м²
в 1-е сут
(курс повторяют каждые 3 нед)
или
Блеомицин в/в капельно 15 мг в/в
в 1-е сут
- + **Ифосфамид**² в/в капельно 1 г/м²
1 р/сут, 5 сут
- + **Цисплатин** в/в капельно 50 мг/м²
в 1-е сут **или**
Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м²
в 1-е сут
- + **Метотрексат** в/в капельно 40 мг/м²
в 1-е сут
- + **Цисплатин** в/в капельно 50 мг/м²
в 1-е сут (курс повторяют через
3–4 нед).

Применение неoadъювантной или адъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки до настоящего вре-

мени является предметом дискуссий и дальнейшего исследования.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности химиотерапии у больных раком шейки матки проводится по изменению размеров опухоли и инфильтратов в параметральной клетчатке, а также по степени лечебного патоморфоза опухоли.

Эффективность отдельных противоопухолевых ЛС при лечении больных раком шейки матки по схемам монохимиотерапии варьирует от 10 до 40%:

- цисплатин — 20–40%;
- карбоплатин — 28%;
- фторурацил — 20%;
- паклитаксел — 17%;
- доцетаксел — 13%.

Эффективность полихимиотерапии больных раком шейки матки, по сводным данным, составляет 20–30%.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения зависят от токсического действия применяемых ЛС.

Прогноз

Прогноз при раке шейки матки главным образом зависит от стадии заболевания.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:

- высокая степень распространения опухолевого процесса;
- двустороннее поражение параметрия;
- наличие метастазов в регионарных и поясничных ЛУ;
- анемия;
- наличие опухоли в крае иссеченного органа.

При IA стадии пятилетняя выживаемость приближается к 100%, при IB стадии составляет 92–98%, при II стадии —

¹ Схема премедикации описана выше.

² Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:

Месна в/в 20–100% от введенной дозы ифосфамида, одновременно, через 4 и 8 ч после введения последнего

62–84%, при III стадии — 30–72%, при IV стадии — 0–11%.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов // *Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова.* — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 12–19.
2. Горбунова В.А. Рак шейки матки // *Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — М.: Практическая медицина, 2005: 289–293.
3. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практическая онкология.* 2002; 3: 211–219.
4. Киселев Ф.Л. Роль вируса папилломы человека в патогенезе рака шейки матки // *Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова.* — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 20–30.
5. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Злокачественные опухоли шейки матки // *Энциклопедия клинической онкологии (РЛС) / Под ред. М.И. Давыдова.* — М.: ООО «РЛС-2004», 2004: 407–419.
6. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки // *Клиническая онкогинекология.* — М.: Медицина, 2005: 101–154.
7. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Рак шейки матки // *Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова.* — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 199–225.
8. Berek J.S., Hocker N.F. (eds.) *Practical gynecologic oncology.* 4th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005. — 908 p.
9. Mossa B., Framarino M.L., Napolitano C. et al. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of cervical carcinoma with lymph-node metastasis? A long-term follow-up // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; XXIV (1); 33–40.
10. Napolitano C., Imperato F., Mossa B. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib–IIIb): a long-term randomized trial // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; XXIV (1): 51–59.
11. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 95 (Suppl. 1): s43–s104.

Рак тела матки

Указатель описаний ЛС

Гемцитабин
 Гестодорона капроат
 Доксорубицин
 Мегестрол
 Медроксипрогестерон
 Фторурацил
 Циклофосфамид
 Цисплатин
 Эпирубицин

Эпидемиология

В экономически развитых странах в последние годы отмечается значительное повышение частоты рака тела матки. Это заболевание составляет 13% всех злокачественных новообразований у женщин и выявляется у женщин преимущественно в возрасте 55–60 лет.

К факторам, повышающим риск его возникновения, относятся:

- гормональный дисбаланс (ановуляция, гиперэстрогения, гормонально-активные опухоли яичников);
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, дизэнцефальный синдром);
- отсутствие или малое количество родов;
- отсутствие половой жизни;
- диета с повышенным содержанием жиров;
- ЗГТ чистыми эстрогенами;
- низкая физическая активность;
- длительное лечение тамоксифеном.

Классификация

Наиболее широко применяется клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям опухолевого процесса FIGO (табл. 34.4).

Параметральные инфильтраты классифицируются как Т3а, прорастание стенки мочевого пузыря и прямой кишки без поражения слизистой и распространение на стенку таза как Т3б.

Морфологическая классификация рака тела матки (WHO, 2003):

- Эндометриоидная аденокарцинома:
 - вариант с плоскоклеточной метаплазией;
 - виллогландулярный вариант;
 - секреторный вариант;
 - реснитчатоклеточный вариант;
- Муцинозная аденокарцинома.
- Серозная (папиллярная серозная) аденокарцинома.
- Светлоклеточная аденокарцинома.
- Смешанная аденокарцинома.
- Плоскоклеточный рак.
- Переходно-клеточный рак.
- Недифференцированный рак.
- Другие.

Таблица 34.4. Клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям FIGO

| TNM | FIGO | Объем поражения |
|-------------|------|---|
| Tx | | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | | Первичная опухоль не определяется |
| Tis | 0 | Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>) |
| T1 | I | Опухоль ограничена телом матки |
| T1a | IA | Опухоль ограничена эндометрием |
| T1b | IB | Опухоль распространяется не менее чем на половину толщины миометрия |
| T1c | IC | Опухоль распространяется больше чем на половину толщины миометрия |
| T2 | II | Опухоль распространяется на шейку, но не выходит за пределы матки |
| T2a | IIA | Вовлечены только эндоцервикальные железы |
| T2b | IIB | Инвазия в строму шейки |
| T3 и/или N1 | III | Местное и/или регионарное распространение опухоли |
| T3a | IIIA | Опухоль прорастает в серозную оболочку матки и/или в придатки матки (прямое распространение или метастазы), и/или раковые клетки в асците или промывных водах |
| T3b | IIIB | Опухоль распространяется на влагалище (прямое распространение или метастазы) |
| N1 | IIIC | Метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ |
| T4 | IVA | Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки ¹ |
| M1 | IVB | Отдаленные метастазы, включая метастазы в забрюшинные ЛУ (исключая метастазы во влагалище, тазовую брюшину и придатки матки, парааортальные и паховые ЛУ) |
| Nx | | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ |
| N0 | | Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ |
| Mx | | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| M0 | | Нет признаков отдаленных метастазов |

¹ Наличие буллезного отека недостаточно для отнесения опухоли к T4.

Этиология и патогенез

Рак тела матки относится к гормонозависимым опухолям, что подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, которые показали, что данная форма новообразования часто возникает на фоне эндокринных и обменных нарушений.

Среди пациенток, страдающих раком тела матки, отмечается высокий процент небеременевших, нерожавших и не живших половой жизнью женщин. Нередко у них развиваются миома матки и феминизирующие опухоли яичников.

Рак тела матки чаще локализуется в области ее дна, реже — в области перешейка. Рост опухоли бывает экзофитным, эндофитным и смешанным. Опухоль распространяется главным образом по лимфатическим путям, реже — гематогенно и имплантационно.

Метастазы чаще возникают в подвздошных и парааортальных ЛУ. Поражение подвздошных ЛУ происходит преимущественно при раке, расположенном в области перешейка с переходом на цервикальный канал. При расположении опухоли в области дна матки распространение процесса чаще идет лимфогенно в поясничные ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина рака тела матки характеризуется следующими симптомами:

- меноррагиями;
- маточными кровотечениями в межменструальном периоде и в постменопаузе;
- обильными водянистыми белями;
- схваткообразными болями внизу живота.

При опухолевом прорастании в смежные органы появляются симптомы нарушения их функции.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика рака тела матки базируется на данных анамнеза, бимануального гинекологического исследования, гистероскопии, УЗИ, цитологического и гистологического изучения аспирата из полости матки и материала, полученного при отдельном диагностическом выскабливании шейного канала и тела матки.

Величина опухоли, а также состояние ЛУ определяются с помощью УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Маркер СА-125 не является специфичным для рака тела матки. Его повышение отмечается у 13–22% больных раком тела матки I стадии. У 87% больных с повышенным уровнем СА-125 до операции отмечается распространение опухоли за пределы матки. Определение маркера СА-125, если его уровень исходно повышен, целесообразно для дальнейшего наблюдения за больными.

Макроскопически рак тела матки представляет собой опухолевые разрастания в полости матки с разной глубиной инвазии, в виде крошащихся белесоватых масс диффузной или узловой формы.

Микроскопически рак эндометрия бывает железистый (аденокарцинома), железисто-плоскоклеточный, редко плоскоклеточный, еще реже мелкоклеточный рак.

Дифференциальный диагноз

При подозрении на рак тела матки необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- полипом эндометрия;
- гиперплазией эндометрия;
- подслизистой миомой матки.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Основным методом лечения больных раком тела матки является простая или расширенная экстирпация матки с придатками, в качестве дополнительного пред- или послеоперационного воздействия при высоком риске рецидива заболевания применяют лучевую терапию.

К факторам риска возникновения рецидива заболевания относятся:

- распространенная стадия заболевания (выше II стадии);
- глубокая инвазия опухоли в миометрий (более 0,5 см);
- большие размеры опухоли, локализация опухоли в нижнем отделе матки.

Химиотерапия

Из-за низкой эффективности химиотерапии при раке тела матки стандартных схем ее проведения не существует.

Монохимиотерапия:

Гемцитабин в/в капельно в течение

30 мин по 1250 мг/м² на 1-е, 8-е и

15-е сут, повторные курсы прово-

дятся с недельным перерывом **или**

Доксорубицин в/в капельно 60 мг/м²

1 раз в 3 нед, 4–6 курсов **или**

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м²

1 раз в 3 нед, 4–6 курсов **или**

Эпирубицин в/в капельно 75–100 мг/м²

1 раз в 3 нед, 4–6 курсов.

Полихимиотерапия

(число курсов определяется строго индивидуально):

Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м²

1 раз в 4 нед

+

Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/
м² 1 раз в 4 нед

+

Фторурацил в/в капельно 500 мг/м²
1 раз в 4 нед **или**

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз
в 4 нед **или**

Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м²
на 1-е и 8-е сут

+

Фторурацил в/в капельно 400 мг/м²
на 1-е и 8-е сут

+

Циклофосфамид в/в капельно 400 мг/м²
на 1-е и 8-е сут

(курсы повторяют каждые 4 нед) **или**
Доксорубицин в/в капельно 60 мг/м²
1 раз в 3 нед

+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз
в 3 нед
(курсы повторяют каждые 3 нед).

При лечении больных раком тела матки также целесообразно использование режима ТАР:

Доксорубицин в/в капельно 45 мг/м²
в 1-ый день

+

Цисплатин в/в капельно 50 мг/м²
в 1-ый день

+

Паклитаксел в/в капельно 160 мг/м²
во 2-й день

+

Филграстин в/в капельно 5 мкг/кг
каждые 3 нед.

Применение паклитаксела предусматривает премедикацию: за 12 и 6 ч до введения препарата назначают дексаметазон 20 мг в/м, за 30 минут до введения препарата — дифенгидрамин в/в 50 мг и ранитидин в/в 50 мг. Для профилактики нефротоксичности цисплатина необходима обязательная водная нагрузка в виде внутривенного введения 2–3 л солевых растворов.

Гормонотерапия

Применение гормональных ЛС для предупреждения рецидивов и метастазов рака эндометрия, по мнению большинства исследователей, весьма дискутабельно.

При генерализованном раке тела матки:

Гестонорона капроат в/м 200 мг
1 р/нед, длительно **или**

Мегестрол внутрь 160–320 мг/сут
длительно (не менее 2 мес) **или**

Медроксипрогестерон внутрь 200–
800 мг/сут не менее 8–10 нед, затем
внутрь 200–800 мг 2 р/нед, длительно
или в/м 500–1500 мг/сут, 28–
30 сут, затем в/м 500–1500 мг/сут
2 р/нед, длительно.

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапевтического воздействия оценивают по:

- степени уменьшения размеров первичной или рецидивной опухоли;
- исчезновению или уменьшению размеров метастазов.

Основным критерием эффективности является устранение или уменьшение клинических проявлений заболевания и его метастазов, а также увеличение продолжительности жизни пациенток.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения связаны с токсическим воздействием каждого из применяемых ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение адъювантной гормональной терапии при раке тела матки существенно не влияет на частоту развития рецидивов и метастазов.

Прогноз

Пятилетняя выживаемость при I стадии рака тела матки составляет 70–94%, при II стадии — 47–83%, при III стадии — 10–43%.

Отдаленная эффективность комбинированного лечения при всех стадиях опухоли составляет 54–90%, лучевой терапии — 15–50%.

Низкая степень дифференцировки опухоли при раке тела матки относится к неблагоприятным прогностическим факторам.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 12–19.
2. Баринов В.В., Козаченко В.П., Божина Л.И. и др. Рак тела матки // *Клиническая онкогинекология* / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005: 155–177.
3. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Баринов В.В. и др. Рак тела матки // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 226–254.
4. Greven K., Winter K., Underhill K. et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (1): 168–173.
5. Hanf V., Gunthert A.R., Emons G. Endometrial cancer // *Onkologie.* 2003; 26 (5): 429–436.
6. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel // *Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (1): 180–182.
7. Mueck A.O., Seeger H. Hormone therapy after endometrial cancer // *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (1): 1–8.
8. Smith J.A., Brown J., Martin M.C. et al. An in vitro study of the inhibitory activity of gemcitabine and platinum agents in human endometrial carcinoma cell lines // *Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (1): 314–319.

Саркомы матки

Указатель описаний ЛС

Детоксицирующие ЛС

Месна

Противоопухолевые ЛС

Винкристин

Гестонорона капроат

Дакарбазин

Дактиномицин

Доксорубицин

Ифосфамид

Медроксипрогестерон

Циклофосфамид

Цисплатин

Понятие саркомы женских половых органов собирательное и включает в себя несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дисэмбриогенетического происхождения. Они преимущественно поражают тело матки и только в 10% — вульву, влагалище, шейку матки, яичники и маточные трубы.

Эпидемиология

Саркомы матки составляют менее 1% всех онкогинекологических заболеваний и 2–5% всех злокачественных опухолей матки. Средний возраст пациенток с лейомиосаркомой матки составляет 48 лет, с эндометриальной стромальной саркомой — 46,3 года, с карциносаркомой — 57,5 года.

Классификация

Классификация сарком матки по стадиям основывается на классификации FIGO для рака эндометрия.

Классификация сарком матки по стадиям FIGO:

- стадия I — опухоль ограничена телом матки:
 - IA — опухоль ограничена эндометрием;
 - IB — прорастание опухолью менее половины толщины эндометрия;
 - IC — прорастание опухолью более половины толщины эндометрия;
- стадия II — в опухолевый процесс вовлекаются тело и шейка матки:
 - IIA — вовлечена только железистая часть цервикального канала;
 - IIB — инвазия в стromу шейки матки;
- стадия III — опухоль распространяется за пределы матки в пределах малого таза:
 - IIIA — опухоль поражает всю толщину стенки матки, включая серозную оболочку, и/или придатки матки, и/или в брюшной полости обнаруживаются опухолевые клетки;
 - IIIB — метастатическое поражение влагалища;
 - IIIC — метастазы в тазовых и/или парааортальных ЛУ;

- стадия IV — вовлечение в процесс мочевого пузыря или кишки или отдаленные метастазы:
 - IVA — опухоль прорастает в слизистую оболочку мочевого пузыря или кишки;
 - IVB — отдаленные метастазы, включая парааортальные и/или паховые ЛУ.

Этиология и патогенез

Этиология сарком точно не установлена.

Считается, что **факторами риска** возникновения саркомы матки являются:

- позднее менархе;
- первые роды в возрасте старше 35 лет;
- наличие в анамнезе выкидышей и абортов;
- позднее наступление менопаузы.

К факторам риска развития саркомы в пре- и постменопаузе относится также миома матки, особенно быстрорастущая.

Саркомы матки могут возникать из миометрия и стромы эндометрия.

По гистологическому строению выделяют следующие **типы сарком**:

- лейомиосаркома — опухоль, развивающаяся из гладкомышечной ткани;
- эндометриальная (стромальная) саркома — опухоль, развивающаяся из клеток стромы эндометрия;
- карциносаркома (смешанная гомологичная мюллеровская саркома) — злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальных и соединительнотканых элементов;
- смешанная мезодермальная саркома (смешанная гетерологичная мюллеровская саркома) — опухоль, развивающаяся из остатков эмбриональной ткани;
- другие формы сарком (аденосаркома, рабдомиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома).

Гомологичные саркомы возникают из элементов матки (слизистая и мышечная оболочки). Для **гетерологичных сарком** характерно наличие опухолевых структур, возникающих из тканей, не присутствующих в матке: поперечно-полосатой мускулатуры, хряща, кости, жировой ткани.

Саркомы, возникающие в миометрии, чаще имеют характер единичных опухолевых узлов, расположенных в различных отделах тела матки: субсерозные, интерстициальные и субсерозные. Опухоль весьма агрессивна, легко прорастает в соседние органы, распространяется гематогенным и лимфогенным путем, поражая легкие, печень, кости и ЛУ.

Клинические признаки и симптомы

При саркомах матки патогномоничных клинических проявлений нет.

Симптомы сарком матки при внутриматочном ее расположении:

- обильные слизистые с примесью крови выделения;
- маточные кровотечения;
- боли внизу живота.

Опухоль в толще миометрия, как правило, не имеет клинической симптоматики.

Характерным признаком сарком является быстрый рост опухоли.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Распознавание сарком матки до операции затруднительно.

Наряду с клиническим обследованием используются дополнительные методы диагностики: ультразвуковая томография с цветным доплеровским картированием, КТ, МРТ, ангиография.

Решающее значение в диагностике сарком матки имеет **гистологическое исследование**. Наиболее важным гистологическим признаком злокачественности сарком матки является **уровень митотической активности опухолевых клеток**. При этом производится подсчет числа митозов в 50 наиболее митотически активных участках опухоли при большом увеличении микроскопа. Опухоли с 9 митозами и менее в 10 полях зрения относят к саркомам низкой степени злокачественности, а опухоли с 10 митозами

и более в 10 полях зрения — к саркомам высокой степени злокачественности.

Все виды сарком матки при иммуногистохимическом исследовании имеют положительную реакцию на виментин. Для карциносаркомы характерна повышенная экспрессия эпителиальных маркеров (эпителиального мембранного антигена и цитокератинов).

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с миомой матки.

Объективные признаки озлокачествления миомы матки:

- быстрый рост опухоли;
- появление боли внизу живота;
- ухудшение общего состояния;
- анемия;
- повышение СОЭ.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Хирургическое лечение является единственным радикальным методом. Рациональным объемом хирургического вмешательства при **саркоме тела матки** является экстирпация матки с придатками; при **саркоме шейки матки** — пангистерэктомия с удалением параметральной клетчатки и тазовых ЛУ.

При **лейомиосаркоме** матки основным методом лечения является хирургический — экстирпация матки без придатков в репродуктивном возрасте и с придатками в постменопаузе.

Пациентки с **карциносаркомой** матки должны подвергаться комплексному лечению (операция + химио- и лучевая терапия).

При **эндометриальной стромальной саркоме матки низкой степени злокачественности** оптимальным объемом операции является расширенная экстирпация матки с придатками.

При **эндометриальной стромальной саркоме матки высокой степени злока-**

чественности и карциносаркоме необходимо выполнение расширенной экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника с последующим проведением химио- и лучевой терапии.

Лучевая терапия

В послеоперационном периоде может быть проведено облучение области малого таза в суммарной дозе 45–50 Г, хотя существенного влияния на повышение выживаемости пациенток оно не оказывает.

Послеоперационная лучевая терапия также применяется как один из компонентов комбинированного лечения пациенток при рецидивах и метастазах эндометриальной саркомы в тазовые ЛУ.

Гормональная терапия

В послеоперационном периоде у пациенток с **эндометриальной саркомой** матки могут быть использованы гормональные ЛС:

Гестонорона капроат в/м 200 мг

1 р/нед, длительно **или**

Медроксипрогестерон внутрь 200–

800 мг/сут, длительно **или** в/м

500–1500 мг/сут, 28–30 сут, затем

в/м 500–1500 мг/сут 2 р/нед, длительно.

Химиотерапия

Адьювантная химиотерапия может быть показана пациенткам с саркомами матки **I–II стадии**, а в сочетании с лучевой терапией необходима при **III стадии** опухолевого процесса:

Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м²,
на 5-е сут

+

Доксорубицин в/в капельно 30 мг/м²,
на 2-е, 3-и и 4-е сут

+

Циклофосфамид в/в капельно 600 мг/м²,
на 6-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м²,
на 1-е сут (повторные курсы через
3–4 недели, число курсов индивиду-
ально) **или**

Винкристин в/в капельно 1,5 мг/м²,
на 1-е и 8-е сут

+

Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг,
на 5-е сут

Циклофосфамид в/м 400 мг, на 1-е, 3-и,
5-е, 8-е, 10-е и 12-е сут

(повторные курсы через 3 нед) **или**
Даккарбазин в/в капельно 300 мг/м²
1 р/сут, 3 сут

Доксорубицин в/в капельно 20 мг/м²
1 р/сут, 3 сут

Ифосфамид¹ 2,5 г/м² в/в капельно
1 р/сут, 3 сут
(повторные курсы через 3–4 нед).

Стандартные методы лечения больных саркомами матки **IV стадии** отсутствуют. У этих пациенток наряду с назначением симптоматических средств также может проводиться химио- и лучевая терапия.

Оценка эффективности лечения

Эффективность химиотерапии зависит от гистологического строения опухоли. Так, в качестве химиотерапии первой линии относительно эффективен цисплатин, однако его активность при использовании в качестве второй линии минимальна при смешанных мезодермальных саркомах, и это ЛС совершенно не эффективно при лейомиосаркоме. Ифосфамид эффективен у 32,2% больных со смешанными мезодермальными опухолями, у 33% — при стромальных саркомах и лишь у 17,2% пациенток с лейомиосаркомой.

Критерии эффективности противоопухолевого лечения:

- уменьшение размеров или исчезновение опухоли;
- увеличение продолжительности жизни;
- увеличение длительности безрецидивного периода;
- улучшение качества жизни пациенток.

¹ Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты противоопухолевых ЛС зависят от специфических особенностей и дозы ЛС, от продолжительности лечения. К ним относятся тошнота, рвота, потеря аппетита, алопеция, снижение лейкоцитов и тромбоцитов, повышенная восприимчивость к действию инфекционных агентов.

Прогноз

Прогноз при саркомах матки весьма серьезен.

- Пятилетняя выживаемость пациенток с:
- лейомиосаркомой — 48%;
 - карциносаркомой — 27%;
 - эндометриальной саркомой — 57%.

Более благоприятен прогноз после хирургического лечения при условии локализации опухоли в миоматозном узле, при этом пятилетняя выживаемость превышает 60%.

Рецидивы опухоли возникают у 44% пациенток с гомологичными опухолями и у 63% — с гетерологичными.

Литература

1. Горбунова В.А. Саркома матки // Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005: 299–301.
2. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М., Захарова Т.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов // Акуш. гин. 2003; 1: 7–11.
3. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005: 178–219.
4. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И., Нечушкина В.М. Саркомы женских половых органов // Лекции по онкогинекологии / Под общей ред.

- М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 348–364.
5. Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller A.F. Jr. et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990–1999) at the Massachusetts General Hospital // *Gynecol. Oncol.* 2004; 92 (2): 648–652.
 6. Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003; 89 (3): 460–469.
 7. Köhler G. Klinik der uterinen Sarkome // *Pathologe.* 2009; 30(4): 304–312.
 8. Szantho A., Balega J., Szabo I. et al. Adjuvant chemotherapy following surgery in the management of uterine sarcomas // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24 (5): 421–424.

Рак яичников

Указатель описаний ЛС

Алтретамин
Гемцитабин
Доксорубицин
Доцетаксел
Иринотекан
Карбоплатин
Мелфалан
Митомицин
Оксалиплатин
Паклитаксел
Тамоксифен
Топотекан
Циклофосфамид
Цисплатин
Этопозид

Эпидемиология

Рак яичников составляет 4–6% всех злокачественных опухолей у женщин, занимая 7-е место по частоте среди всех онкологических заболеваний и 3-е место среди онкогинекологических.

В большинстве экономически развитых стран мира показатели смертности от рака яичников являются наиболее высокими среди всех показателей смертности от злокачественных гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания.

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются более 160 000 новых случаев рака яичников и более 100 000 женщин умирают от злокачественных опухолей этого органа.

В России ежегодно рак яичников выявляется более чем у 12 000 женщин, а умирают от него более 7 000 женщин. За последние 10 лет произошел прирост заболеваемости на 8,5%.

Факторы риска возникновения злокачественных новообразований яичников:

- отсутствие беременностей и родов;
- нерациональная заместительная гормональная терапия;
- применение гормональных ЛС в гинекологии;
- наследственная предрасположенность.

Классификация

По гистологическому строению выделяют следующие эпителиальные опухоли яичников: **эпителиальные и вторичные (метастатические) опухоли**.

В соответствии с **морфологической классификацией опухолей яичников (WHO, 2003)**, они подразделяются на:

Серозные опухоли

Доброкачественные

- Цистаденома.
- Папиллярная цистаденома.
- Поверхностная папиллома.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Пограничные

- Папиллярная кистозная опухоль.

- Поверхностная папиллярная опухоль.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Злокачественные

- Аденокарцинома.
- Поверхностная папиллярная аденокарцинома.
- Аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).

Муцинозные опухоли**Доброкачественные**

- Цистаденома.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Пограничные

- Кишечного типа.
- Эндоцервикального типа.

Злокачественные

- Аденокарцинома.
- Аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).
- Муцинозная кистозная опухоль с интрамуральными узелками.
- Муцинозная кистозная опухоль с псевдомиксомой брюшины.

Эндомиоидные опухоли, в том числе варианты с плоскоклеточной дифференцировкой**Доброкачественные**

- Цистаденома.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Пограничные

- Кистозная опухоль.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Злокачественные

- Аденокарцинома.
- Аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).
- Злокачественная мюллеровская смешанная опухоль (карциносаркома).
- Аденосаркома.
- Эндомиоидальная стромальная саркома низкой степени злокачественности.
- Недифференцированная саркома.

Светлоклеточные опухоли**Доброкачественные**

- Цистаденома.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Пограничные

- Кистозная опухоль.
- Аденофиброма и цистаденофиброма.

Злокачественные

- Аденокарцинома.
- Аденокарцинофиброма (злокачественная аденофиброма).

Переходноклеточные опухоли**Доброкачественные**

- Опухоль Бреннера.
- Метапластический вариант.

Пограничные

- Пограничная опухоль Бреннера.
- Пролиферирующий вариант.

Злокачественные

- Переходноклеточный рак (небреннеровская опухоль).
- Злокачественная опухоль Бреннера.

Плоскоклеточные опухоли

- Эпидермоидная киста.
- Плоскоклеточный рак.

Смешанные эпителиальные опухоли (указывать компоненты)

- Доброкачественные.
- Пограничные.
- Злокачественные.

Недифференцированные и неклассифицируемые опухоли

- Недифференцированный рак.
- Аденокарцинома.

Общепринятая классификация стадий рака яичника отражена в табл. 34.5.

Метастазы в капсулу печени классифицируются как T3/III стадия, метастазы в паренхиме печени — как M1/IV стадия, выявление опухолевых клеток в плевральной жидкости — как M1/IV стадия.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез рака яичников изучены недостаточно. Согласно теории непрерывной овуляции, зародышевый эпителий яичников не выдерживает многолетнего постоянного функционирования без физиологического отдыха, что приводит к возникновению опухоли. В эту теорию хорошо вписывается снижение риска заболевания раком яичников у женщин, имеющих детей с длительным грудным

Таблица 34.5. Классификация рака яичников по критериям TNM и стадиям FIGO

| TNM | FIGO | Объем поражения |
|--------------|------|--|
| Tx | | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | | Первичная опухоль не определяется |
| Tis | | Рак <i>in situ</i> (преинвазивный рак) |
| T1 | I | Опухоль ограничена яичниками |
| T1a | IA | Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и смыве из брюшной полости |
| T1b | IB | Опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и в смыве из брюшной полости |
| T1c | IC | Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или в смыве из брюшной полости |
| T2 | II | Опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз |
| T2a | IIA | Распространение и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости |
| T2b | IIB | Распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости |
| T2c | IIC | Опухоль распространяется на таз, есть опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости |
| T3 и/или N1 | III | Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных ЛУ |
| T3a | IIIA | Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза |
| T3b | IIIB | Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, менее 2 см в наибольшем измерении |
| T3c и/или N1 | IIIC | Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ |
| M1 | IV | Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) |
| Nx | | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ |
| N0 | | Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ |
| N1 | | Метастазы в регионарных ЛУ |
| Mx | | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| M0 | | Нет признаков отдаленных метастазов |

вскармливанием, а также применяющих гормональные контрацептивы.

Представляет интерес дисгормональная теория, согласно которой постоянная гиперстимуляция клеток яичников гонадотропными гормонами гипофиза приводит к их повреждению и озлокачествлению.

В последние годы интерес исследователей привлекают семейные случаи рака

яичника. В настоящее время его причиной считается мутация генов BRCA1 и BRCA2. У носителей этих генов повышен риск заболевания (до 60%). Возможность развития рака яичников у женщин, матери или сестры которых страдали этим заболеванием, увеличивается на 5–7%.

Распространение рака яичников чаще идет по протяжению, путем имплантации по париетальной брюшине малого таза и

за его пределами с поражением большого сальника.

Метастазирование идет по основным лимфатическим сосудам яичников в забрюшинные ЛУ и затем в главный лимфатический проток — грудной проток. Таким образом, в процесс вовлекаются верхние отделы брюшной полости, плевральная полость, надключичные и шейные ЛУ. Могут также поражаться паховые ЛУ и ЛУ малого таза.

Гематогенным путем происходит метастазирование в отдаленные органы.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления опухолевого процесса зависят от степени его распространения. На ранних стадиях общее состояние пациенток обычно не изменяется. Иногда появляется слабость, периодически возникают боли в животе без определенной локализации. Тошнота, рвота, ощущение распирания в верхнем отделе живота и тяжесть внизу живота иногда могут быть первыми симптомами заболевания.

По мере роста опухоли боли приобретают постоянный характер, локализируются в нижнем отделе живота, подвздошных областях и пояснице. Возможны дизурические явления, нарушения функции ЖКТ. При прогрессировании опухолевого процесса отмечаются резкое увеличение живота в объеме за счет роста опухоли и появления асцита, а также одышка, субфебрильная температура. При вовлечении в опухолевый процесс маточных труб и матки могут появиться кровяные выделения из половых путей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для распознавания заболевания, помимо традиционного физикального и гинекологического исследований, используют:

- УЗИ с цветным доплеровским картированием;

- компьютерную томографию (КТ);
- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- диагностическую лапароскопию.

К **диагностической лапаротомии** следует прибегать только при исчерпании возможностей всех других методов обследования. Диагноз уточняют после проведения гистологического и цитологического исследований. В последнее время широко применяют также определение **опухолевых маркеров** (СА-125 и др.).

Степень распространения опухоли определяют на основании данных клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, полученных во время операции из различных участков брюшной полости. Правильное определение стадии опухолевого процесса дает возможность выбрать оптимальную тактику лечения и улучшить его результаты.

Однако при определении степени распространения опухолевого процесса возможны значительные трудности, особенно при начальных стадиях заболевания. Так, у 28% пациенток с предполагаемой до операции I стадией заболевания и у 43% с предполагаемой II стадией после операции нередко выявляются более поздние стадии процесса.

При целенаправленном обследовании почти у 30% пациенток со злокачественными опухолями яичников I–II стадии выявляются метастазы в забрюшинных ЛУ различных локализаций.

Следует отметить, что обнаружить метастазы в забрюшинных ЛУ бывает достаточно трудно. Пораженные ЛУ могут оставаться неувеличенными, сохранять плотноэластическую консистенцию и относительно свободно смещаться.

Таким образом, несмотря на проведение операции, казалось бы, в полном объеме, у пациенток с предполагаемыми ранними стадиями заболевания отмечается достаточно высокий процент рецидивов — до 23%.

Существуют следующие **критерии оценки риска рецидивирования рака яичника**.

Низкий риск рецидивирования:

- степень дифференцировки G1 и G2 (высокая и умеренная);
- капсула яичника интактна;
- отсутствие опухоли на наружной поверхности яичника;
- отрицательный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит отсутствует.

Высокий риск рецидивирования:

- степень дифференцировки G3 (низкая);
- капсула вовлечена в опухолевый процесс;
- наличие опухоли на наружной поверхности яичника;
- положительный цитологический результат в биоптатах с брюшины;
- асцит имеется.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику рака яичников необходимо проводить с доброкачественными новообразованиями и следующими опухолевидными процессами:

- лютеомой беременности;
- гиперплазией стромы яичника и гипертекозом;
- массивным отеком яичника;
- единичной фолликулярной кистой и кистой желтого тела;
- множественными фолликулярными кистами (поликистозные яичники);
- множественными лютеинизированными фолликулярными кистами и/или желтыми телами;
- эндометриоидными кистами яичника;
- поверхностными эпителиальными кистами-включениями;
- простыми кистами;
- воспалительными процессами;
- параовариальными кистами.

Клинические рекомендации

При лечении больных злокачественными новообразованиями яичников находят

применение все основные методы лечения:

- хирургический;
- лучевой;
- химиотерапия;
- иммунотерапия.

Выбор варианта комбинированного лечения больных раком яичников зависит от выявленных клинико-морфологических факторов заболевания.

Оперативное лечение

Оперативное лечение больных раком яичников за последнее десятилетие претерпело значительные изменения. В настоящее время выработаны показания как к органосохраняющим, так и к расширенным операциям.

Для выполнения последних должны соблюдаться 2 условия:

- наличие метастазов в забрюшинных ЛУ, что определяется при УЗИ, КТ, МРТ;
- отсутствие видимой опухоли в брюшной полости после операции стандартного объема.

При расширенной операции удаляют тазовые, парааортальные, а при необходимости и паховые ЛУ. Частота поражения удаленных ЛУ достигает 78%, что свидетельствует о целесообразности выполнения хотя бы селективной лимфаденэктомии при наличии увеличенных ЛУ.

Стандартным объемом операций **при раке яичников I стадии** является экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника из срединного лапаротомного доступа. При этом производят обследование брюшной полости со взятием материала для цитологического исследования при наличии выпота или смывов с органов брюшной полости. При наличии подозрительных участков брюшины их иссекают для последующего гистологического изучения.

При желании молодых больных с **пограничными опухолями или раком яичников IA стадии** (серозной, муцинозной или эндометриоидной высокодифференцированной аденокарциномой G1) сохра-

нить репродуктивную функцию допустимо выполнение органосохраняющей операции в объеме одностороннего удаления придатков матки с обязательной биопсией другого яичника со срочным гистологическим исследованием и удалением большого сальника.

От адъювантной химиотерапии можно воздержаться только при IA стадии рака яичников указанных выше типов, высокой степени дифференцировки и диплоидности клеток опухоли. В этих случаях необходимо наблюдать за больной, проводя клиническое, ультразвуковое и иммунологическое (определение уровня онкомаркеров в сыворотке крови) обследование не реже 1 раза в 3 месяца.

Лечение пациенток с **распространенными злокачественными опухолями яичников**, как правило, следует начинать с хирургического вмешательства. При этом стараются максимально удалить опухолевые массы, т.к. это заметно улучшает выживаемость пациенток. Операция заключается в удалении матки с придатками и резекции большого сальника. Во время операции также определяют стадию опухолевого процесса. Обязательно проводят тщательное обследование брюшной полости с биопсией измененных участков брюшины и цитологическим исследованием аспиратов и смывов.

Хирургическое вмешательство играет важнейшую роль при проведении комбинированного лечения больных раком яичников. Как правило, при этом операция имеет характер **циторедуктивного вмешательства**, при котором максимально удаляют первичную опухоль и ее метастазы в брюшной полости. Качество выполненного циторедуктивного вмешательства в значительной мере определяет последующий прогноз.

Радикальность операции оценивают по размерам остаточной опухоли:

- оптимальная циторедуктивная операция — отсутствие измеряемой остаточной опухоли при повышенном уровне СА-125, иногда наличие асцита и плеврита;

- субоптимальная операция — остаточная опухоль не превышает 2 см в наибольшем измерении;
- неоптимальная — остаточная опухоль более 2 см.

Целесообразность выполнения более обширных циторедуктивных операций признается далеко не всеми исследователями, поскольку современная химиотерапия является альтернативой хирургическому лечению.

Поскольку больным раком яичников проводятся лишь циторедуктивные операции, то им в дальнейшем показана системная химиотерапия.

При вовлечении в опухолевый процесс других органов брюшной полости иногда приходится прибегать к выполнению **комбинированных операций**.

Показанием к их выполнению является возможность удаления основных масс опухоли при поражении соседних органов. При этом чаще резецируют тонкую или толстую кишку (74%), мочевыводящие пути (15%), удаляют селезенку (5%), резецируют печень (5%).

Нередко (в 65% случаев) удается выполнить резекцию пораженной части кишки вместе с опухолью яичника и полностью восстановить кишечника с наложением анастомоза.

Увеличение объема хирургического вмешательства за счет удаления метастазов из стенки кишки и из ее брыжейки улучшает функцию ЖКТ, а следовательно, и состояние больной, облегчая в будущем переносимость химиотерапии.

При невозможности выполнения оптимальной первичной циторедуктивной операции может быть проведено отсроченное хирургическое вмешательство после нескольких курсов **неoadъювантной химиотерапии**.

Химиотерапия

Адъювантная химиотерапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток, страдающих раком яичников. Проведение ее следует начинать как можно быстрее — уже на 10–12-е сутки после операции.

Под термином «первая линия химиотерапии» понимают применение противоопухолевых ЛС у больных, ранее не получавших химиопрепаратов.

Вторая и последующие линии химиотерапии используются в отсутствие эффекта от применявшихся ранее схем лечения.

Использование химиотерапии в качестве основного лечебного воздействия для достижения выраженного эффекта называется **индукционной химиотерапией**.

Стандартом первой линии химиотерапии при IC—IV стадиях являются следующие схемы, включающие производные платины:

- | |
|--|
| <p>Паклитаксел в/в капельно в виде 3-часовой инфузии 175 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов</p> |
|--|
- +
- | |
|---|
| <p>Карбоплатин¹ в/в капельно AUC 5 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или Цисплатин в/в капельно 75 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или Доксорубицин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов</p> |
|---|
- +
- | |
|---|
| <p>Циклофосфамид в/в капельно 500 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов</p> |
|---|
- +
- | |
|---|
| <p>Цисплатин в/в капельно 50 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или</p> |
|---|

¹ Учитывая зависимый от дозы миелосупрессивный эффект при применении карбоплатина, для расчета дозы этого ЛС используют формулу Кальверта. Применение этой формулы основывается на данных о том, что, с одной стороны, общее выделение карбоплатина из организма ниже у пациентов с нарушением функции почек, а с другой — уровень тромбоцитов в анализах крови после в/в введения карбоплатина коррелирует с площадью под фармакокинетической кривой (AUC).

Формула Кальверта: доза (мг) = (необходимая AUC) × (СКФ + 25),

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Этот способ позволяет правильно подобрать дозы карбоплатина как пациентам с пониженной функцией почек, так и больным с высокими значениями почечного клиренса. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Кальверта (AUC 5–7) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и токсичности лечения.

| |
|---|
| <p>Карбоплатин¹ в/в капельно AUC 5 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или Цисплатин в/в капельно 75 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов</p> |
|---|

+

| |
|---|
| <p>Циклофосфамид в/в капельно 750 мг/м² 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или Карбоплатин¹² в/в капельно AUC 5–7 1 раз в 3–4 нед, 6–8 циклов или Цисплатин в/в капельно 100 мг/м² 1 раз в 3–4 недели или 50 мг/м² 1 р/нед, 6–8 циклов.</p> |
|---|

Пожилым пациентам в качестве адъювантной химиотерапии можно рекомендовать следующую схему:

| |
|---|
| <p>Мелфалан внутрь 0,2 мг/кг/сут 1 р/сут, в течение 5 сут каждые 28 сут, 6 курсов.</p> |
|---|

В настоящее время перспективным методом лечения больных раком яичника считается внутривентриальное введение паклитаксела (это позволяет создать в брюшной полости концентрацию, превышающую концентрацию в плазме при в/в введении более чем в 100 раз):

| |
|---|
| <p>Паклитаксел внутривентриально 60 мг/м² 1 р/нед, 3–4 нед.</p> |
|---|

Внутривентриальное введение таксола может быть использовано для проведения химиотерапии у пациенток с оптимально выполненной циторедуктивной операцией в том случае, если размеры остаточных опухолевых образований не превышают 0,5 см, а также в качестве химиотерапии второй линии у больных с минимальными проявлениями болезни после химиотерапии.

Соблюдение оптимальной интенсивности химиотерапии, позволяющей сбалансировать токсичность и эффективность лечения, является важным фактором успешного лечения наряду с правильным выбором лекарственной комбинации. Необоснованное уменьшение числа курсов и/или доз химиопрепаратов, а также увеличение интервалов между курсами неминуемо приведет к ухудшению результатов лечения.

Ретроспективный анализ многочисленных работ показал, что с повышением доз цитостатиков в режимах комбинированной

химиотерапии или дозы цисплатина при проведении монотерапии улучшаются непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако при корреляции дозы эффект существует в пределах от 15 до 25 мг/м² 1 р/нед (или от 45 до 75 мг/м² 1 раз в 3 недели), дальнейшее повышение дозы не приводит к улучшению результатов лечения.

Пока не получено убедительных данных о целесообразности использования высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками костного мозга пациентки при распространенном раке яичников.

При использовании стандартных режимов химиотерапии уменьшение доз, как правило, не требуется, за исключением случаев тяжелой гематологической токсичности (нейтро- и/или тромбоцитопения III–IV степени), осложненной лихорадкой и/или геморрагическим синдромом, что чаще наблюдается при использовании карбоплатина в дозах АUC 6,5–7. Явления нефро- и нейротоксичности, как правило, не достигают выраженной степени и не требуют коррекции доз.

Важной составной частью успешной лекарственной терапии является соблюдение оптимальной периодичности лечения. Большинство используемых при раке яичников химиотерапевтических режимов предусматривает интервал между курсами, равный 3, реже 4 неделям. **Увеличение интервала** может и должно производиться в соответствии с четкими медицинскими показаниями. Наиболее частой причиной увеличения промежутка между курсами служат проявления токсичности: сохраняющаяся к моменту начала очередного цикла нейтро- и/или тромбоцитопения, что более характерно для комбинаций с включением карбоплатина. Уместно напомнить, что абсолютное число нейтрофилов, равное $1,5 \times 10^9/\text{л}$, и тромбоцитов, равное $100 \times 10^9/\text{л}$, является достаточным для проведения очередного курса лечения.

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов проведения химиотерапии позволяют

добиться объективного противоопухолевого эффекта у 70–80% больных при средней продолжительности ремиссии 12 месяцев.

Химиотерапия второй линии. Несмотря на исчезновение всех признаков заболевания, у подавляющего большинства пациенток в первые 2–3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирования заболевания в основном за счет появления внутрибрюшных метастазов. Все эти пациентки будут нуждаться в проведении химиотерапии второй линии.

Появление после достижения полной регрессии клинических или определяемых с помощью дополнительных методов исследования признаков болезни либо рост имевшихся после окончания первой линии химиотерапии опухолевых узлов с ухудшением общего состояния — абсолютный признак прогрессирования заболевания. При этом требуется проведение **химиотерапии второй линии.**

В случае возникновения **локального рецидива** заболевания может быть рассмотрен вопрос о целесообразности оперативного вмешательства. Однако очень часто при выполнении операции, помимо определяемого локального рецидива, выявляются субклинические метастазы в брюшной полости.

Химиотерапия второй линии позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства пациенток, в т.ч. с опухолями, резистентными к платине; увеличивать время до прогрессирования злокачественного процесса и общую продолжительность жизни у больных с высокой чувствительностью к платине, но не способна приводить к излечению. Таким образом, **для подавляющего большинства больных химиотерапия второй линии носит паллиативный характер.**

Эффективность химиотерапии второй линии зависит от продолжительности интервала между окончанием химиотерапии первой линии и возникновением признаков прогрессирования заболевания. Чем длиннее этот интервал, тем больше шанс получения противоопухолевого эффекта при последующем

лечения. Рецидив заболевания, потенциально чувствительный к производным платины, предполагает **обязательное включение в состав химиотерапии цисплатина или карбоплатина**. При этом возможно проведение химиотерапии второй линии теми же ЛС, которые были использованы при проведении химиотерапии первой линии, или комбинацией производного платины с новым противоопухолевым ЛС.

Набор противоопухолевых ЛС, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычайно велик, что

свидетельствует о том, что ни один из них не позволяет получить длительную ремиссию у большинства пациентов.

Наиболее часто применяемые ЛС и возможные комбинации представлены в **табл. 34.6**.

Эффективность применения этих химиопрепаратов варьирует от 12 до 40% при средней продолжительности жизни пациентов 9–12 месяцев.

Неудовлетворительные результаты лечения больных злокачественными новообразованиями яичников делают необходимыми совместные усилия

Таблица 34.6. ЛС химиотерапии второй линии при лечении рака яичников

| ЛС | Способ введения | Разовая доза | Режим введения |
|--------------------------|-----------------|----------------------------|--|
| Алтретамин | Внутрь | 260 мг/м ² /сут | В 4 приема, 14 сут, повторные курсы через 4 нед |
| Алтретамин + | Внутрь | 150 мг/м ² | В 3 приема, со 2-го по 15-й день |
| Карбоплатин + | В/в капельно | AUC 5 | В 1-й день |
| Паклитаксел | В/в капельно | 150 мг/м | В 1-й день |
| Гемцитабин | В/в капельно | 800–1250 мг/м ² | В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед |
| Гемцитабин + | В/в капельно | 600–1000 мг/м ² | В 1-й, 8-й и 15-й дни, повторные курсы через 4 нед |
| Цисплатин | В/в капельно | 30 мг/м ² | В 1-й день |
| Иринотекан | В/в капельно | 100–200 мг/м ² | 1 раз в 3 нед |
| Иринотекан + | В/в капельно | 200 мг/м ² | |
| Доцетаксел | В/в капельно | 60 мг/м ² | |
| Иринотекан + | В/в капельно | 120 мг/м ² | В 1-й и 15-й дни |
| Митомин | В/в капельно | 75 мг/м ² | В 1-й и 15-й дни |
| Липосомальный доксорубин | В/в капельно | 50 мг/м ² | 1 раз в 3 нед |
| Оксалиплатин ± | В/в капельно | 130 мг/м ² | 1 раз в 3 нед |
| Цисплатин | В/в капельно | 100 мг/м ² | 1 раз в 3 нед |
| Паклитаксел | В/в капельно | 50 мг/м ² | 1 р/нед |
| Тамоксифен | Внутрь | 40–60 мг | Ежедневно |
| Топотекан | В/в капельно | 1,5 мг/м ² | 5 сут, повторные курсы через 3 нед |
| Этопозид + | Внутрь | 50 мг/м ² | 21 сут |
| Карбоплатин | В/в капельно | AUC 5 | В 1-е сут |

хирургов, химиотерапевтов, радиологов по разработке новых программ и методов лечения.

Лучевая терапия

Применение **адьювантной лучевой терапии** при раке яичников является предметом изучения и дискуссий. Показаниями к ее проведению служат остаточная химиорезистентная опухоль, локализуемая в малом тазу или в забрюшинном пространстве, и сопутствующее поражение ЛУ.

Лучевую терапию планируют с учетом стадии заболевания, локализации и величины опухоли, эффекта от проведенной химиотерапии и общего состояния пациентки.

Облучение проводят с использованием следующих методик:

- открытых полей и квадратов;
- одновременного облучения малого таза и парааортальных зон;
- последовательного облучения всего таза;
- облучения одной пораженной опухолью зоны.

Эффективность лучевой терапии зависит от размеров опухоли и дозы облучения. Проведение одновременной химиолучевой терапии оказывается более эффективным, чем их последовательное применение, однако при этом отмечаются выраженные побочные реакции.

Оценка эффективности лечения

После окончания первичного лечения больные раком яичников должны постоянно находиться под наблюдением онкогинеколога.

Им рекомендуется каждые 3 месяца, помимо клинического обследования и УЗИ, проводить определение в крови уровня опухолевого маркера СА-125.

Динамика уровня этого маркера тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью. Уровень СА-125 в сыворотке крови необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии. Повышенный уровень СА-125 может

рассматриваться в качестве первого сигнала рецидива заболевания. В дальнейшем рецидив заболевания подтверждается клиническими и дополнительными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ).

Повышение уровня СА-125 у больных раком яичников нередко предшествует появлению симптомов прогрессирования процесса. Известно, что СА-125 является неспецифическим маркером рака яичников, повышение его уровня может быть обусловлено продукцией хронически воспаленного мезотелия брюшины после ранее проведенной операции и химиотерапии первой линии. Именно это обстоятельство иногда обуславливает умеренное персистирующее присутствие или повышение уровня СА-125 вскоре после окончания лечения в отсутствие признаков болезни.

В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня СА-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда и лет.

По мнению сторонников раннего начала химиотерапии, проведение лечения при минимальных (субклинических) объемах опухолевой массы имеет большие шансы к достижению клинического эффекта. Противники этой точки зрения утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных в отсутствие симптомов способно лишь ухудшить общее состояние вследствие токсичности, не оказав влияния на прогноз заболевания.

При решении вопроса о начале химиотерапии в случае выявления повышенного уровня СА-125 следует учитывать мнение пациентки, поскольку эмоциональное состояние при росте уровня СА-125 является основной причиной немедленного начала терапии.

Эффективность применения химиотерапевтических ЛС оценивается по степени регрессии опухоли, общей и безрецидивной выживаемости больных.

Ниже представлена эффективность использования ЛС первой и второй линий химиотерапии рака яичников (табл. 34.7, 34.8).

Таблица 34.7. Эффективность применения ЛС первой линии химиотерапии рака яичников

| ЛС | Эффективность, % | Клиническая полная регрессия опухоли, % |
|---|------------------|---|
| Циклофосфамид — 750 мг/м ² Цисплатин — 75 мг/м ² | 60 | 31 |
| Паклитаксел — 135 мг/м ² (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м ² | 73 | 51 |
| Циклофосфамид — 750 мг/м ² Цисплатин — 75 мг/м ² | 66 | 36 |
| Паклитаксел — 175 мг/м ² (3–4-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м ² | 77 | 50 |
| Цисплатин — 75 мг/м ² | 67 | Не оценена |
| Паклитаксел — 200 мг/м ² (24-часовая инфузия) | 46 | Не оценена |
| Паклитаксел — 135 мг/м ² (24-часовая инфузия) Цисплатин — 75 мг/м ² | 67 | Не оценена |

Таблица 34.8. Эффективность применения ЛС второй линии химиотерапии рака яичников

| ЛС | Эффективность при платиноплатинорезистентных формах, % |
|-----------------------------------|--|
| Топотекан | 16–33 |
| Гемцитабин | 13–24 |
| Доцетаксел | 24–41 |
| Алтретамин | 14–23 |
| Оксалиплатин | 25–29 |
| Иринотекан | 21–26 |
| Ифосфамид | 12–20 |
| Липосомальный доксорубин | 12–26 |
| Фарморубин | 16–30 |
| Этопозид | 6–26 |
| Навельбин | 15 |
| 5-Фторурацил с лейковорином | 10–17 |
| Томудекс | 7 |
| Тамоксифен | 18 |
| Паклитаксел в еженедельном режиме | 25 |

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение противоопухолевых ЛС может сопровождаться значительной частотой побочных реакций.

Различают 5 степеней интенсивности побочного действия:

- степень 0 — нет изменений самочувствия пациентки и лабораторных данных;
- степень 1 — минимальные изменения, не влияющие на общую активность пациентки, лабораторные показатели изменены незначительно, их коррекция не требуется;

- степень 2 — умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность пациентки, вызывающие заметные изменения лабораторных показателей, обуславливающие необходимость в коррекции;
- степень 3 — резкие нарушения, при которых требуются активное симптоматическое лечение, отсрочка или прекращение химиотерапии;
- степень 4 — опасна для жизни, требует немедленной отмены химиотерапии.

Основные побочные эффекты **комплексных соединений платины** заключаются в появлении тошноты и рвоты, угнетении кроветворения, нефро- и нейротоксичности. **Карбоплатин** обладает меньшей, по сравнению с цисплатином, нефротоксичностью и оказывает более выраженное угнетающее миелопоэз действие.

Для **токсанов** характерно угнетение гемопоэза, главным образом гранулоцитарного ростка. Кроме того, возможны реакции в виде периферической нейропатии в виде парестезий, практически у всех пациенток отмечается алопеция.

Ошибки и необоснованные назначения

Включение платиновых производных в режимы индукционной полихимиотерапии при раке яичников является в настоящее время обязательным. Однако в России таким пациенткам нередко все еще назначают бесплатиновые комбинации, что не может считаться адекватной тактикой лечения.

Прогноз

Летальность пациенток со злокачественными опухолями яичников на первом году после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, одногодичная выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%.

При наличии хотя бы одного из признаков высокого риска рецидивирования (см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника») процесс должен рассматриваться как прогностически неблагоприятный. Кроме того, известно, что с неблагоприятным прогнозом ассоциируются серьезные аденокарциномы, в то время как при эндометриоидных опухолях прогноз наилучший, а при муцинозных и светлоклеточных опухолях прогноз занимает промежуточное положение.

В случае высокодифференцированных опухолей IA и B стадий хирургическое лечение позволяет обеспечить более чем 90% 5-летнюю выживаемость. Однако при этих же стадиях в группе пациенток с высоким риском рецидивирования (см. «Критерии оценки риска рецидивирования рака яичника») у 35—60% больных после оперативного лечения развиваются рецидивы.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 12–19.
2. Винокуров В.Л. Рак яичников. — СПб.: Фолиант, 2004.
3. Горбунова В.А. Злокачественные опухоли яичников // *Химиотерапия опухолевых заболеваний* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005: 272–288.
4. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников // *Клиническая онкогинекология* / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005: 220–266.
5. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников // *Энциклопедия клинической онкологии (РЛС)* / Под ред. М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004: 427–442.
6. Никогосян С.О., Жордания К.И., Кедрова А.Г. Рак яичников // *Лекции по*

- онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 260–287.
7. Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Лекарственная терапия злокачественных опухолей женских половых органов // Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 132–148.
8. Joo W.D., Lee J.Y., Kim J.H. et al. Efficacy of taxane and platinum-based chemotherapy guided by extreme drug resistance assay in patients with epithelial ovarian cancer // *J. Gynecol. Oncol.* 2009; 20 (2): 96–100.
9. Oskay-Ozcelik G., Sehouli J. Pros and cons for systemic therapy in recurrent ovarian cancer // *Anticancer Res.* 2009; 29 (7): 2831–2836.
10. Polyzos A., Tsavaris N., Gogas H. et al. Cisplatin-Ifosfamide-gemcitabine as salvage chemotherapy in ovarian cancer patients pretreated with platinum compounds and Paclitaxel // *Anticancer Res.* 2009; 29 (7): 2681–2686.
11. Winter-Roach B.A., Kitchener H.C., Dickinson H.O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3): CD004706.
12. Zeimet A.G., Reimer D., Radl A.C. et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer // *Anticancer Res.* 2009; 29 (7): 2803–2808.

Неэпителиальные опухоли яичников (стромальные и герминогенные)

Указатель описаний АС

Блеомицин
Винбластин
Дактиномицин
Ифосфамид
Циклофосфамид
Цисплатин
Этопозид

Эпидемиология

Неэпителиальные опухоли яичников встречаются в 5–10% всех злокачественных новообразований яичников. Герминогенные опухоли встречаются преимущественно в юном и подростковом возрасте.

Классификация

Они делятся на 3 основные группы:

- 1) содержащие овариальные стромальные компоненты (гранулезоклеточная, Сертоли—Лейдиго—клеточная);
- 2) возникающие из герминогенных клеточных элементов (злокачественная тератома, эмбриональный рак, опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка) и дисгерминома);
- 3) хориокарцинома.

Стромальные опухоли яичников нередко сочетаются с повышенной секрецией эстрогенов, а также сопутствующим раком эндометрия. Из стромальных опухолей 43% являются текаклеточными, 24% гранулезоклеточными и 33% смешанными.

Гранулезоклеточные опухоли состоят из клеток, имеющих характер гранулезных клеток фолликулов. Они делятся на 2 типа: взрослые (95%) и ювенильные (5%). В отличие от опухолей взрослого типа, гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа характеризуется более выраженной анаплазией клеток. Несмотря на это, при опухоли ювенильного типа прогноз для жизни более благоприятен.

Клинические рекомендации

В случае остаточной опухоли после операции применяется лучевая терапия в дозе 50–60 Гр с воздействием на область малого таза. При распространенных метастазах используются схемы с применением алкилирующих агентов. Опыт лечения больных с Сертоли—Лейдиго-клеточными опухолями недостаточен в связи с их редкостью. Описана эффективность комбинации VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) и CAP (циклофосфамид, доксорубин, цисплатин).

При поражении одного яичника больные могут подвергаться одностороннему удалению придатков матки и биопсии другого яичника. При двухстороннем поражении яичников необходима пангистерэктомия.

Пациентки с дисгерминомой яичника нуждаются в проведении послеоперационной химиотерапии. Больные дисгерминомой Ia стадии или незрелой тератомой I степени дифференцировки не нуждаются в проведении химиотерапии.

Пациенткам с герминогенными опухолями после циторедуктивной операции необходимо проведение 3–4 курсов химиотерапии по схемам ВЕР или РVВ. При отсутствии эффекта от проведения химиотерапевтического лечения по схеме ВЕР необходима вторая линия химиотерапии (схемы VAC или VIP). Вопрос о целесообразности последующей операции решается после тщательного обследования пациентки и контроля уровня онкомаркеров.

Схемы первой линии химиотерапии:

Схема ВЕР:

Блеомицин 30 мг в/в или в/м 1 р/нед в течение 12 нед

+

Этопозид (VP-16) в/в капельно 100 мг/м² ежедневно с 1-х по 5-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² ежедневно с 1-х по 5-е сут.

Курсы повторяют каждые 3 недели.

Схема РVВ или VBC:

Винбластин в/в 3 мг/м² в 1-е и 2-е сут

+

Блеомицин в/в капельно 15 мг/м² ежедневно в течение 24 ч с 1-х по 3-е сут

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² с 4-х по 8-е сут.

Курсы повторяют каждые 3 недели.

Схема VPIC:

Этопозид (VP-16) в/в капельно 100 мг/м² с 1-х по 3-е сут

+

Ифосфамид в/в капельно 1500 мг/м² ежедневно с 1-х по 5-е сут с **месной** в стандартном режиме

+

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² ежедневно с 1-х по 5-е сут.

Курсы повторяют каждые 3 недели.

Схема VI:

Этопозид в/в капельно 100 мг/м² с 1-х по 3-е сут

+

Ифосфамид в/в капельно 1500 мг/м² ежедневно с 1-х по 5-е сут с **месной** в стандартном режиме.

Схемы второй линии химиотерапии:

Схема VAC:

Винбластин в/в 3 мг/м² в 1-е и 2-е сут

+

Дактиномицин в/в 0,5 мг/м² в 1-е, 2-е и 3-е сут

+

Циклофосфамид в/в 800 мг/м² в 3-е сут.

Для больных незрелыми тератомами 2 и 3 степени злокачественности эффективной является схема VAC или подобная комбинация с винбластином.

Прогноз

Основными факторами, определяющими прогноз при злокачественных смешанных опухолях яичников, являются их размеры и гистологическое строение. Неблагоприятным является прогноз при больших опухолях, в которых более одной трети составляют элементы опухоли эндодермального синуса, незрелые тератомы 3 степени злокачественности или хориокарцинома.

Наихудший прогноз при гранулезоклеточной опухоли отмечается у больных с наличием метастазов.

При дисгерминоме размерами менее 10 см в диаметре без нарушения капсулы и прорастании в другие органы десятилетняя выживаемость после органосохраняющего лечения приближается к 90%. Даже после нерадикальных операций с последующей химиотерапией по схемам ВЕР или РVВ прогноз остается благоприятным.

Литература

1. Горбунова В.А. Стромальные и герминогенные опухоли яичников // *Химиотерапия опухолевых заболеваний* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: *Практическая медицина*, 2005: 286–288.
2. Давыдова И.Ю., Стрельцова О.Н., Кержковская Н.С. и др. Неэпителиальные опухоли яичников // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 288–322.
3. Жорданиа К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. *Опухоли яичников* // *Клиническая онкогинекология* / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: *Медицина*, 2005: 220–266.
4. Тюляндин С.А. *Герминогенные опухоли яичников* // *Практическая онкология*. 2006; 7 (1): 52–61.
5. Brown J.L., Shvartsman H.S. *The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors* // *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3517–3523.
6. Lai C.H., Chang T.C. *Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies* // *Gynecol. Oncol.* 2005; 96 (3): 784–791.
7. Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. et al. *Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents* // *J. Reprod. Med.* 2005; 50 (6): 439–446.

Рак маточной трубы

Указатель описаний ЛС

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Дифенгидрамин

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Циметидин

ГКС

Дексаметазон

Противоопухолевые ЛС

Карбоплатин

Паклитаксел

Циклофосфамид

Цисплатин

Эпидемиология

Рак маточной трубы — редкое заболевание, его частота среди онкогинекологических заболеваний варьирует от 0,11 до 1,18%.

Средний возраст больных раком маточной трубы составляет 57 лет.

Частота выявления рака маточной трубы в различных стационарах зависит от:

- целевой направленности деятельности учреждения;
- качества работы патологоанатомической службы;
- частоты поступления пациенток с запущенными стадиями заболевания, при которых выявить первичный очаг опухоли не представляется возможным.

Классификация

В настоящее время во всем мире общепринята клиническая классификация стадий рака маточной трубы TNM и классификация FIGO, основанная на данных оперативного вмешательства (табл. 34.9).

Этиология и патогенез

В настоящее время считается, что воспалительные заболевания придатков матки играют немаловажную роль в возникновении рака маточной трубы. Нельзя исключить, что застой содержимого маточной трубы, обусловленный ее непроходимостью, является одной из причин возникновения злокачественной опухоли этой локализации.

В последние годы выявлена более высокая частота рака маточной трубы у женщин, длительно принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы.

Нельзя полностью исключить и влияние генетических факторов.

Опухоль обычно локализуется в ампуле маточной трубы. По мере роста опухоли труба растягивается, приобретая ретортообразную форму, в ней возникают некрозы, кровоизлияния, возможны разрывы растянутой стенки маточной трубы. Нарушается проходимость маточной трубы, возникают перифокальное воспаление и спайки с окружающими органами и тканями (маткой, сальником, петлями кишечника).

Таблица 34.9. Классификация рака маточной трубы по системе TNM и FIGO

| TNM | FIGO | Объем поражения |
|--------------|------|---|
| Tx | | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | | Первичная опухоль не определяется |
| Tis | 0 | Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>) |
| T1 | I | Опухоль ограничена маточной трубой (трубами) |
| T1a | IA | Опухоль ограничена одной трубой без прорастания серозной оболочки, асцита нет |
| T1b | IB | Опухоль ограничена двумя трубами, без прорастания серозной оболочки, асцита нет |
| T1c | IC | Опухоль ограничена одной или двумя трубами, прорастает серозную оболочку/опухолевые клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости |
| T2 | II | Опухоль вовлекает одну или обе трубы и распространяется на тазовые органы |
| T2a | IIA | Распространение и/или метастазы в матку и/или яичники |
| T2b | IIB | Распространение на другие структуры таза |
| T2c | IIC | Распространение на стенки таза (IIa или IIb) с наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости |
| T3 | III | Опухоль поражает одну или обе маточные трубы с имплантацией по брюшине вне таза и/или метастазами в регионарных ЛУ |
| T3a | IIIA | Микроскопические метастазы по брюшине за пределами таза |
| T3b | IIIB | Макроскопические метастазы по брюшине до 2 см в наибольшем измерении |
| T3c и/или N1 | IIIC | Метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных ЛУ |
| M1 | IV | Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине) |
| Nx | | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ |
| N0 | | Нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ |
| N1 | | Метастазы в регионарных ЛУ |
| Mx | | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| M0 | | Нет признаков отдаленных метастазов |

Пути метастазирования при раке маточной трубы:

- лимфогенный (к регионарным ЛУ относятся общие подвздошные, внутренние и наружные подвздошные, запираательные, боковые крестцовые, парааортальные и паховые);
- имплантационный (матка, яичники, брюшина).

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина на ранних стадиях заболевания скудная.

По мере прогрессирования опухолевого процесса появляются **выделения** из половых путей, которые вначале имеют

водянистый характер, затем становятся сукровичными, гнойно-кровянистыми.

Боли внизу живота возникают при нарушении оттока содержимого и растяжении маточной трубы.

Нарушение общего состояния, повышение температуры тела и признаки интоксикации наблюдаются при далеко зашедшем процессе.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

До операции правильный диагноз рака маточной трубы устанавливают редко.

Этот диагноз может быть установлен с помощью УЗИ, компьютерной томографии, лапароскопии, морфологического

изучения выделений из половых путей, при котором выявляются раковые клетки. При этом большое значение имеет результат цитологического анализа аспирата из полости матки.

Отрицательный результат соскоба из полости матки при наличии раковых клеток в аспирате позволяет исключить рак эндометрия и с большой вероятностью предполагать рак маточных труб.

Дифференциальный диагноз

Рак маточной трубы следует дифференцировать от новообразований яичников, послевоспалительных изменений маточных труб с образованием сактосальпинкса, а также неразвивающейся трубной беременности.

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Главная роль в лечении больных раком маточной трубы отводится хирургическому вмешательству.

Особенности оперативного вмешательства:

- достаточная длина разреза для полноценного обследования брюшной полости;
- интраоперационное получение смыва из брюшной полости или забор асцитической жидкости с последующим срочным цитологическим исследованием.

Тактика лечения зависит от стадии заболевания:

- 0 стадия — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника;
- IA, IB стадии — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- IC стадии — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааортальная лимфаденэктомия;
- II—IV стадии — экстирпация матки с придатками, иссечение большого сальника, выборочная тазовая или парааор-

тальная лимфаденэктомия, при невозможности радикальной операции — циторедуктивная операция (удаление максимально возможного объема опухолевых тканей), возможна лучевая терапия.

Химиотерапия

В комбинированной терапии рака маточной трубы любых стадий широко применяются противоопухолевые ЛС по следующим схемам:

Паклитаксел¹ в/в в виде 3-часовой инфузии 135–175 мг/м², однократно

+

(после завершения курса)

Карбоплатин в/в капельно АУС 5–6, однократно или

Цисплатин в/в капельно 75 мг/м², однократно

(повторные курсы каждые 3–4 нед, всего 6 курсов) или

Циклофосфамид в/в капельно 600–750 мг/м², однократно

+

Цисплатин в/в капельно 100 мг/м², однократно или 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут

(повторные курсы каждые 3–4 нед).

Оценка эффективности лечения

Для оценки непосредственного лечебного действия разработаны единые критерии объективного и субъективного эффекта.

Комитетом экспертов ВОЗ рекомендованы 4 градации объективного эффекта при опухолевых заболеваниях:

- полная регрессия — исчезновение всех поражений;

¹ В качестве премедикации назначают:

Дексаметазон внутрь 20 мг за 12 и 6 ч до инфузии

+

Дифенгидрамин в/в 50 мг за 30–60 мин до инфузии

+

Циметидин в/в 300 мг за 30–60 мин до инфузии.

- частичная регрессия — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей на 50% и более в отсутствие прогрессирования других очагов;
- стабилизация (безизменений) — уменьшение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 50% в отсутствие новых поражений или увеличение размеров всех или отдельных опухолей менее чем на 25%;
- прогрессирование — увеличение размеров одной или нескольких опухолей на 25% и более или появление новых поражений.

Субъективный эффект оценивается по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменению массы тела.

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. подглаву «Рак яичников».

Ошибки и необоснованные назначения

Вопрос о необходимости проведения лучевой терапии при раке маточной трубы в настоящее время однозначно не решен.

Прогноз

Результаты лечения больных раком маточной трубы зависят от:

- стадии процесса;
- морфологических особенностей опухоли;
- остаточного ее объема после оперативного вмешательства.

Средняя пятилетняя выживаемость пациенток в отсутствие опухолевых

клеток в смывах составляет 67%, а при их наличии — 20%:

- при I стадии варьирует от 60 до 100%;
- при II стадии — от 20 до 60%;
- при III стадии — от 7 до 20%;
- при IV стадии приближается к нулю.

Литература

1. Жордания К.И., Перване Н.Б., Захарова Т.И., Паяниди Ю.Г. *Рак маточной трубы // Лекции по онкогинекологии / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 323–329.*
2. Козаченко В.П. *Рак маточной трубы // Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005: 270–276.*
3. Boronow R.C. *Fallopian tube cancer: radical surgery, extended field radiation and chemotherapy in 24 personal cases treated with “intent to cure” // Gynecol. Oncol. 2008; 111 (3): 517–522.*
4. Kawaguchi W., Itamochi H., Kigawa J. et al. *Chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin benefits a patient with malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube // Int. J. Clin. Oncol. 2008; 3 (5): 461–463.*
5. Liapis A., Bakalianou K., Mpotsa E. et al. *Fallopian tube malignancies: A retrospective clinical pathological study of 17 cases // J. Obstet. Gynaecol. 2008; 28 (1): 93–95.*
6. Papadimitriou C.A., Peitsidis P., Bozas G. et al. *Paclitaxel- and platinum-based postoperative chemotherapy for primary fallopian tube carcinoma: a single institution experience // Oncology. 2008; 75 (1–2): 42–48.*
7. Riska A., Leminen A. *Updating on primary fallopian tube carcinoma // Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (12): 1419–1426.*

Трофобластическая болезнь

Указатель описаний ЛС

Детоксирующие ЛС

Кальция фолилат
Месна

Противоопухолевые ЛС

Блеомицин
Винбластин
Винкрестин
Дактиномицин
Ифосфамид
Метотрексат
Циклофосфамид
Цисплатин
Этопозид

| | |
|---|-----|
| Пузырный занос (полный и частичный) | 430 |
| Инвазивный пузырный занос | 430 |
| Хориокарцинома | 430 |
| Трофобластическая опухоль плацентарной площадки | 431 |

Трофобластическая болезнь (ТБ) — опухоль, развивающаяся из элементов трофобласта.

Эпидемиология

ТБ встречается в разных регионах мира с неодинаковой частотой. В США она возникает в 1 случае из 1200 беременностей, в странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки — в 1 из 200 беременностей.

По данным Российского онкологического центра, средний возраст пациенток с ТБ составляет 30 лет.

Частота различных форм ТБ:

- полный пузырный занос (ПЗ) — 72,2% случаев;
- хориокарцинома — 17,5%;
- частичный ПЗ — 5%;
- другие формы — 5,3%.

Факторы риска возникновения ТБ:

- возраст матери старше 40 лет;
- браки между близкими родственниками;
- недостаточное поступление с пищей витамина А и животных жиров.

Классификация

Под понятием ТБ объединены следующие опухоли:

- полный и частичный ПЗ;
- инвазивный (деструктивный) ПЗ;
- трофобластическая опухоль на месте плацентарного ложа;
- хориокарцинома;
- эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO представлена в табл. 34.10.

Этиология и патогенез

Перерождение трофобласта возможно как во время беременности, так и после нее. Возникновение ТБ связано либо с патологией хориального эпителия,

Таблица 34.10. Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO

| Стадия FIGO | Объем поражения |
|-------------|---|
| I | Опухоль ограничена маткой |
| IA | Без факторов риска ¹ |
| IB | Один фактор риска ¹ |
| IC | Два фактора риска ¹ |
| II | Опухоль выходит за пределы матки, но ограничена органами таза |
| IIA | Без факторов риска ¹ |
| IIB | Один фактор риска ¹ |
| IIC | Два фактора риска ¹ |
| III | Опухоль с отдаленными метастазами в легкие |
| IIIA | Без факторов риска ¹ |
| IIIB | Один фактор риска ¹ |
| IIIC | Два фактора риска ¹ |
| IV | Опухоль с отдаленными метастазами, за исключением легких |
| IVA | Без факторов риска ¹ |
| IVB | Один фактор риска ¹ |
| IVC | Два фактора риска ¹ |

¹ См. факторы риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии в табл. 34.11.

либо с нарушением иммунного и гормонального статуса женского организма.

Пузырный занос развивается во время беременности, характеризуется своеобразными патологическими изменениями хориона в виде резкого увеличения размеров ворсин. При **полном ПЗ** указанные изменения захватывают весь хорион, при **частичном ПЗ** — только некоторую его часть.

Инвазивный (деструкрующий) ПЗ характеризуется проникновением пузырьков заноса в толщу стенки матки и метастазированием в другие органы:

- влагалище;
- легкие;
- головной мозг;
- параметральную клетчатку.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки чаще возникает после нормальной беременности, в 5% случаев — после ПЗ. Встречается весьма редко. В большинстве случаев отмечается доброкачественное течение, однако в 10—15% приобретает характер злокачественного новообразования. Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

Хориокарцинома — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия ворсин хориона.

В большинстве случаев хориокарцинома развивается из клеток ПЗ, реже из клеток трофобласта, оставшихся в матке после аборта или родов.

Чаще всего хориокарцинома локализуется в теле матки, реже в области патологической имплантации — в маточной трубе, яичнике или брюшной полости (**эктопическая хориокарцинома**). Как правило, хориокарцинома локализуется в области нищадии плодного яйца, имеет вид опухоли различной величины, синевато-багрового цвета.

Рост опухоли может быть экзо- или эндофитным. При экзофитном росте хориокарцинома выступает в полость матки. Эндофитный рост характеризуется внедрением опухоли в толщу миометрия вплоть до серозной оболочки матки.

Редко опухоль с самого начала расположена в толще стенки матки, иногда образуется несколько очагов хориокарциномы.

Трофобластические клетки обладают способностью разрушать кровеносные сосуды и проникать в их просвет,

разносятся по организму женщины (гематогенные метастазы в легкие, влагалище, печень, головной мозг). Лимфогенное метастазирование встречается значительно реже. Характерной особенностью опухоли является ее раннее инфицирование и некротизация.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль впервые была описана морфологами в 1995 г. Она является самой редкой трофобластической опухолью, возникает из промежуточных клеток, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, напоминающих эпителиальные клетки. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоидная трофобластическая опухоль экспрессирует ингибин- α , цитокератины, эпидермальный фактор роста. Центральная часть опухоли экспрессирует плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее характерные **клинические признаки ПЗ**:

- более быстрое, чем при нормальной беременности, увеличение размеров матки (не соответствующее сроку задержки менструации);
- схваткообразные боли внизу живота;
- маточное кровотечение (в крови можно обнаружить пузыревидные ворсины хориона).

Нередко развиваются токсикозы беременных.

Клинически **хориокарцинома матки** проявляется кровяными выделениями из половых путей, которые возникают после перенесенного ПЗ или аборта, реже после родов (иногда через несколько лет); увеличением матки.

При прорастании опухолью серозной оболочки матки возможно внутрибрюшное кровотечение.

При локализации хориокарциномы в маточной трубе отмечаются сильные боли внизу живота, возможно обильное

внутрибрюшное кровотечение, обусловленное разрушением серозного покрова маточной трубы.

При **метастазах** появляются признаки поражения соответствующих органов:

- метастазы во влагалище (темно-красные узлы) обнаруживают при осмотре с помощью влагалищных зеркал; при разрушении кровеносных сосудов наблюдаются кровяные выделения из влагалища;
- при метастазах в легкие возникают одышка, боли в грудной клетке, кашель с кровянистой мокротой;
- при метастазах в головной мозг — головная боль, рвота, парезы и другие неврологические симптомы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при подозрении на ТБ включает:

- физикальное обследование;
- определение уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) в крови и моче;
- определение уровня трофобластического β -глобулина (ТБГ) в сыворотке крови;
- УЗИ органов брюшной полости, включая малый таз;
- рентгенографию легких;
- КТ и МРТ брюшной полости и головного мозга;
- гистологическое исследование соскоба из полости матки.

Макроскопически **при ПЗ** определяют резко увеличенные отчетные ворсинки хориона различной величины с прозрачным содержимым. При микроскопическом исследовании выявляется отек и ослизнение стромы ворсинок хориона, покрывающий их эпителий чаще находится в состоянии резкой пролиферации, значительно реже — дегенерации.

Другой характерной особенностью ПЗ заноса является резкое уменьшение количества или даже полное отсутствие кровеносных сосудов в строме ворсинок хориона.

Хориокарцинома состоит из одних эпителиальных элементов (клетки Лангханса, синцитиальные элементы). Клетки Лангханса имеют полигональную форму, светлую цитоплазму и пузырьковидные ядра, в которых нередко встречаются фигуры митозов. Синцитиальные элементы представляют собой массу цитоплазмы с расположенными в ней ядрами.

Дифференциальный диагноз

При подозрении на ПЗ и хориокарциному необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими состояниями:

- неполным выкидышем;
 - задержкой частей плодного яйца в матке после аборта;
 - плацентарным полипом.
- В случае поражения хориокарциномой маточной трубы необходимо проведение дифференциальной диагностики с внематочной беременностью.

Пузырный занос (полный и частичный)

ПЗ следует незамедлительно удалить из матки.

Выбор метода в значительной степени зависит от срока беременности/величины матки. Применяют:

- выскабливание;
- пальцевое удаление с последующей вакуум-аспирацией содержимого полости матки;
- медикаментозное родоразрешение при готовых половых путях;
- кесарево сечение (в случае неэффективности попыток изгнания ПЗ медикаментозными методами, при больших размерах матки и кровотечении при закрытой шейке матки).

Инвазивный пузырный занос

Инвазивный ПЗ может быть диагностирован только при гистологическом

исследовании удаленной матки. Его лечение проводится по схемам, аналогичным таковым у больных хориокарциномой матки.

Хориокарцинома

Профилактика хориокарциномы состоит в рациональном лечении ПЗ с применением по показаниям адъювантной химиотерапии:

- высокое содержание β -ХГ и ТБГ в сыворотке крови в течение 4–8 недель после удаления ПЗ;
- повышение уровней β -ХГ и ТБГ, выявляемое при любом из трех исследований в течение 1 месяца;
- клинические проявления прогрессирования ТБ (не восстанавливается менструальный цикл, увеличиваются размеры матки).

Лечение пациенток с хориокарциномой может включать:

- хирургическое лечение (экстирпация матки с придатками или без них);
- лучевую терапию;
- химиотерапию.

Оперативное лечение

Показания к оперативному лечению:

- маточное кровотечение, опасное для жизни пациентки;
- угроза разрушения стенки матки опухолью;
- неэффективность химиотерапии;
- наличие эпителиоидной трофобластической опухоли, обладающей высоким риском развития резистентности к химиотерапии.

Химиотерапия

Химиотерапия — один из наиболее распространенных методов лечения хориокарциномы, используется как в качестве монотерапии, так и в качестве одного из элементов комбинированного лечения.

Химиотерапию при трофобластических опухолях проводят до исчезновения всех клинических признаков, нормализации уровня β -ХГ в сыворотке крови,

Таблица 34.11. Шкала ВОЗ для определения риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии

| Фактор риска | Количество баллов | | | |
|---|------------------------|------------------|-------------|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Возраст, годы | 39 и моложе | Старше 39 | — | — |
| Исход предшествующей беременности | Пузырный занос | Аборт | Роды | — |
| Интервал от последней беременности ¹ , мес | Менее 4 | 4–6 | 7–12 | Более 12 |
| Уровень β -ХГ, МЕ/л | Менее 103 ² | 103–104 | 104–105 | Более 105 |
| Группа крови | — | 0 или А | В или АВ | — |
| Наибольший размер опухоли | Менее 3 см | 3–5 см | Более 5 см | — |
| Локализация метастазов | — | Селезенка, почка | ЖКТ, печень | Головной мозг |
| Количество метастазов | — | 1–3 | 4–8 | Более 8 |
| Предыдущая химиотерапия | — | — | 1 ЛС | Более 1 ЛС |

¹ Интервал между окончанием беременности и началом химиотерапии.

² Низкий уровень β -ХГ может быть при трофобластических опухолях на месте плацентарного ложа.

в отсутствие остатков опухоли или ее метастазов (по данным УЗИ и рентгеновского исследования). После достижения этих критериев химиотерапия не прекращается, назначают еще 3 профилактических курса по тем же схемам и с такими же интервалами.

Выбор схемы лечения осуществляется в зависимости от определения степени риска развития устойчивости опухоли к химиотерапии по шкале ВОЗ (табл. 34.11).

Общее число баллов определяется путем суммирования количества баллов для каждого прогностического признака:

- менее 5 баллов — риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии низкий;
- 5–7 баллов — умеренный риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии;
- более 8 баллов — высокий риск развития устойчивости опухоли к химиотерапии.

При низком риске может быть проведена монохимиотерапия:

Дактиномицин в/в капельно
300 мкг/м² 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед или

Метотрексат в/в капельно или в/м
0,4 мг/кг 1 р/сут, 5 сут, повторные курсы через 2 нед, или в/в капельно или в/м 1 мг/кг¹ на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сут, повторные курсы через каждые 7–10 сут или

Этопозид в/в капельно 50–100 мг/м²
1 р/сут, 5 сут или внутрь 50 мг/м²
1 р/сут, 14 сут, интервал между курсами 10–14 дней.

При умеренном и высоком риске развития устойчивости опухоли к химиотерапии или неэффективности монохимиотерапии должна проводиться полихимиотерапия по следующим схемам:

Дактиномицин в/в капельно 0,5 мг,
на 1-е и 2-е сут

+

Метотрексат² в/в капельно 100 мг/м²,
затем в/в капельно в виде 12-часовой инфузии 200 мг/м², на 1-е сут

+

¹ Для снижения токсичности метотрексата:

Кальция фолинат в/м 0,1 мг/кг через каждые 24 ч после введения метотрексата.

² Для снижения токсичности метотрексата:

Кальция фолинат в/м или внутрь 15 мг через 24, 36, 48 и 60 ч после введения метотрексата.

Этопозид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 100 мг/м², на 1-е и 2-е сут

Винкристин в/в капельно 1 мг/м², на 8-е сут

Циклофосфамид в/в капельно в виде 30-минутной инфузии 600 мг/м², на 8-е сут (повторные курсы проводят через 1 неделю после окончания предыдущего) **или**

Блеомицин в/в капельно или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

Цисплатин в/в капельно 20 мг 1 р/сут, 5 сут

Этопозид в/в капельно 100 мг/м² 1 р/сут, 5 сут (курсы повторяют каждые 3 нед) **или**

Винбластин в/в капельно 7 мг/м², на 1-е сут

Ифосфамид¹ в/в капельно 1,2 г/м² 1 р/сут, 5 сут

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут (курсы повторяют каждые 3–4 нед) **или**

Блеомицин в/в или в/м 30 мг 1 р/нед, 12 нед

Винбластин в/в 0,2–0,3 мг/кг, на 1-е и 2-е сут

Цисплатин в/в капельно 20 мг/м² 1 р/сут, 5 сут или 100 мг/м² на 1-е сут (курсы повторяют каждые 3 нед).

В случае появления осложнений (см. «Осложнения и побочные эффекты лечения») лечение следует прервать и возобновить его только через 2–3 дня после исчезновения проявлений.

¹ Для предупреждения лекарственного цистита лечение ифосфамидом проводят на фоне в/в введения месны:

Месна в/в струйно 120 мг/м² до введения ифосфамида, затем 1,2 г/м² 1 р/сут, 5 сут.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с химиотерапией может быть использована в качестве дополнительного метода лечения при метастазах в параметральную клетчатку и головной мозг (дистанционное облучение) и во влагалище (внутриполостное облучение).

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

Опухоль устойчива к химиотерапии. Основным методом лечения является хирургический.

Оценка эффективности лечения

Критерии излеченности ТБ:

- восстановление менструального цикла;
- уменьшение размеров матки до нормальных;
- нормализация содержания в сыворотке крови β-ХГ и ТБГ.

В течение 2-х лет после перенесенного ПЗ женщина систематически должна обследоваться гинекологом с периодическим определением в моче и сыворотке крови содержания β-ХГ (1 раз в 2 недели до нормализации показателей и в последующем каждые 6 недель в первые полгода, затем каждые 6 недель в последующие полгода).

Обязательным является ведение дневника менструаций для оценки особенностей менструальной функции.

При **хориокарциноме** после окончания химиотерапии в течение 2-х лет осуществляют регулярное наблюдение за пациенткой, которое включает:

- ведение дневника менструаций;
- гинекологическое исследование и осмотр молочных желез ежемесячно на 1-м году, один раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год;
- УЗИ малого таза и рентгенография легких 1 раз в 2 месяца на 1-м году и далее 1 раз в год;

- ежемесячное определение β -ХГ на 1-м году, 1 раз в 3 месяца на 2-м году, 1 раз в 4 месяца на 3-м году и 2 раза в год на 4-м и 5-м году, затем 1 раз в год.

Обязательна гормональная контрацепция в течение 2 лет.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты химиотерапии:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- стоматит;
- гастрит;
- энтероколит;
- кожная сыпь.

Ошибки и необоснованные назначения

Основным методом лечения больных трофобластическими опухолями является химиотерапия. Однако в клинической практике при этой патологии нередко производятся необоснованные хирургические вмешательства, обусловленные постановкой неверного диагноза (подслизистая миома матки, внематочная беременность).

Прогноз

Прогноз при ПЗ серьезен из-за опасности развития хориокарциномы. Женщине следует предохраняться от беременности в течение года. Повышение содержания β -ХГ в течение 2 лет после перенесенного ПЗ указывает на необходимость тщательного обследования для исключения хориокарциномы.

Частота излечения пациенток с хориокарциномой при I стадии составляет 96,7%, при II стадии — 85,7%, при III стадии — 52,6% и при IV стадии — 7,1%.

При хориокарциноме излеченным женщинам репродуктивного возраста с сохраненной маткой разрешается беременеть через 1 год после окончания лечения,

причем беременность может закончиться родами с последующим нормальным развитием детей.

Литература

1. Горбунова В.А. Трофобластическая болезнь // *Химиотерапия опухолевых заболеваний* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005: 301–309.
2. Мецеракова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластическая болезнь // *Клиническая онкогинекология* / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005: 277–315.
3. Мецеракова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластические опухоли // *Лекции по онкогинекологии* / Под общей ред. М.И. Давыдова и В.В. Кузнецова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009: 330–347.
4. Толокнов Б.О., Махова Е.Е. Трофобластическая болезнь. Злокачественные новообразования плаценты // *Энциклопедия клинической онкологии (РЛС)* / Под ред. М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004: 442–454.
5. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130 (12): 1875–1877.
6. Escobar P.F., Lurain J.R., Singh D.K., Bozorgi K. et al. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2003; 91 (3): 552–557.
7. Khan F., Everard J., Ahmed S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects // *Br. J. Cancer.* 2003; 89 (12): 2197–2201.
8. Van der Houwen C., Rietbroek R.C., Lok C.A., et al. Feasibility of central coordinated EMA/CO for gestational trophoblastic disease in the Netherlands // *BJOG.* 2004; 111 (2): 143–147.

Глава 35. Бесплодие

| | |
|--|------------|
| Бесплодие, обусловленное ановуляцией | 435 |
| Гонадотропная недостаточность | 436 |
| Синдром поликистозных яичников | 442 |
| Яичниковая недостаточность | 448 |
| Трубно-перитонеальное бесплодие..... | 452 |
| Системный подход при коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников ... | 457 |
| Синдром гиперстимуляции яичников | 466 |

Женское бесплодие — неспособность женщины к зачатию в детородном возрасте.

Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и в отсутствие контрацепции в течение 1 года не наступает беременность.

Женское бесплодие наблюдается, по мнению разных авторов, в 40–60% случаев бесплодного брака.

Различают **первичное бесплодие**, при котором с самого начала половой жизни ни разу не было беременности, и **вторичное** — после предшествовавших одной или нескольких беременностей (роды, аборты, внематочная беременность) в последующие годы беременность не наступает.

Кроме того, принято выделять **абсолютное женское бесплодие**, связанное с необратимыми патологическими изменениями в половых органах, исключающими всякую возможность зачатия, и **относительное**, причину которого можно устранить.

Причины, вызывающие первичное бесплодие:

- недоразвитие половых органов (инфантилизм), аномалии их развития и сопутствующие им различные гормональные нарушения;
- неправильное положение матки, создающее неблагоприятные для зачатия механические препятствия;
- функциональная недостаточность половых желез, проявляющаяся различными нарушениями менструального цикла.

Причины, вызывающие вторичное бесплодие:

- воспалительные заболевания половых органов (сальпингоофорит, эндоцервицит, вагинит);
- ЗППП (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, герпетическая и цитомегаловирусная инфекции);
- осложнения после абортов;
- опухоли половых органов, эндометриоз;
- повреждения промежности, послеоперационные осложнения;
- эндокринные заболевания;
- общие истощающие заболевания и хронические интоксикации (алкоголь, наркотики, никотин, производственные вредности и др.);
- ионизирующее излучение, радиация;
- неполноценное питание;
- биологическая несовместимость (иммунологическое бесплодие).

В данной главе будут подробно рассмотрены некоторые формы женского бесплодия.

Бесплодие, обусловленное ановуляцией

| | |
|--------------------------------------|-----|
| Гонадотропная недостаточность | 436 |
| Синдром поликистозных яичников | 442 |
| Яичниковая недостаточность | 448 |

Ановуляторное (эндокринное) женское бесплодие — нарушение репродуктивной функции женщины, вызванное отсутствием нормального фолликулогенеза в яичниках и овуляции.

В структуре бесплодного брака ановуляторное женское бесплодие выявляется в 30–40% случаев.

Ановуляторное бесплодие характеризуется полиморфностью клинических и лабораторных проявлений. Однако существует единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, — ановуляция.

Механизм формирования ановуляции един — нарушение реализации прямых и обратных связей в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, а причинами ее являются повреждения на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез.

Выделяют следующие **формы эндокринного бесплодия**:

- гонадотропная недостаточность;
- синдром поликистозных яичников;
- яичниковая недостаточность;
- гиперпролактинемия.

Диагностика эндокринных форм бесплодия не может быть осуществлена без определения концентраций гормонов в сыворотке крови пациентки; при некоторых формах эндокринных нарушений проводят углубленное гормональное исследование с помощью диагностических проб.

Общий принцип лечения эндокринного женского бесплодия заключается в обеспечении процесса овуляции. С этой целью применяют различные гормональные и негормональные ЛС, причем одни из них используют на подготовительных этапах, другие — непосредственно в процессе индукции овуляции.

Гонадотропная недостаточность

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Трипторелин

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон 559

Норэтистерон

Прогестерон

Гонадотропины

Гонадотропин хорионический

Хориогонадотропин альфа

Менотропины

Фоллитропин альфа

Фоллитропин бета

Лютропин альфа

Комбинированные эстроген-

гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон

■ Фемостон 615

Эстрадиол/медроксипрогестерон

Эстрадиол/норгестрел

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Этинилэстрадиол

Гонадотропная недостаточность — форма ановуляторного бесплодия, характеризующаяся повреждениями в центральных звеньях репродуктивной системы, заключающимися в снижении секреции гонадотропных гормонов.

Эпидемиология

Гонадотропная недостаточность встречается у 15–20% женщин с аменореей.

Классификация

Различают следующие формы гонадотропной недостаточности:

- гипоталамическая;
- гипофизарная.

Этиология и патогенез

Изменения функции гипоталамуса могут быть вызваны нарушениями в обмене нейромедиаторов, обусловленными:

- стрессом (психогенная аменорея);
- резким снижением массы тела;
- нейроинфекцией и т.д.

На этом фоне нарушается пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, при этом чувствительность гонадотрофов аденогипофиза к гонадолиберину не нарушена. Основная причина гипофизарной формы гонадотропной недостаточности — генетические мутации, приводящие к снижению чувствительности рецепторов гонадотрофов к ГнРГ.

Снижение секреции гонадотропинов аденогипофизом наблюдается также при генетически обусловленном синдроме Кальмана и синдроме Шихана — поражении гипофиза вследствие патологических родов (кровотечение, сепсис).

Снижение секреции гонадотропных гормонов приводит к отсутствию роста фолликулов в яичниках.

Клинические признаки и симптомы

Для пациенток с гонадотропной недостаточностью характерна аменорея:

- первичная — 70% случаев;
- вторичная — 30% случаев (более характерна для гипоталамической формы).

Отсутствие эстрогенного влияния на организм женщины вызывает характерные особенности фенотипа: евнухоидное телосложение — высокий рост, длинные конечности, скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, гипоплазия молочных желез, половых губ, уменьшенные размеры матки и яичников.

Выраженность клинической симптоматики зависит от степени гонадотропной недостаточности.

Для синдрома Кальмана, помимо перечисленных симптомов, характерно нарушение обоняния — anosmia.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании данных гормонального исследования.

Характерно низкое содержание в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) — менее 5 МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — менее 3 МЕ/л и эстрадиола — менее 100 пмоль/л при нормальных концентрациях остальных гормонов.

В зависимости от результатов гормонального исследования выделяют следующие степени тяжести гонадотропной недостаточности:

- легкая (ЛГ 3–5 МЕ/л, ФСГ 1,75–3 МЕ/л, эстрадиол 50–70 пмоль/л);
- средняя (ЛГ 1,5–3 МЕ/л, ФСГ 1–1,75 МЕ/л, эстрадиол 30–50 пмоль/л);
- тяжелая (ЛГ менее 1,5 МЕ/л, ФСГ менее 1 МЕ/л, эстрадиол менее 30 пмоль/л).

Рекомендуемые дополнительные методы обследования:

- липидограмма;
- УЗИ органов малого таза (для определения степени гипоплазии матки и яичников);

- исследование минеральной плотности костной ткани (для выявления и профилактики возможных системных нарушений на фоне длительной гипострогении);
- исследование спермограммы супруга и проходимости маточных труб у пациентки — для исключения других факторов бесплодия.

Дифференциальный диагноз

Для дифференциальной диагностики гипоталамической и гипофизарной форм гонадотропной недостаточности используют **пробу с агонистом ГнРГ**:

! **Трипторелин** в/в 100 мкг, однократно.

Проба считается положительной, если в ответ на введение ЛС на 30–45-й минуте исследования отмечается увеличение концентраций ЛГ и ФСГ не менее чем в 3 раза.

При отрицательной пробе диагностируется гипофизарная форма недостаточности, положительная свидетельствует о сохранной функции гипофиза и поражении гипоталамических структур.

Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при гонадотропной недостаточности складывается из двух этапов:

- подготовительный этап;
- индукция овуляции.

Подготовительный этап

На подготовительном этапе проводят циклическую заместительную гормональную терапию (ЗГТ) с целью формирования женского фенотипа, увеличения размеров матки, роста эндометрия, формирования рецепторного аппарата в органах-мишенях, что повышает эффективность последующей стимуляции овуляции.

ЛС выбора:

| **Эстрадиол** 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+
(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон

2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут

или¹**Эстрадиола валерат** внутрь 2 мг

1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипро-**гестерон** внутрь 2 мг/20 мг

1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг

1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел

внутри 2 мг/500 мкг 1 р/сут,

10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Альтернативные ЛС:**Эстрадиол** внутрь 2 мг 1–2 р/сут,

с 3–5-го дня менструальноподобной

реакции или эстрадиол гель

трансдермально на кожу нижней

части живота или ягодиц 15 сут

или

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг

1–2 р/сут, с 3–5-го дня менструально-

подобной реакции, 15 сут **или****Этинилэстрадиол** внутрь 50 мкг

1–2 р/сут, с 3–5-го дня менструально-

подобной реакции, 15 сут.

Затем:**Дидрогестерон**² внутрь 10 мг1–2 р/сут, 10 сут **или****Прогестерон** внутрь 100 мг 2–

3 р/сут, или во влагалище 100 мг

2–3 р/сут, или в/м 1 мл 2,5% р-ра

1 р/сут, 10 сут **или прогестерон****гель** 90 мг/сут во влагалище **или****Норэтистерон** внутрь 5 мг 1–

2 р/сут, 10 сут.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстра-

диола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон).

Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3–12 месяцев.

Индукция овуляции

После завершения первого этапа проводят индукцию овуляции, основные принципы которой — адекватный выбор ЛС и его начальной дозы и тщательный клинико-лабораторный контроль стимулированного цикла.

ЛС выбора на этом этапе являются менотропины:**Менотропины** в/м 150–300 МЕ

1 р/сут, в одно и то же время

суток, с 3–5-го дня менструально-

подобной реакции.

Альтернативные ЛС**Фоллитропин альфа** п/к 150–300 МЕ

1 р/сут в одно и то же время суток,

с 3–5-го дня менструальноподобной

реакции

+

Лютропин бета 75–150 МЕ 1 раз/сут

п/к в одно время с фоллитропином

или**Фоллитропин бета** п/к 150–300 МЕ

1 р/сут в одно и то же время суток,

с 3–5-го дня менструальноподобной

реакции

+

Лютропин бета 75–150 МЕ 1 раз/сут

п/к в одно время с фоллитропином.

Начальная доза менотропина или фоллитропина зависит от выраженности гонадотропной недостаточности.

Адекватность дозы оценивается по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу повышают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Введение ЛС продолжают до образования зрелых фолликулов диаметром 18–20 мм, затем:

Гонадотропин хорионический в/м10 000 ЕД, однократно **или****Хориогонадотропин альфа** 6500 МЕ

п/к однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

¹ Применяется при выраженной гипоплазии половых органов.² Аналог натурального прогестерона, стимулирует собственный стероидогенез.

ЛС выбора:

Дидрогестерон¹ внутрь 10 мг 1–3 р/сут, 10–12 сут или

Прогестерон во влагалище 100 мг 3 р/сут или прогестерон гель 90 мг/сут однократно, или в/м 1 мл 2,5% р-ра 1 р/сут, 10–12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)):

Гонадотропин хорионический в/м 1500–2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

При неэффективности 1-го курса возможно проведение повторных курсов индукции овуляции в отсутствие кист в яичниках.

Альтернативной схемой индукции овуляции является применение **агонистов ГнРГ** (эффективны только при гипоталамической форме), которые вводят в/в с 3–5-го дня менструальноподобной реакции 20–30 дней в пульсирующем режиме (1 доза в течение 1 мин через каждые 89 мин) при помощи специального аппарата.

При неэффективности 1-го курса возможно проведение повторных курсов индукции овуляции в отсутствие кист в яичниках.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **ЛС** для стимуляции овуляции возможно развитие такого

¹ Не подавляет овуляцию, чистый гестагенный эффект.

осложнения, как СГЯ. В первые 2–3 дня после отмены или на фоне применения гонадотропинов яичники увеличиваются в 3–5 раз. В их ткани образуются множественные фолликулярные кисты и кисты желтых тел с геморрагическим содержимым, происходит резкий отек стромы, возможны надрывы и разрывы белочной оболочки.

Клинические проявления СГЯ:

- тошнота;
- рвота;
- боли в низу живота;
- слабость;
- в тяжелых случаях в брюшной, плевральной полостях и даже в полости перикарда скапливается жидкость, наблюдается анурия.

Ошибки и необоснованные назначения

Использование при гонадотропной недостаточности для индукции овуляции антиэстрогенов нецелесообразно.

Прогноз

Эффективность лечения зависит от степени гонадотропной недостаточности, возраста женщины, адекватности подготовительной терапии.

При гипофизарной форме гонадотропной недостаточности индукция овуляции менотропинами приводит к наступлению беременности у 70–90% женщин.

При гипоталамической форме индукция овуляции менотропинами эффективна у 70% женщин, индукция пульсирующим введением агониста ГнРГ — у 70–80% женщин.



Дюфастон в решении гинекологических проблем

Структура гинекологической патологии разнообразна. Важную роль в развитии этой патологии играет нарушение гормонального фона, в частности дисбаланс половых стероидов: эстрогенов и прогестерона.

Эндогенный прогестерон оказывает разнообразные эффекты: обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, вызывает децидуальные изменения в эндометрии, готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, поддерживает миометрий в состоянии покоя во время беременности.

Недостаточная продукция прогестерона в результате гипофункции желтого тела приводит к формированию недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и развитию различной гинекологической патологии: нарушениям менструального цикла, дисменорее, бесплодию, предменструальному синдрому, эндометриозу и др. Однако, понимая механизм воздействия гормонов на ткани-мишени, не всегда можно связать НЛФ с низким уровнем гормонов. Может быть поражен рецепторный аппарат эндометрия разной степени выраженности, при этом даже при нормальном уровне гормонов в крови по тестам функциональной диагностики будет выявляться НЛФ. Чаще всего причиной формирования НЛФ является хронический эндометрит, который развивается после абортов, самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей, воспалительных заболеваний ОМТ, внутриматочных вмешательств. Также НЛФ является основной причиной привычного невынашивания беременности, а также развития угрозы прерывания беременности.

Необходимость применения гестагенов для поддержки второй фазы менструального цикла при НЛФ, при лечении

угрожающего выкидыша, а также в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не вызывает сомнения. Показан положительный эффект аналогов прогестерона в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников или повышенной секреции ЛГ, при подготовке к беременности женщин с привычным невынашиванием.

Дюфастон® (дидрогестерон) — высокоселективный гестаген, использующийся при широком спектре гинекологических заболеваний. Дюфастон® является ретроизомером натурального прогестерона растительного происхождения. Молекула дидрогестерона почти идентична молекуле эндогенного прогестерона. В то же время уникальная структура Дюфастона обуславливает повышение биодоступности при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с нежелательной гормональной активностью (глюкокортикоидной, минералокортикоидной и др.). По гестагенной активности Дюфастон® в 10–30 раз превышает прогестерон. К тому же благодаря высокому сродству к рецепторам прогестерона (в 1,5 раза выше, чем у прогестерона) Дюфастон® может взаимодействовать с рецепторами эндометрия, даже когда их чувствительность к действию прогестерона снижена. В результате этого он высоко эффективен в коррекции состояний, обусловленных недостаточным эффектом прогестерона у пациенток, имеющих в анамнезе хронический эндометрит, потери беременности, хронические воспалительные заболевания женской половой сферы.

Дюфастон® не обладает андрогенным и анаболическим эффектами, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не влияет на углеводный обмен, АД, систему гемостаза. Также дидрогестерон не

вызывает сонливости и хорошо переносятся женщинами.

Дюфастон® является одним из оптимальных средств для лечения бесплодия у женщин с НЛФ, так как обеспечивает адекватную подготовку эндометрия в беременности, не подавляет овуляцию и синтез гонадотропных и стероидных гормонов, не изменяет динамику базальной температуры.

Преимуществами Дюфастона являются возможность длительного применения у пациентки с соматической патологией. В связи с этим Дюфастон® применяется для длительного поддерживающего лечения после радикальной терапии рилизинг-гормонами и после хирургического лечения у пациенток с эндометриозом.

При ПМС в связи с абсолютной или относительной гиперэстрогенией показана терапия Дюфастоном. Лечение Дюфастоном способствует нормализации психоэмоциональных нарушений и уменьшению задержки жидкости в организме, назначение дидрогестерона приводит к исчезновению или уменьшению симптоматики ПМС у 86,7% пациенток.

При терапии дисменореи Дюфастон® вызывает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и обеспечивает тем самым полное его отторжение во время менструации. Препарат эффективно подавляет пролиферативные процессы в эндометрии, что приводит к снижению количества вырабатываемых простагландинов и уменьшению сократительной активности матки. Кроме того, Дюфастон® снижает порог возбудимости мышечной стенки матки. Все эти эффекты приводят к ослаблению или исчезновению проявлений дисменореи.

Следует отметить, что наряду с высокой эффективностью Дюфастон® имеет высокий профиль безопасности. Безопасность Дюфастона доказана не только в клинических исследованиях, но и в реальной медицинской практике, где препарат применяется уже более 45 лет. Дюфастон® зарегистрирован по всем показаниям в 76 странах мира. С момента его появления на международном фармацевтическом рынке его получали более 38 млн женщин, в том числе более 10 млн во время беременности.

Литература

1. Сметник В.П., Тумилович Н.М. Неоперативная гинекология. М: Медицина, 1999: 7-69.
2. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре. Гинекология, том 10, № 6: 25-28.
3. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона у пациенток с неполноценной лютеиновой фазой до и во время беременности. Гинекология, том 11, № 1: 68-70.
4. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Предменструальный синдром, Гинекология, 2002, экстра-выпуск, с. 3-8
5. Kalinka J., Szekers-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. Am. J of Reprod. Immunol, 2005; 53: 1-6.
6. A. Queisser-Luft Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977. Early Human Development, 2009.

Синдром поликистозных яичников

Указатель описаний ЛС

Агонисты ГнРГ

Бусерелин
Трипторелин
Лейпторелин

Антагонисты ГнРГ

Ганиреликс
Цетрореликс

Антиэстрогены

Кломифен
Гестагены
Дидрогестерон

■ Дюфастон559
Прогестерон

Гонадотропины

Гонадотропин хорионический
Хориогонадотропин альфа
Менотропины
Фоллитропин альфа
Фоллитропин бета

Гипогликемические ЛС

Метформин

Гиполипидемические ЛС

Орлистат

Органотропные ЛС

Сибутрамин

КПК

Этинилэстрадиол/диеногест
■ Жанин
Этинилэстрадиол/дрозпиренон
Этинилэстрадиол/ципротерон

Эстрогены

Эстрадиол
Эстрадиол валерат

Эпидемиология

СПКЯ — довольно распространенное гинекологическое заболевание. У женщин репродуктивного возраста СПКЯ встречается в 8–15% случаев, среди всех причин бесплодия это заболевание выявляют в 20–22%, при эндокринном бесплодии — в 50–60%.

Классификация

Выделяют СПКЯ с ожирением и инсулинорезистентностью и без ожирения и с высоким уровнем ЛГ.

Этиология и патогенез

Этиология СПКЯ до настоящего времени остается предметом научной дискуссии. Предполагают наличие генетически обусловленных дефектов, вызывающих нарушения функции в различных звеньях системы гипоталамус – гипофиз – яичники – надпочечники.

Так, известны генетические мутации, приводящие к повреждению рецептора инсулина, следствием чего является развитие СПКЯ на фоне инсулинорезистентности.

Мутация гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, приводит к развитию вторичного СПКЯ на фоне надпочечниковой гиперандрогении.

Провоцирующими факторами, приводящими к реализации генетических дефектов, могут быть:

- стресс;
- хроническая инфекция;
- ожирение.

Патогенез СПКЯ остается неясным, несмотря на большое количество исследований в этой области.

Ведущей является центральная теория патогенеза, согласно которой патологическое состояние объясняется нарушениями пульсирующего ритма выделения ГнРГ и, как следствие, количественными изменениями секреции гонадотропных гормонов: ЛГ и ФСГ.

В ряде исследований убедительно доказано, что определенную роль в патогенезе СПКЯ играет инсу-

линорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, приводящая к усилению продукции яичниковых андрогенов.

Длительно существующая дисфункция коркового вещества надпочечников, обусловленная генетическими мутациями, также может способствовать нарушению центральной регуляции функции яичников и приводить к развитию вторичного СПКЯ.

Таким образом, кистозные изменения яичников являются симптомом, который всегда сопутствует нарушению деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Можно выделить следующие **последовательные звенья патогенеза СПКЯ**:

- нарушение функциональной активности периферической железы — яичника, надпочечника или деятельности центральных структур;
- нарушение циклической секреции ГнРГ;
- нарушение секреции гонадотропных гормонов гипофиза;
- нарушение фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках;
- усугубление дисфункции гипоталамо-гипофизарных структур.

Вследствие этого процесса разрушаются механизмы реализации прямых и обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, фолликулярный аппарат яичников подвергается воздействию асинхронных выбросов гонадотропинов, в результате чего стимулируется рост множества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития и обладающих различной чувствительностью к гонадотропинам.

Часть фолликулов атрезирована, часть — лютеинизируется под воздействием ЛГ, яичники кистозно изменяются, капсула их утолщается.

Клинические признаки и симптомы

Для СПКЯ характерен полиморфизм клинических и лабораторных признаков.

Различают признаки, встречающиеся у всех больных (обязательные):

- нарушение менструального цикла по типу олиго-, аменореи с менархе;
- ановуляция;
- первичное бесплодие;
- ультразвуковые признаки поликистозных яичников.

Часто встречающиеся (более чем у 50% женщин):

- гирсутизм;
- гиперандрогения (повышение тестостерона);
- повышение уровня ЛГ.

Признаки, встречающиеся менее чем у 50% больных:

- акне;
- аллопеция;
- ожирение.

Большинство специалистов считают, что для постановки диагноза СПКЯ достаточно сочетания 2-х признаков: ановуляция и ультразвуковые признаки СПКЯ или ановуляция и гиперандрогения (клиническая или лабораторная).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обязательно проводится **гормональное исследование**: на 3–5-й день менструальноподобной реакции исследуют уровни в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, надпочечниковых андрогенов — дегидроэпандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-оксипрогестерона.

Для СПКЯ характерны индекс ЛГ/ФСГ более 2,5–3 за счет повышения уровня ЛГ, гиперандрогения.

При **УЗИ** определяются увеличенные яичники, множество кист диаметром 8–10 мм, уплотнение стромы, утолщение капсулы.

Измерение индекса массы тела и отношения окружности талии к окружности бедер (в норме 0,8 и менее) проводят для выявления инсулинорезистентности.

Дополнительно при подозрении на инсулинорезистентность проводят **тест на толерантность к глюкозе** с опреде-

лением уровней инсулина и глюкозы до нагрузки и после нее.

При подозрении на надпочечниковое происхождение СПКЯ рекомендуются:

- генетическая консультация;
- HLA-генотипирование;
- обследование супруга для исключения носительства мутации гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, и выявление риска рождения ребенка, больного адреногенитальным синдромом.

Для исключения других факторов бесплодия показано:

- исследование проходимости маточных труб;
- исследование спермограммы супруга.

С целью дифференциальной диагностики источника гиперандрогении проводят пробу с адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

Пробу с АКТГ проводят для дифференциальной диагностики с гиперандрогенией, вызванной мутацией гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу в надпочечниках (диагностика стертых и латентных форм адреногенитального синдрома):

! **Тетракозактид** в/м 1 мг, однократно.

До введения ЛС и через 9 ч в сыворотке крови определяют уровень кортизола и 17-оксипрогестерона, по специальной формуле вычисляют коэффициент, значения которого не должны превышать 0,069. При отрицательной пробе пациент не является носителем мутации гена 21-гидроксилазы.

Дифференциальный диагноз

СПКЯ является диагнозом исключения. Необходимо проводить дифференциальную диагностику СПКЯ с другими заболеваниями, при которых имеются нарушение менструального цикла, гиперандрогения и бесплодие, — адреногенитальным синдромом, опухолями надпочечников и яичников, синдромом Иценко-Кушинга.

В случаях, когда диагностика синдрома в основном определяется резуль-

татами УЗИ, бывает необходимо дифференцировать СПКЯ с так называемыми мультифолликулярными или мультикистозными яичниками без СПКЯ, формирующимися при других эндокринных нарушениях (гипогонадизме, гиперпролактинемии и т.д.). В подобных случаях необходимо ориентироваться на клинические особенности и результаты гормонального исследования.

Клинические рекомендации

Лечение бесплодия при СПКЯ проводят в 2 этапа:

- первый этап — подготовительный;
- второй этап — стимуляция овуляции.

Подготовительный этап

Схемы подготовительной терапии зависят от клинико-патогенетической формы СПКЯ.

При СПКЯ и ожирении показаны ЛС, способствующие снижению инсулинорезистентности.

ЛС выбора:

Метформин внутрь 500 мг 3 р/сут, 3–6 мес.

Альтернативные ЛС:

Сибутрамин 10–15 мг 1 р/сут, 3–6 мес **или**

Орлистат внутрь 120 мг 3 р/сут, 3–6 мес.

При СПКЯ и высоком уровне ЛГ применяют ЛС, способствующие снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы, до полного подавления функции яичников (уровень эстрадиола в сыворотке крови менее 70 пмоль/л).

ЛС выбора:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сут с 21-го или 2-го дня м.ц., 1–3 мес **или**

Бусерелин 3,75 мг п/к 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня м.ц., 1–3 мес **или**

Лейпрорелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут с 21-го или 2-го дня м.ц., 1–3 мес **или**

Трипторелин п/к 3,75 мг 1 раз в 28 сут **или** 0,1 мг 1 р/сут с 21-го или 2-го дня м.ц., 1–3 мес.

Альтернативные ЛС:

Этинилэстрадиол/диеногест
внутри 30 мкг/2 мг 1 р/сут
с 5-го по 25-й день м.ц., 3–6 мес
или

Этинилэстрадиол/ципротерон
внутри 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го
по 25-й день м.ц., 3–6 мес.

Принципиального значения применение агонистов ГнРГ с 21-го или 2-го дня цикла не имеет, однако 1-я схема предпочтительнее, т.к. при ее использовании не образуются кисты яичников. При назначении со 2-го дня цикла фаза активации, предшествующая фазе подавления, в механизме действия агониста ГнРГ совпадает с фолликулиновой фазой цикла и может вызвать образование кист в яичниках.

Индукция овуляции

На втором этапе проводят индукцию овуляции.

ЛС и схемы их введения определяют с учетом клинико-лабораторных характеристик пациенток. Во время индукции овуляции проводят тщательное наблюдение за стимулированным циклом с использованием УЗИ и гормонального профиля.

Индукция овуляции кломифеном показана при недлительном анамнезе заболевания у молодых женщин с достаточным уровнем эстрогенов (эстрадиол сыворотки крови 150 пмоль/л и более) и невысоких значениях ЛГ (15 МЕ/л и менее):

Кломифен внутри 100 мг 1 р/сут,
в одно и то же время суток, с 5-го
по 9-й день м.ц.

Контрольное УЗИ проводят на 10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Альтернативные ЛС (при выраженном антиэстрогенном эффекте):

Кломифен внутри 100 мг 1 р/сут,
в одно и то же время суток, с 5-го
по 9-й день м.ц.

+

Эстрадиол внутри 2 мг 2 р/сут
с 10-го по 15-й день м.ц.

или

Кломифен внутри 100 мг 1 р/сут,
в одно и то же время суток, с 3-го
по 7-й день м.ц.

+

Менотропины в/м 75–150 МЕ 1 р/сут,
в одно и то же время суток, с 7–8-го
дня м.ц. или

Фоллитропин альфа п/к 75–150 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
с 7–8-го дня м.ц. или

Фоллитропин бета п/к 50–100 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
с 7–8-го дня м.ц.

Стимуляция овуляции гонадотропинами показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности. Может проводиться как у молодых пациенток, так и у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

ЛС выбора:

Фоллитропин альфа п/к 150 МЕ,
в одно и то же время суток, 1 р/сут
с 3–5-го дня м.ц., 7–15 сут или

Фоллитропин бета п/к 100–150 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
с 3–5-го дня м.ц., 7–15 сут.

Альтернативные ЛС:

Менотропины в/м 150 МЕ 1 р/сут,
в одно и то же время суток,
с 3–5-го дня м.ц., 7–15 сут.

Индукция овуляции гонадотропинами с применением агонистов ГнРГ показана при СПКЯ с высоким уровнем ЛГ в сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

ЛС выбора:

Бусерелин, спрей, 150 мкг в каждую
ноздрю 3 р/сут с 21-го дня м.ц. или

Трипторелин 0,1 мг 1 р/сут с 21-го
дня м.ц. до введения триггера овуляции

+

Менотропины в/м 150–225 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
со 2–3-го дня м.ц., 7–15 сут
или

+

Фоллитропин альфа п/к 150–225 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
со 2–3-го дня м.ц. **или**

Фоллитропин бета п/к 150–200 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
со 2–3-го дня м.ц.

Альтернативные ЛС:

Менотропины в/м 150 МЕ 1 р/сут,
в одно и то же время суток, со 2–3-го
дня м.ц. **или**

Фоллитропин альфа п/к
150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же
время суток, со 2–3-го дня м.ц.
или

Фоллитропин бета п/к 100–150 МЕ
1 р/сут, в одно и то же время суток,
со 2–3-го дня м.ц.

+

Ганиреликс п/к 0,25 мг 1 р/сут
с 5–7-го дня применения гонадотро-
пинов (при достижении доминант-
ным фолликулом размеров 13–14 мм)
или

Цетрореликс п/к 0,25 мг 1 р/сут
с 5–7-го дня применения гонадо-
тропинов (при достижении доми-
нантным фолликулом размеров
13–14 мм).

Во всех схемах с применением гонадо-
тропинов адекватность дозы последних
оценивают по динамике роста фоллику-
лов (в норме 2 мм/сут). При медленном
росте фолликулов дозу увеличивают на
75 МЕ, при слишком быстром росте —
снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого
фолликула диаметром 18—20 мм, тол-
щине эндометрия не менее 8 мм терапию
прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический в/м
10 000 ЕД, однократно **или**
Хориогонадотропин альфа 6500 МЕ
п/к однократно.

После констатации овуляции проводят
поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон¹ внутрь 10 мг
1–3 р/сут, 10–12 сут **или**

Прогестерон во влагалище 100 мг
3 р/сут, или прогестерон гель 90 мг
в сут однократно, или в/м 1 мл
2,5% р-ра 1 р/сут, 10–12 сут.

Оценка эффективности лечения

Наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении **кломифена** у большин-
ства пациенток развивается перифери-
ческий антиэстрогенный эффект, заклю-
чающийся в отставании роста эндометрия
от роста фолликула и снижении количе-
ства цервикальной слизи.

При применении **гонадотропинов** воз-
можно развитие СГЯ (см. выше).

Назначение **агонистов ГнРГ** повышает
риск развития СГЯ, также могут отме-
чаться симптомы дефицита эстрогенов —
приливы, сухость кожи и слизистых обо-
лочек.

Ошибки и необоснованные назначения

Не допускается проведение индукции
овуляции любыми ЛС без ультразвуко-
вого мониторинга.

Нецелесообразно начинать индукцию
овуляции при наличии кистозных обра-
зований в яичниках диаметром более
15 мм, толщине эндометрия более 5 мм.

**Индукция овуляции кломифеном не
показана в следующих ситуациях:**

- при гипоэстрогении (уровень эстрадиола
в сыворотке крови менее 150 пмоль/л);
- после предварительной подготовки аго-
нистами ГнРГ (в результате снижения
чувствительности гипоталамо-гипофи-
зарно-яичниковой системы развивает-
ся гипоэстрогения);
- женщинам старшего репродуктивно-
го возраста при длительном анамнезе
заболевания и высоком уровне ЛГ в
сыворотке крови (более 15 МЕ/л).

¹ Производится из растительного сырья, макси-
мально безопасный

Нецелесообразно увеличивать дозу кломифена до 150 мг/сут при проведении повторных курсов стимуляции, т.к. при этом усиливается негативный периферический антиэстрогенный эффект.

Не рекомендуется проводить подряд более 3-х курсов стимуляции кломифеном, при неэффективности лечения необходимо применять гонадотропины.

Нерационально проводить индукцию овуляции менотропинами без включения в схемы агонистов ГнРГ при высоких уровнях ЛГ (более 15 МЕ/л), т.к. образуются «паразитарные» пики ЛГ, приводящие к лютеинизации неовулирующих фолликулов.

Не рекомендуется проводить длительную подготовку агонистами ГнРГ перед индукцией овуляции у женщин старше 35 лет из-за риска гиперторможения репродуктивной системы.

Нецелесообразно применять схемы с агонистами ГнРГ при высоком риске развития СГЯ.

При возникновении СГЯ не показана поддержка лютеиновой фазы цикла хорионическим гонадотропином.

Прогноз

Эффективность лечения бесплодия при СПКЯ зависит от:

- клинико-гормональных особенностей течения заболевания;
- возраста женщины;
- адекватности подготовительной терапии;
- правильности подбора схемы индукции овуляции.

У 30% молодых женщин с недлительным анамнезом заболевания удастся достичь наступления беременности после подготовительного лечения без проведения индукции овуляции.

Эффективность стимуляции овуляции **кломифеном** не превышает 30–40% пациенток с СПКЯ являются кломифенрезистентными.

Применение **гонадотропинов** позволяет достичь беременности у 45–50% женщин, однако эти ЛС повышают риск развития осложнений индукции овуляции.

Наиболее эффективными являются схемы с применением **агонистов ГнРГ**, позволяющие избежать «паразитарных» пиков ЛГ — до 60% беременностей на женщину, однако при использовании этих ЛС отмечается наиболее высокий риск развития осложнений — тяжелые формы СГЯ, многоплодие.

Применение **антагонистов ГнРГ** сопряжено с меньшим риском развития СГЯ, однако не всегда удается избежать «паразитарных» пиков ЛГ.

Яичниковая недостаточность

Указатель описаний ЛС

Гестагены

Дидрогестерон

■ Дюфастон559

Прогестерон

Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС

Эстрадиол/дидрогестерон

■ Фемостон615

Эстрадиол/медروксипрогестерон

Эстрадиол/норгестрел

Эстрогены

Эстрадиол

Эстрадиола валерат

Яичниковая недостаточность (гипергонадотропная аменорея) — форма эндокринного бесплодия, характеризующаяся первичным повреждением яичников, заключающимся в отсутствии фолликулярного аппарата или нарушении его способности к адекватной реакции на стимуляцию гонадотропинами.

Эпидемиология

Синдром истощения яичников и синдром резистентности яичников встречается у 10% женщин с аменореей. Дисгенезия гонад встречается в 1 случае на 10–12 тыс. новорожденных.

Классификация

Выделяют следующие формы яичниковой недостаточности:

- синдром истощения яичников;
- синдром резистентных яичников;
- дисгенезия гонад.

Этиология и патогенез

Причинами развития яичниковой недостаточности могут быть:

- генетические нарушения — синдром Шерешевского—Тернера (дисгенезия гонад) — замещение яичников соединительнотканными тяжами, причиной развития которого являются патологические нарушения кариотипа (X0), а также мутация кодирующего функцию рецептора к ФСГ гена, приводящая к резистентности фолликулярного аппарата;
- аутоиммунные процессы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и др.), приводящие к появлению антиовариальных антител;
- ятрогенные причины — лучевая терапия, оперативные вмешательства на яичниках, химиотерапия;
- хронические оофориты, особенно туберкулезной этиологии.

Повреждение рецепторного аппарата фолликулов (особенно рецептора к ФСГ) вследствие указанных причин приводит к отсутствию ответа на эндогенные выбросы гонадотропинов, прекращению роста фолликулов, ановуляции, гипоэстрогении, что по принципу обратной

связи вызывает повышенную секрецию гонадотропных гормонов гипофизом.

Клинические признаки и симптомы

Характерны жалобы на «приливы», нарушения менструальной функции по типу олиго- или аменореи, бесплодие.

Аменорея может быть как первичной (при дисгенезии гонад), так и вторичной.

Для пациенток с дисгенезией гонад характерен низкий рост, наличие стигм — аркообразное небо, крыловидные складки на шее, широкая грудная клетка (см. главу «Задержка полового развития»).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика яичниковой недостаточности основана на данных гормонального исследования:

- высокие уровни гонадотропных гормонов, особенно ФСГ (более 20 МЕ/л);
 - гипострогения (менее 100 пмоль/л).
- При яичниковой недостаточности проба с гестагенами отрицательная, циклическая гормональная проба — положительная.

Прогестероновая проба:

Дидрогестерон внутрь 20 мг/сут, 14 сут.

Проба считается положительной, если после отмены ЛС возникает менструальноподобное кровотечение.

Проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме:

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон
2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут.

Положительная проба — возникновение менструальноподобного кровотечения после отмены ЛС.

Рекомендуемые методы обследования:

- УЗИ органов малого таза (отмечается гипоплазия матки, тонкий эндометрий, при дисгенезии гонад — яичники в виде тяжей, при истощении яични-

ков — гипоплазия яичников, отсутствие фолликулярного аппарата, при резистентных яичниках фолликулярный аппарат сохранен);

- цитогенетическое исследование (при подозрении на дисгенезию гонад);
- липидограмма, исследование минеральной плотности костной ткани (для своевременной профилактики системных нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов).

Клинические рекомендации

При наличии Y-хромосомы в кариотипе необходимо лапароскопическое удаление гонад.

Стимуляция овуляции с целью лечения бесплодия не показана.

Единственным методом достижения беременности является перенос оплодотворенной донорской яйцеклетки в полость матки (донация).

Донация складывается из 2 этапов:

- подготовительный этап, целями которого являются увеличение размеров матки, рост эндометрия, формирование рецепторного аппарата в матке;
- цикл донации.

Подготовительный этап

На подготовительном этапе показано проведение циклической ЗГТ.

ЛС выбора:

Эстрадиол внутрь 2 мг 1–2 р/сут
с 3–5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут **или**

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1–2 р/сут с 3–5-го дня менструальноподобной реакции, 15 сут.

Затем:

Дидрогестерон внутрь 10 мг 1–2 р/сут,
10 сут **или**

Прогестерон 100 мг 2–3 р/сут во влагалище, **или** *прогестерон гель* 90 мг
1 р/сут, **или** в/м 1 мл 2,5% р-ра
1 р/сут, 10 сут.

Альтернативные ЛС:

Эстрадиол 2 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиол/дидрогестерон
2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут
или¹
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 70 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/медроксипрогестерон внутрь 2 мг/20 мг 1 р/сут, 14 сут

+

(после окончания курса)

Плацебо внутрь 1 р/сут, 7 сут
или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг
1 р/сут, 11 сут

+

(после окончания курса)

Эстрадиола валерат/норгестрел внутрь 2 мг/500 мкг 1 р/сут, 10 сут.

Затем перерыв 7 суток.

Предпочтительно применение натуральных эстрогенов (эстрадиол, эстрадиола валерат) и гестагенов (дидрогестерон, прогестерон).

Продолжительность подготовительной терапии зависит от выраженности гипогонадизма и составляет 3–6 месяцев.

Цикл донации

Эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут с 1-го по 5-й день м.ц. или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут с 1-го по 5-й день м.ц.

+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 2 р/сут с 6-го по 10-й день м.ц. или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 2 р/сут с 6-го по 10-й день м.ц.

+

(после окончания курса)

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут с 11-го по 15-й день м.ц. (под контролем УЗИ) или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3 р/сут с 11-го по 15-й день м.ц. (под контролем УЗИ).

При толщине эндометрия 10–12 мм со дня введения хорионического гонадотропина донору:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3 р/сут или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3 р/сут

+

Прогестерон вагинально 100 мг 1–2 р/сут или в/м 1% раствор 1 р/сут.

Со дня получения овоцитов донора:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3–4 р/сут или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3–4 р/сут

+

Прогестерон вагинально 100 мг 3 р/сут, или в/м 2,5% раствор 1–2 р/сут, или прогестерон гель 90 мг вагинально 1 р/сут.

Со дня переноса эмбрионов в матку применяют:

Эстрадиол внутрь 2 мг 3–4 р/сут, 12–14 сут или
Эстрадиола валерат внутрь 2 мг 3–4 р/сут, 12–14 сут

+

Прогестерон вагинально 200 мг 3–4 р/сут или в/м 2 мл 2,5% р-ра 2 р/сут, 12–14 сут или прогестерон гель 90 мг 2 раза в сутки вагинально.

При положительном тесте на беременность ЗГТ эстрогенами и гестагенами в прежней дозе продолжают до 12–15-й недели беременности (желательно под контролем уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови). После 15-й недели ЛС постепенно отменяют.

Схемы стимуляции суперовуляции у донора аналогичны тем, которые применяются в циклах индукции овуляции при СПКЯ, — «чистые» схемы с менопаузальными и рекомбинантными гонадотропинами, схемы с агонистами и антагонистами ГнРГ. Выбор тактики определяется индивидуально.

Оценка эффективности лечения

Эффективность одной попытки цикла донации около 30%.

¹ Применяется при выраженной гипоплазии половых органов.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При приеме **эстрогенов** возможны:

- головная боль, мигрень;
- нагрубание молочных желез;
- диспептические явления;
- повышение массы тела;
- нарушение свертывающей системы крови (гиперкоагуляция).

При приеме **прогестерона** внутрь возможны сонливость, головокружение, при в/м введении прогестерона — инфильтраты, абсцесс ягодиц, при вагинальном применении прогестерона — зуд, отек промежности.

Ошибки и необоснованные назначения

При яичниковой недостаточности применение индукторов овуляции не показано, т.к. поврежден рецепторный аппарат фолликулов и нет ответа как на эндогенные, так и на экзогенно вводимые гонадотропины.

Нецелесообразно использовать на подготовительном этапе КПК.

В связи с отсутствием желтых тел в яичниках необоснованно с целью стимуляции желтых тел проводить гормональную поддержку хорионическим гонадотропином после переноса донорских эмбрионов.

Прогноз

Эффективность переноса донорских эмбрионов достигает 25–30% на попытку. Эффективность не зависит от причины возникновения яичниковой недостаточности, а определяется возрастом женщины, «качеством» донорских ооцитов и адекватностью подготовки эндометрия к имплантации.

Литература

1. *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 616 с.*
2. *Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушением процесса овуляции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 1998.*
3. *Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медпресс-информ, 2005. — 207 с.*
4. *Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.*
5. *Репродуктивная эндокринология. В 2-х тт. / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1998.*
6. *Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000.*

Трубно-перитонеальное бесплодие

Указатель описаний ЛС

Иммуномодуляторы

Амиодигидрофталазиндион натрия

Азоксимера бромид

Противомикробные ЛС

Пенициллины

Амоксициллин / клавулановая кислота

Ампициллин / сульбактам

Цефалоспорины

Цефазолин

Цефепим

Цефотаксим

Цефоперазон

Цефуроксим

Карбапенемы

Имипенем / циластатин

Меропенем

Фторхинолоны

Офлоксацин

Ципрофлоксацин

Макролиды

Рокситромицин

Азитромицин

■ Азитрокс521

■ Азицид

■ Сумамед

Тетрациклины

Доксциклин

Нитроимидазолы

Метронидазол

Противогрибковые ЛС

Полиены

Нистатин

Азолы

Итраконазол

Флуконазол

■ Микофлюкан589

■ Флюкостат617

Ферментные ЛС

Гиалуронидаза + Азоксимера бромид

Трубно-перитонеальное бесплодие — бесплодие, обусловленное морфофункциональными нарушениями проходимости маточных труб вследствие врожденной патологии или формирования соединительнотканых сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза.

Эпидемиология

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин занимает ведущее место в структуре бесплодного брака, частота его выявления варьирует от 35 до 60%. При первичном бесплодии частота поражения маточных труб составляет 29,5–70%, при вторичном бесплодии — 42–83%.

Классификация

Принято выделять 2 основные формы трубно-перитонеального бесплодия:

- нарушение функции маточных труб:
 - гипертонус;
 - гипотонус;
 - дискоординация;
- органические поражения маточных труб:
 - врожденный стеноз;
 - приобретенная непроходимость;
 - стерилизация.

Этиология и патогенез

Причины формирования трубно-перитонеального бесплодия:

- перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза;
- внутриматочные манипуляции, в т.ч. искусственные аборты, диагностические выскабливания и т.д.;
- перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости;
- эндометриоз.

Формирование соединительнотканых сращений между висцеральной и париетальной брюшиной малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза.

Это приводит к нарушениям механизмов овуляции, восприятия яйцеклетки и ее транспорта. Спаечный процесс в малом тазу может явиться причиной полиорганных нарушений и пусковым механизмом формирования множества дополнительных факторов женского бесплодия — частичного или полного нарушения проходимости маточных труб, приобретенной патологии матки, шейки матки и яичников, эндометриоза, нейроэндокринного дисбаланса в виде хронической ановуляции и т.д.

Клинические признаки и симптомы

Основное клиническое проявление трубно-перитонеального бесплодия — отсутствие беременности при регулярной половой жизни без предохранения в течение 1 года и более.

При выраженном спаечном процессе в малом тазу, эндометриозе и хроническом воспалительном процессе пациенток могут беспокоить:

- периодические боли внизу живота;
- дисменорея;
- нарушение функции кишечника;
- диспареуния.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные методы обследования в диагностике трубно-перитонеального бесплодия:

- лапароскопия (трансабдоминальная и трансвагинальная);
- гистеросальпингография;
- контрастная эзогистеросальпингоскопия;
- УЗИ органов малого таза.

Лапароскопия трансабдоминальная — наиболее точный метод диагностики трубно-перитонеального бесплодия, который позволяет визуально оценить состояние органов малого таза, проходимость маточных труб, степень распространения спаечного процесса в малом

тазу и выявить дополнительную сопутствующую патологию органов малого таза (наружный генитальный эндометриоз, миома матки, кисты яичников и т.д.).

В зависимости от состояния маточных труб, выраженности и локализации спаек выделяют **4 степени распространения спаечного процесса** (по Hulka и соавт., 1998):

- **I степень** — спайки минимальные, плоскостные, бессосудистые. Маточные трубы проходимы, складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранена;
- **II степень** — спайки тонкие, бессосудистые или маловаскуляризованные, более 50% поверхности яичника свободна от спаек. Возможна окклюзия дистального отдела маточной трубы, но фимбриальный отдел и складчатость слизистой оболочки маточных труб сохранены;
- **III степень** — спайки плотные, васкуляризованные, свободно менее 50% поверхности яичника, окклюзия дистального отдела маточной трубы, складчатость эндосальпинкса разрушена;
- **IV степень** — спайки плотные, васкуляризованные, поверхность яичника из-за спаек не видна, маточная труба в виде сактосальпинкса или гидросальпинкса, складчатость слизистой оболочки маточных труб разрушена.

Лапароскопия трансвагинальная — позволяет оценить состояние полости матки, органов малого таза, проходимость маточных труб, состояние яичников у пациенток с бесплодием неясного генеза; произвести селекцию пациенток для последующего проведения реконструктивно-пластических операций на маточных трубах, а также оценить результат проведенного ранее хирургического лечения на маточных трубах.

Гистеросальпингография — основной метод диагностики патологии полости матки (полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития, субмукозные миомы матки). Позволяет охарактеризовать состояние маточных труб (проходимость, гидросальпинксы, спайки,

в т.ч. в ампулярном отделе), сделать предположение (но не достоверно оценить) о наличии перитубарных спаек и характере их распространения. В отсутствие гидросальпинксов больших размеров достоверность результата составляет 60–80%.

УЗИ органов малого таза позволяет выявить гидросальпинксы больших размеров (более 2 см).

Дифференциальный диагноз

При подозрении на трубно-перитонеальное бесплодие прежде всего необходимо исключить воспалительный процесс специфической этиологии — туберкулез половых органов.

Клинические рекомендации

Лечение трубно-перитонеального бесплодия складывается из нескольких этапов.

Первый этап — эндоскопическая диагностика и хирургическая коррекция патологических изменений органов малого таза.

Второй этап — раннее восстановительное лечение с 1–2-х суток после хирургического вмешательства в течение 3–10 дней. Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
 - антибактериальная терапия;
 - инфузионная терапия (растворы коллоидов и кристаллоидов);
 - иммунокорректирующая терапия;
- немедикаментозное лечение:
 - физиотерапия;
 - эфферентные методы лечения — плазмаферез, эндоваскулярное лазерное облучение крови, озонотерапия крови;
 - фитотерапия;
 - гирудотерапия.

Третий этап — отсроченное восстановительное лечение с учетом эндоскопического диагноза и результатов патоморфологического исследования эндометрия (продолжительность 1–3 месяца).

Применяют медикаментозные и немедикаментозные **методы лечения**:

- фармакотерапия:
 - комбинированные монофазные пероральные контрацептивы;
 - гестагены;
 - агонисты ГнРГ;
- немедикаментозное лечение (при хронических рецидивирующих сальпингитах):
 - физиотерапия (методика и число процедур подбирается индивидуально);
 - эфферентные методы лечения.

Четвертый этап — дополнительное обследование пациенток после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах путем проведения контрольных *гистеросальпингографии, эхогистеросальпингографии или лапароскопии (трансабдоминальной или трансвагинальной)*. При подтверждении проходимости маточных труб пациенткам для достижения беременности разрешается половая жизнь без предохранения на фоне мониторинга фолликулогенеза и овуляции. Продолжительность периода планируемого естественного зачатия не более 6 месяцев.

В отсутствие наступления спонтанной беременности в течение 6 месяцев или сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб по результатам контрольного обследования на 4-м этапе лечения для достижения беременности рекомендуется использование методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений за 30–60 мин до начала операции и спустя 3–4 ч после окончания оперативного вмешательства рекомендовано в/в введение одной терапевтической дозы антибиотиков достаточно широкого спектра действия — цефалоспорины II—III поколений (цефотиам, цефазолин, цефуроксим), аминобензилпенициллины с ингибиторами β-лактамазы (амоксциллин с клавулановой кислотой, ампициллин с сульбактамом,

метронидазол). При аллергии на пенициллины и цефалоспорины — клиндамицин. Проведение интраоперационной антибиотикопрофилактики позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10–30%.

Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства на органах малого таза оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции любой локализации;
 - эрозии шейки матки;
 - хронический эндометрит;
 - сальпингоофорит;
 - ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в послеоперационном периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от выявляемых осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

ЛС выбора:

*Цефазолин в/в или в/м 1–2 г
3 р/сут, 5–10 сут или*

*Цефуроксим в/в или в/м 1,5 г
3 р/сут, 5–10 сут*

±

*Метронидазол в/в 100 г 2 р/сут,
5–10 сут или*

*Цефепим в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут
или*

*Цефоперазон в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут
или*

*Цефотаксим в/в или в/м 1–2 г
2 р/сут.*

Альтернативные ЛС:

*Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут,
5–10 сут или*

Амоксициллин/клавулановая кислота в/в 1,2 г 3 р/сут, 5–10 сут или

*Ампициллин/сульбактам в/в или
в/м 1,5 г 3 р/сут, 5–10 сут
или*

*Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут,
5–10 сут или*

*Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут,
5–10 сут или*

*Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут,
5–10 сут*

±

*Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут,
5–10 сут.*

При применении антибиотиков обязательно назначение противогрибковых средств:

*Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут,
5–10 сут или*

*Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут,
5–10 сут или*

*Флуконазол внутрь 150 мг, двукратно
с интервалом 7 сут.*

Иммунотерапия

Иммунокорректирующую терапию целесообразно начинать за 1–2 дня до оперативного лечения и продолжать в послеоперационном периоде в качестве монотерапии (при спаечном процессе I–II степени в отсутствие признаков хронического воспалительного процесса) или в сочетании с антибактериальной терапией (при спаечном процессе III–IV степени).

ЛС выбора:

*Аминодигидрофталазиндион натрия
0,1 в/м ежедневно в течение 3 сут,
затем через день, на курс 5–10 инъекций.*

Альтернативные ЛС:

*Азоксимера бромид в/м 6 мг 1 р/сут,
в течение 3 сут, затем через день,
на курс 5–10 инъекций.*

Терапия ферментами и антиферментами в комбинациях

*Гиалуронидаза + Азоксимера бромид
3000 МЕ в/м или в свечах ректально
или вагинально с интервалом 2–
3 сут. На курс 10–20 инъекций или
свечей.*

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения и побочные эффекты лечения при применении противомикробных ЛС:

- аллергические реакции:
 - крапивница;
 - отек Квинке;
 - эозинофилия;
 - анафилактический шок;
 - влияние на ЦНС:
 - головная боль;
 - тремор;
 - судороги;
 - психические расстройства;
 - желудочно-кишечные нарушения:
 - боль в животе;
 - тошнота;
 - рвота;
 - диарея;
 - псевдомембранозный колит;
 - местные реакции:
 - флебит;
 - тромбоз флебит;
 - нефротоксичность;
 - ототоксичность;
 - нарушение функции печени.
- При применении иммуномодуляторов в рекомендуемых дозах побочные реакции не зарегистрированы.

Ошибки и необоснованные назначения

Нецелесообразно использование хинолонов, цефалоспоринов III поколения с коротким периодом полураспада (цефотаксим), комбинированных антибиотиков.

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами возможно повышение риска нефротоксичности.

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с цефалоспоринами в связи с их антагонизмом.

При одновременном назначении двух аминогликозидов возможно усиление ото- и нефротоксических эффектов.

Линкозамины не рекомендуется сочетать с макролидами.

Нитроимидазолы могут усиливать эффект непрямых антикоагулянтов.

Прогноз

Трубно-перитонеальное бесплодие является самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции.

При выявлении **спаечного процесса I–II степени** (по результатам лапароскопического обследования) трубно-перитонеальный фактор как единственный фактор бесплодия является маловероятным. Необходимо проведение дополнительного обследования с целью выявления дополнительных факторов бесплодия (функциональных нейроэндокринных нарушений, патозооспермии). Поэтапная реабилитация позволяет добиться наступления беременности у 40–55% пациенток.

При спаечном процессе III–IV степени прогноз наступления беременности зависит от комплексного влияния многих факторов:

- предоперационной подготовки в виде адекватной санации всех очагов инфекции, лечения эндотоксикоза;
 - объема выполненного вмешательства, сохранности фибриальных отделов маточных труб и их эпителиального покрова, необходимости проведения сочетанных реконструктивно-пластических операций на матке и яичниках;
 - течения послеоперационного периода.
- Проведение **поэтапной реабилитации** приводит к наступлению спонтанной беременности у 10–20% пациенток. В связи с этим при обнаружении выраженных патологических изменений в малом тазу пациенткам следует рекомендовать применение методов вспомогательной репродукции (экстракорпоральное оплодотворение).

Системный подход при коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Указатель описаний ЛС

| | |
|--|-----|
| Кломифен | |
| Белки и аминокислоты | |
| Метионин | |
| Витамины и витаминоподобные вещества | |
| Аскорбиновая кислота / рутозид | |
| Витамин Е | |
| Кальция пантотенат | |
| Коккарбоксилаза | |
| Пиридоксаль фосфат | |
| Рибофлавин | |
| Тиоктовая кислота | |
| Фолиевая кислота | |
| Гепатопротекторы | |
| Силибинин | |
| Фосфолипиды эссенциальные | |
| Гестагены | |
| Дидрогестерон | |
| ■ Дюфастон | 559 |
| Прогестерон | |
| Гонадотропины | |
| Гонадотропин хорионический | |
| Менотропины | |
| Урофоллитропин | |
| Фоллитропин альфа | |
| Иммуномодуляторы | |
| Азоксимера бромид | |
| Аминодиоксететрагидрофталазинд ион натрия | |
| Пентаглобин | |
| Нестероидные анаболические ЛС | |
| Инозин | |
| Оротовая кислота (калиевая соль) | |
| Антиэстрогены | |
| Противогрибковые ЛС | |
| Итраконазол | |
| Нистатин | |
| Флуконазол | |
| ■ Микофлюкан | 589 |
| ■ Флюкостат | 617 |
| Противомикробные ЛС | |
| Азитромицин | |
| ■ Азитрокс | 521 |
| ■ Азицид | |
| ■ Сумамед | |
| Амоксициллин / клавулановая кислота | |
| Ампициллин / сульбактам | |
| Доксициклин | |
| Имипенем / циластатин | |
| Меропенем | |
| Метронидазол | |
| Облоксацин | |
| Рокситромицин | |
| Цефазолин | |
| Цефепим | |

Нарушение репродуктивной функции у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников — следствие нарушения взаимосвязи органов регуляции репродуктивной системы, органов, принимающих участие в метаболических процессах, и органов-мишеней.

Эпидемиология

Большинство опухолей яичников являются доброкачественными. По данным различных авторов, они составляют от 66,8 до 90,3% всех новообразований. Доброкачественные опухоли яичников встречаются в основном у женщин репродуктивного возраста (30–40 лет) и в 20% случаев бывают двусторонними, достигая больших размеров.

У каждой 5-й пациентки как основной симптом новообразования яичников отмечается бесплодие.

Классификация

Все доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, подразделяются на:

- эпителиальные опухоли (доброкачественные, пограничные);
- опухоли-стромы полового тяжа;
- герминогенные опухоли;
- опухолевидные процессы:
 - гиперплазия стромы яичника и гипертекоз;
 - массивный отек яичника;
 - единичная фолликулярная киста и киста желтого тела;
 - множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники);
 - множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и/или желтые тела;
 - эндометриоз;
 - поверхностные эпителиальные кисты-включения;

Указатель описаний ЛС

Цефоперазон
 Цефотаксим
 Цефуроксим

Системные энзимы

Панкреатин/папаин/бромелаин/
 трипсин/химотрипсин/амилаза/
 липаза/рутозид

Тиреотропные ЛС

Левотироксин натрий
 Левотироксин натрий/лиотиронин
 Левотироксин натрий/лиотиро-
 нин/калия йодид

Биологически активные вещества

Индинол (индол-3-карбинол)
 Эпигаллат (эпигаллокатехин-3-
 галлат)
 Промиссан (индол-3-карбинол + эпи-
 галлокатехин-3-галлат)

- простые кисты;
- воспалительные процессы;
- параовариальные кисты.

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли (серозные и муцинозные).

Этиология и патогенез

В генезе бесплодия при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников значительную роль играют **сочетанные изменения в системе гемостаза и сопутствующая патология органов малого таза:**

- органы малого таза:
 - наружный генитальный эндометриоз;
 - спаечный процесс в малом тазу;
 - различные нарушения проходимости маточных труб;
- патология эндо- и миометрия (встречается в 29,1% случаев при опухолях и 47,5% при опухолевидных образованиях):
 - внутренний эндометриоз;
 - гиперплазия эндометрия;
 - хронический эндометрит;
 - пороки развития матки;
- заболевания шейки матки (28 и 55,3% соответственно):
 - эрозия;
 - лейкоплакия;
 - эндоцервициты;
- изменения в органах, влияющих на функцию репродуктивной системы:
 - функциональные и органические поражения гипоталамо-гипофизарной системы;
 - нарушение функции печени;
 - снижение содержания витамина А и каротиноидов в сыворотке крови (у 69% пациенток);
 - дисгормональные заболевания молочных желез (встречаются в 91,1% случаев при опухолях яичников и 82,8% при опухолевидных образованиях);

Результаты иммунологических исследований (изменение системного и локального иммунитета, наличие антител к фосфолипидам, нарушение свертывающей системы крови, изменение интерферонового статуса), частое сочетание с аутоиммунным тиреодитом и другими соматическими и гинекологическими заболеваниями свидетельствуют о том, что в природе бесплодия при доброкачественных новообразованиях яичников ведущую роль играют аутоиммунные процессы (аутоиммунный оофорит).

Клинические признаки и симптомы

У большинства пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников отсутствуют характерные клинические симптомы, присущие какой-либо одной опухоли.

Из клинических особенностей следует отметить:

- отягощенную наследственность;
- высокую частоту перенесенных воспалительных и инфекционных заболеваний (96,1%), при этом у 90% пациенток в анамнезе имеется не одно, а несколько перенесенных заболеваний;
- нарушение менструальной функции;
- снижение детородной функции;
- заболевания щитовидной железы;
- сочетанные изменения в органах мишенях (молочные железы, матка, шейка матки);
- поливалентная аллергия;
- укорочение репродуктивного периода.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика доброкачественных и опухолевидных образований яичников базируется на основании системного подхода при проведении комплексного клинко-лабораторного обследования и включает:

- тщательный сбор анамнестических данных (наследственные, инфекционные, соматические и гинекологические заболевания);
- аллергологический анамнез;
- жалобы с подробной характеристикой болевого синдрома, менструальной и генеративной функций;
- бимануальное исследование;
- кольпоскопию;
- цитологическое исследование шейки матки с окраской мазков по методу Папаниколау для исключения онкологических заболеваний шейки матки;
- микробиологическое исследование содержимого цервикального канала и влагалища;

- обследование для выявления заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП);
 - оценку функционального состояния яичников — по тестам функциональной диагностики;
 - обследование супруга (спермограмма, тест на антиспермальные антитела).
- Специальные методы исследования и дифференциальная диагностика нозологических и сочетанных изменений яичников включают:

- биохимическое исследование крови (определение концентрации в сыворотке крови витамина А, каротиноидов, белка, прямой фракции и общего уровня билирубина, альбумина, глюкозы, АЛАТ, АсАТ, ЩФ, мочевины, креатинина, электролитов (калий, натрий, хлор), кальция, магния, железа, фосфора, холестерина). При повышенном уровне глюкозы или изменении уровня холестерина рекомендуется исследование липидного спектра крови и глюкозотолерантного теста;
- гормональное исследование (определение уровня в сыворотке крови ДЭА-С, ЛГ, пролактина, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, прогестерона, ТТГ, свободного Т3 и Т4);
- определение уровня в сыворотке крови антигенных маркеров опухолевого роста: СА-125, СА-15-3; СА-19-9; СА-72-4; β -фетопротейна (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА);
- оценку иммунного статуса (исследование клеточного звена иммунитета; определение концентрации иммуноглобулинов классов М, А, G; оценку интерферонового статуса; определение антифосфолипидных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину) и определение активности Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимой эндонуклеазы в клетках периферической крови);
- УЗИ органов малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное), при необходимости проведение доплерографии опухолевого образования яичника;
- УЗИ щитовидной железы;

- обследование молочных желез (УЗИ и маммография — по показаниям);
- УЗИ органов брюшной полости;
- гистеросальпингографию (позволяет выявить сочетанную патологию в полости матки и малом тазу, определить состояние маточных труб, косвенно судить о наличии перитубарных спаек и спаечного процесса в малом тазу).

Дифференциальный диагноз

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими заболеваниями:

- доброкачественное, пограничное или злокачественное образование яичника;
- эпителиальное (серозная цистаденома) или ретенционное кистозное образование яичника;
- эндометриоидная киста или киста желтого тела;
- кистозное образование яичника или маточной трубы сактосальпинкс (гидросальпинкс).

Клинические рекомендации

Оперативное лечение

Первый этап лечения пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников — оперативное вмешательство (лапароскопия, лапаротомия).

Операцией выбора является **лапароскопия**, которая позволяет:

- точно диагностировать патологию в малом тазу;
- провести органосохраняющую операцию — удалить новообразование яичника с сохранением непораженной ткани и выполнить биопсию второго яичника (с последующим патоморфологическим исследованием);
- одновременно устранить сопутствующие патологические изменения:
 - выполнить консервативную миомэктомию;
 - коагулировать очаги эндометриоза;
 - рассечь спайки;

— выполнить по показаниям сальпингоовариолизис и сальпингостомию.

Для уточнения состояния полости матки наряду с лапароскопией показано проведение **гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и полости матки** с последующим гистологическим исследованием операционного материала. При обнаружении внутриматочной патологии (синехий, субмукозной миомы матки или неполной перегородки матки) рекомендуется проведение **гистерорезектоскопии** с последующим гистологическим исследованием операционного материала.

В некоторых случаях возможен проведение операции — **лапаротомии**, которая также позволяет провести корригирующее оперативное лечение:

- новообразование яичника больших размеров;
- сочетанные образования матки (миома) больших размеров и различной локализации, с целью проведения хорошего гемостаза ложа узла;
- противопоказания к проведению лапароскопии (соматические заболевания)

В этих случаях проведение гистероскопии и раздельного выскабливания слизистой цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием операционного материала должны предшествовать лапаротомии.

Послеоперационное лечение

В послеоперационном периоде для восстановления репродуктивной функции проводят комплексную терапию с учетом операционного диагноза в отношении нозологического образования яичника.

Антибактериальная терапия

Для снижения риска развития послеоперационных осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде рекомендовано в/в введение в момент проведения операции одной терапевтической дозы антибиотиков широкого спектра действия. Это позволяет снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений в среднем на 10—30%.

Неблагоприятное влияние на исход оперативного вмешательства оказывают следующие факторы:

- наличие хронических очагов инфекции:
 - эрозии шейки матки;
 - хронический эндометрит;
 - сальпингоофорит;
 - ЗППП;
- длительное и травматичное вмешательство;
- большая кровопотеря;
- аутоиммунные нарушения.

Необходимость продолжения антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде зависит от перечисленных выше факторов, а также от осложнений послеоперационного периода (состояния пациентки, температуры тела, результатов клинического исследования крови).

ЛС выбора:

Цефазолин в/в или в/м 1–2 г 3 р/сут, 5–10 сут или

Цефуросим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5–10 сут

±

Метронидазол в/в 100 г 3 р/сут, 5–10 сут или

Цефепим в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут; или

Цефоперазон в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут или

Цефтаксим в/в или в/м 1–2 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС:

Азитромицин внутрь 0,5 г 2 р/сут, 5–10 сут или

Амоксициллин/клавулановая кислота в/в 1,2 г 3 р/сут, 5–10 сут или

Ампициллин/сульбактам в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут, 5–10 сут или

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5–10 сут или

Имипенем/циластатин в/в или в/м 0,5–1 г 2–3 р/сут, 5–10 сут или

Меропенем в/в 0,5–1 г 2–3 р/сут, 5–10 сут или

Офлоксацин в/в 0,2 г 2 р/сут, 5–10 сут или

Рокситромицин внутрь 0,15 г 2 р/сут, 5–10 сут

±

Метронидазол внутрь 0,25 г 3 р/сут, 5–10 сут.

При применении антибиотиков обязательно назначение противогрибковых средств:

Итраконазол внутрь 100 мг 2 р/сут, 5–10 сут или

Нистатин внутрь 500 000 ЕД 4 р/сут, 5–10 сут или

Флуконазол внутрь 150 мг, однократно.

Биологически активные вещества (БАВ)

В раннем послеоперационном периоде с целью профилактики внутриматочных осложнений у пациенток с новообразованиями яичников при сочетанных воспалительных факторах показано назначение эпигаллокатехин-3-галлата по 2 капсулы 2 раза в сутки и в дальнейшем продолжить прием в течение 3–6 месяцев.

В позднем послеоперационном периоде рекомендовано: сочетанный прием индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата по 1–2 капсулы каждого препарата 2 раза в день во время еды, запивая достаточным количеством жидкости, или прием одного препарата — индол-3-карбинол + эпигаллокатехин. Курс приема от 3 до 6 месяцев.

Не рекомендуется прием биологически активных веществ в цикле планирования беременности.

БАВ выбора:

Индол-3-карбинол внутрь 1–2 капс. 2 р/сут, курс 3–6 мес или

Эпигаллокатехин-3-галлат внутрь 1–2 капс. 2 р/сут, курс 3–6 мес.

Альтернативные БАВ:

Индол-3-карбинол + Эпигаллокатехин-3-галлат внутрь 1–2 капс. 2 р/сут, курс 3–6 мес.

Иммунотерапия

Иммунокорректирующую терапию целесообразно провести за 10–14 дней до оперативного лечения (пентаглобин по 50 мл в/в № 2, через день) или через 1–2 месяца после оперативного лечения.

В позднем послеоперационном периоде (через 2–3 месяца) при проведении подготовки к беременности (спонтанной или

в программе ЭКО) показано проведение иммунокорректирующей терапии.

ЛС выбора:

Пентаглобин 50 мл в/в № 2 через день.

Альтернативные ЛС:

Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия дигидрат в/м

0,1 г/сут, 5 сут, затем 0,1 г через сутки, на курс 5–20 инъекций.

Азоксимера бромид в/м 6 мг 1 р/сут, 3 сут, затем 6 мг через сутки, на курс 5–10 инъекций.

Терапия гепатопротекторами

Применение гепатопротекторов усиливает действие противомикробных ЛС в раннем послеоперационном периоде и снижает частоту побочных эффектов при проведении гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде за счет улучшения метаболических процессов в печени на уровне гепатоцитов:

Силибинин внутрь 1 капс. 3 р/сут, 15–30 дней, всего 2 курса с интервалом 1–2 мес или

Эссенциальные липиды внутрь 2 капс. 3 р/сут, 14 сут, далее по 1 капс. 3 р/сут, 15–30 сут.

Терапия системными энзимами

Назначение системных энзимов на раннем этапе комплексной консервативной терапии способствует улучшению репаративных процессов в поврежденных тканях и коррекции аутоиммунных нарушений, а также снижает частоту побочных эффектов гормонотерапии в позднем реабилитационном периоде:

Системные энзимы внутрь 3 драже 3 р/сут, 14 сут, далее 8 драже 3 р/сут, 2 мес.

Метаболическая и мембраностабилизирующая терапия

Обязательными компонентами фармакотерапии нарушений репродуктивной функции при доброкачественных опухолях яичников являются метаболическая и мембраностабилизирующая терапия, направленные на нивелирование имеющихся метаболических нарушений, которые проводятся в позднем реабилитационном периоде.

Метаболический комплекс 1:

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8–9-го по 13–14-й день м. ц.

+

Кальция пантотенат внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 8–9-го по 13–14-й день м. ц.

+

Кокарбоксилаза в/м 0,1 г 1 р/сут, с 8–9-го по 13–14-й день м. ц.

+

Липоевая кислота внутрь 1 табл. 3 р/сут, с 8–9-го по 13–14-й день м. ц.

+

Рибофлавин в/м 1 мл 1 р/сут, с 8–9-го по 13–14-й день м. ц.

Метаболический комплекс 2:

Витамин Е внутрь 0,1 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

+

Инозин внутрь 0,2 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

+

Метионин внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

+

Оротовая кислота внутрь 0,5 г 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

+

Пиридоксальфосфат внутрь 20 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

+

Фолиевая кислота внутрь 1 мг 3 р/сут, с 15-го по 22-й день м. ц.

Вне беременности метаболический комплекс рекомендуется принимать ежедневно, во время беременности — в течение всей беременности 10–12-дневными курсами с перерывом 2–3 недели.

Мембраностабилизирующая терапия:

Аскорбиновая кислота/рутозид внутрь 1 табл. (50 мг) 3 р/сут, 1 мес.

Терапия тиреотропными ЛС

По показаниям могут быть назначены тиреотропные ЛС:

Левотироксин внутрь 25–50 мкг за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально или

Левотироксин/лиотиронин *внутри* 40 мкг/10 мкг по 1/4–1/2 табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально **или**

Левотироксин/лиотиронин/калия йодид *внутри* 70 мкг/10 мкг/150 мкг по 1/4–1/2 табл. за 30 мин до завтрака, длительность терапии подбирается индивидуально.

Индукция овуляции

При необходимости с целью обеспечения наступления беременности проводят контролируемую индукцию овуляции кломифеном или гонадотропинами.

Индукция овуляции кломифеном:

Кломифен *внутри* 100 мг 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 5-го по 9-й день м. ц.

Контрольное УЗИ проводят на 9–10-й день цикла, оценивают диаметр доминантного фолликула и толщину эндометрия. В дальнейшем УЗИ проводят через день, при размере лидирующего фолликула более 16 мм — ежедневно.

Стимуляция овуляции гонадотропинами показана в отсутствие адекватного фолликулогенеза после стимуляции кломифеном, при наличии выраженного периферического антиэстрогенного эффекта, недостаточной эстрогенной насыщенности.

ЛС выбора:

Менотропины *в/м* 150–225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3–5-го дня м. ц., 7–15 сут **или**

Урофоллитропин *в/м* 150–225 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3–5-го дня м. ц., 7–15 сут

Альтернативные ЛС (при высоком риске СГЯ):

Фоллитропин альфа *в/м* 100–150 МЕ 1 р/сут, в одно и то же время суток, с 3–5-го дня м. ц., 7–15 сут.

Во всех схемах с применением гонадотропинов адекватность дозы последних оценивают по динамике роста фолликулов (в норме 2 мм/сут). При медленном росте фолликулов дозу увеличивают на 75 МЕ, при слишком быстром росте — снижают на 75 МЕ.

Во всех схемах при наличии зрелого фолликула диаметром 18–20 мм, толщине эндометрия не менее 8 мм терапию прекращают, назначают:

Гонадотропин хорионический *в/м* 10 000 ЕД, однократно.

После констатации овуляции проводят поддержку лютеиновой фазы цикла.

ЛС выбора:

Дидрогестерон *внутри* 10 мг 1–3 р/сут, 10–12 сут **или**

Прогестерон *внутри* 100 мг 2–3 р/сут, **или во влагалище** 100 мг 2–3 р/сут, **или в/м** 1 мл 25% р-ра 1 р/сут, 10–12 сут.

Альтернативные ЛС (в отсутствие СГЯ):

Гонадотропин хорионический *в/м* 1500–2500 ЕД 1 р/сут на 3-й, 5-й и 7-й дни лютеиновой фазы.

Оценка эффективности лечения

Критерий эффективности лечения — наступление беременности.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частые побочные эффекты при приеме **витаминов и витаминоподобных ЛС** — аллергические реакции.

Ошибки и необоснованные назначения

С учетом стимулирующего воздействия на яичники эфферентные методы в лечении бесплодия на фоне доброкачественных опухолей или опухолевидных образований яичников необходимо применять с особой осторожностью; применение озонотерапии нежелательно.

Прогноз

Уже после проведенного оперативного лечения по поводу доброкачественных

новообразований яичников беременность наступает в 53,2%.

Своевременная коррекция эндокринных, иммунных и метаболических нарушений позволяет восстановить репродуктивную функцию у 80,5% больных.

Сроки наступления беременности составляют: от 1 месяца до года после окончания лечения — 41,1%, от 1 года до 2 лет — 31,3%, от 3 до 4 лет — 19,1%, 5 лет и более — 7,6%.

Литература

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций / Под ред. проф. В.М. Сидельниковой. — М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2001.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиологии и патогенез). — М., Изд-во Димитрейд График Групп, 2008.
3. Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. Определение антигенов СА-125, СА-19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга // Акуш. гин. 1995; 5: 25–28.
4. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников: Автореф. дисс. ... к. м. н. — М., 2000.
5. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Никифоров С.А. Витамин А — регулирующий фактор процесса гистогенеза // Успехи совр. биол. 1990; 3: 410–418.
6. Буколинская О.В. Коррекция первичного и вторичного иммунодефицита синтетическим бета-каротином // Вопр. мед. хим. 1992; 6: 31–33.
7. Бурдина Л.М., Сухих Г.Т., Наумкина Н.Г., Веснин С.Т., и др. Применение системной энзимотерапии в лечении фиброзно-кистозной болезни // Маммология. 1998; 2: 51–55.
8. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилингаров К.Е., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Медицинская газета, 1996.
9. Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста // Гематол. трансфузиол. 1997; 5: 4–9.
10. Дамиров М.М., Бакулева Л.П., Слюсарь Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей яичников // Акуш. гин. 1996; 3: 49–50.
11. Карнаузов В.Н. Биохимические функции каротиноидов. — М.: Наука, 1988.
12. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: Димитрейд График Групп, 2005.
13. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсибилизации. — М.: Димитрейд График Групп, 2007.
14. Козаченко В.П. Онкологическая патология в позднем репродуктивном возрасте // Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. — М., 1995: 16–19.
15. Кулаков В.И. Проблема здоровья женщин позднего репродуктивного возраста, перенесших гинекологические операции. Пути и перспективы решения // Проблемы здоровья женщин позднего репродуктивного и старшего возраста. — М., 1995: 3–8.
16. Кулаков В.И., Демидов В.Н., Гус А.И. и др. Значение применения эхографии перед проведением оперативной лапароскопии // Акуш. гин. 1996; 5: 15–19.
17. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции // Вестник РАМН. 1999; 4: 44–48.
18. Макаров О.В. Патогенетические аспекты развития опухолей яичников // Рос. мед. журн. 1996; 6: 26–27.
19. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего // Журн. микробиол. 1997; 2: 88–94.

20. Насонов Е.Л. Общая характеристика антифосфолипидных антител. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). М. — Ярославль, 1995: 18–27.
21. Репина М.А., Шайков А.В., Мазуров В.И. и др. Системная энзимотерапия: Практическое руководство для врачей. — СПб.: Моби-Дик, 1997.
22. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. В 2-х тт. — М.: Медицина, 1998.
23. Селицкая С.С., Матвеев С.Б., Олейникова О.Н. и др. Влияние альфа-токоферола на хелилюминесценцию сыворотки крови больных миомой матки и эндометриозом тела матки // Акуш. гин. 1996; 1: 44–46.
24. Скворцов С.В., Кушминский Н.Е., Кадагидзе З.Г., Касумов Ч.М. СА-19-9, раковоэмбриональный антиген и альфа-фетопротеин в сыворотке крови неонкологических больных и их клиническое значение // Бюлл. exper. биол. мед. 1997; 5: 566–569.
25. Тумилович Л.Г., Самойлова Т.Е. Фиброзно-кистозная мастопатия (патогенез, клиника и терапия) // Акуш. гин. 1998; 3: 70–74.
26. Утешев Д.Б., Сторожаков Г.И., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Ретиновая кислота как возможный регулятор апоптоза в иммунной системе // Иммунология. 1999; 5: 13–20.
27. Фатех-Могхадам А., Стиебер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. — М.: Рош-Москва, 1991.
28. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современные проблемы // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 1-я нац. конф. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. — М., 1997; 6: 74–80.
29. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. 1996; 6: 10–23.
30. Adamek J., Wald M. Systemova enzymoterapie v lecbе fibrocystike mastopatie // Prakt. Lekar. 1993; 73: 59–60.
31. Ben-Hur H., Gurevich P., Huszar M. et al. Apoptosis and apoptosis-related protein in the epithelium of human ovarian tumors: Immunohistochemical and morphometric studies // Eur. J. Gynecol. Oncol. 1999; 20 (4): 249–252.
32. Heinonen O.P., Huttenen J.K., Albanes D. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers // New Engl. J. Med. 1994; 330 (15): 1029–1035.
33. Herbert V. Vitamin C-driven free radical generation from iron // J. Nutrit. 1996; 126 (Suppl.): 1213–1220.
34. Shappard M.C., Stewart C.S. Hormones, enzymes and receptors. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 8: 305–404.
35. Wald N.J., Boreham J., Haywood J.L., Bulbrook R.D. Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer // Br. J. Cancer. Clin. Oncol. 1984; 4: 321–326.

Синдром гиперстимуляции яичников

Указатель описаний ЛС

Анилиды

Парацетамол

Аминогликозиды

Фуросемид

Антикоагулянты прямого действия

Далтепарин натрия

Надропарин кальция

Нефракционированный (стандартный) гепарин

Эноксапарин натрия

Дофаминомиметики

Допамин

Заменители плазмы и других компонентов крови

Альбумин человека

Кристаллоидные растворы

Компоненты и препараты крови

Плазма свежезамороженная, фильтрованная

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — это системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на фоне стимуляции их функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Классификация

Единой классификации СГЯ нет. На основании клинико-лабораторных симптомов выделяют 4 степени тяжести синдрома (табл. 35.1).

Таблица 35.1 Классификация СГЯ

| Тяжесть | Симптомы |
|-------------------------|---|
| СГЯ легкой степени | <p>Абдоминальный дискомфорт</p> <p>Боли в животе незначительной интенсивности</p> <p>Длина яичника не менее 8 см¹</p> |
| СГЯ средней степени | <p>Боли в животе средней интенсивности</p> <p>Тошнота и/или рвота</p> <p>УЗ-признаки асцита</p> <p>Размер яичников, как правило, 8–12 см¹</p> |
| СГЯ тяжелой степени | <p>Клинические признаки асцита (иногда — гидроторакс)</p> <p>Олигурия</p> <p>Гемоконцентрация, гематокрит >45%</p> <p>Гипопротеинемия</p> <p>Размер яичников, как правило, >12 см¹</p> |
| СГЯ критической степени | <p>Напряженный асцит или массивный гидроторакс</p> <p>Гематокрит >55%</p> <p>Лейкоцитоз > 25 000/мл</p> <p>Олигоанурия</p> <p>Тромбозмобилические осложнения</p> <p>РДСВ</p> |

¹ Размер яичников может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ в циклах ВРТ в связи с проведением пункции фолликулов.

Ранний и поздний СГЯ. Если СГЯ развивается в лютеиновую фазу и имплантации не происходит, синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. Если же имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до 12 недель беременности. Поздний СГЯ вызван значительным подъемом хорионического гонадотропина (ХГ) в плазме крови и ассоциируется с имплантацией и ранним сроком беременности.

Спонтанное развитие СГЯ всегда связано с беременностью. Синдром развивается при сроке беременности 5–12 недель. Степень тяжести СГЯ может расцениваться как средняя и тяжелая.

Этиология и патогенез

Изменение физиологических параметров фолликулогенеза в яичниках в циклах индукции суперовуляции создает условия для развития СГЯ. Контролируемая гиперстимуляция яичников (или СГЯ легкой степени) наблюдается во всех циклах стимуляции суперовуляции.

Факторы риска развития СГЯ:

- молодой возраст в сочетании с низким индексом массы тела (<25);
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- мультифолликулярные яичники (наличие более 10–12 антральных фолликулов диаметром 2–5 мм);
- большой объем яичников;
- базальный уровень E_2 более 400 пмоль/л;
- высокие дозы гонадотропинов;
- наличие СГЯ в анамнезе.
- поддержка лютеиновой фазы с помощью введения ХГ.

Патофизиология СГЯ является предметом научных исследований, основная цель которых — совершенствование тактики ведения данного контингента больных. СГЯ развивается на фоне аномально высоких концентраций половых стероидных гормонов в плазме крови, негативно воздействующих на функции

различных систем организма. Пусковым фактором развития синдрома является введение овуляторной дозы ХГ. В основе развития синдрома лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящий к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, в «третье пространство», интерстиций и формированию асцита, гидроторакса и анасарки. Однако «фактор X», приводящий к транссудации жидкости, остается неизвестным. СГЯ характеризуется развитием гипердинамического типа гемодинамики, проявляющегося артериальной гипотензией, увеличением сердечного выброса, снижением периферического сосудистого сопротивления, повышением активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы. Сходный тип нарушения кровообращения формируется и при других патологических состояниях, сопровождающихся отеками (сердечной недостаточности с высокой фракцией выброса, циррозе печени).

Патофизиология синдрома изучается в трех направлениях: роль активации ренин-ангиотензиновой системы, взаимосвязь иммунной системы и яичников, роль васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР). В настоящее время СГЯ рассматривают с позиций системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome), на фоне которой возникает массивное повреждение сосудистого эндотелия. У пациенток с СГЯ в перитонеальном транссудате обнаружены высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), факторов некроза опухоли (ФНО- α , ФНО- β). Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. Выраженная гиперкоагуляция является неотъемлемой частью патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Роль микробного фактора при СГЯ и его вклад в развитие синдрома системной воспалительной реакции все-сторонне обсуждаются. Предполагают, что микроорганизмы, колонизирующие

кишечник и мочеполовой тракт, могут проникать за пределы среды своего обитания и оказывать на организм воздействие, схожее с таковым при сепсисе. **Патофизиологию СГЯ, спонтанно возникшего во время беременности, а также семейные повторяющиеся эпизоды этого синдрома** при последующих беременностях, не связанных с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и индукцией овуляции, связывают с мутацией рецепторов к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ).

Клинические признаки и симптомы

Клинические симптомы СГЯ обычно проявляются в середине — конце лютеиновой фазы цикла и являются следствием введения овуляторной дозы ХГ. Когда СГЯ развивается в лютеиновую фазу и имплантации не происходит, синдром резко исчезает спонтанно с наступлением менструации, редко достигая тяжелой формы. Если же имплантация происходит, чаще всего наблюдается ухудшение состояния, длящееся до 12 недель беременности. У больных с СГЯ в плазме крови всегда определяется высокий уровень СА-125 — маркера аденокарциномы яичника.

СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: от легких биохимических изменений, связанных с увеличением секреции стероидных гормонов, до выраженного увеличения размеров яичников с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист на фоне выраженного отека стromы, увеличением сосудистой проницаемости, массивным выходом жидкости в «третье пространство», гиповолемией, гемоконцентрацией, гипопротейнемией, электролитным дисбалансом, формированием полисерозитов, олигурией, ОПН, тромбозомболическими осложнениями, РДСВ. При особой тяжести течения возможен летальный исход.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз СГЯ ставится на основании характерной клинической картины заболевания, развившейся после введения препаратов-индукторов овуляции. Информацию о степени тяжести состояния дают результаты лабораторного обследования.

Рекомендуемые исследования при СГЯ:

- баланс жидкости: измерение окружности живота, веса, диуреза;
- клинический анализ крови: гемоконцентрация, лейкоцитоз;
- общий анализ мочи: протеинурия;
- биохимическое исследование крови: гипопротейнемия, дисфункция печени, электролитный дисбаланс, клиренс креатинина;
- гемостазиограмма: гиперфибриногемия, увеличение концентрации D-димера, фактора Виллебранда;
- УЗИ: размеры и структура яичников, полисерозиты;
- β -ХГ в плазме крови для ранней диагностики беременности.

Клинические рекомендации

При легких формах СГЯ фармакотерапию не проводят. Ограничиваются амбулаторным наблюдением и обильным питьем минерализованной воды (до 3 л в сутки). При наличии дискомфорта в брюшной полости назначают спазмолитические препараты. Лечение больных с СГЯ средней и тяжелой степени проводят в стационаре с тщательным контролем объема циркулирующей плазмы, коагуляционных параметров крови, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, электролитного и водного баланса. Также проводится инфузионная терапия коллоидно-кристаллоидными растворами, направленная на восстановление объема циркулирующей плазмы, устране-

ние гемоконцентрации, гипопропротеинемии, улучшение реологических свойств крови и профилактику ОПН, тромбозм-болических осложнений, РДСВ.

Восстановление и поддержание внутрисосудистого объема

- Растворы гидроксипроксиэтилированного крахмала (ГЭК) 6%, 10% (200/0,5) в дозе 20 мл/кг/сут, растворы ГЭК 6% (130/04) в дозе 25–30 мл/кг/сут.
- Выбор кристаллоидных растворов определяется электролитным дисбалансом. Наиболее часто используют 0,9% раствор хлорида натрия с добавлением или без добавления глюкозы. Следует относиться с осторожностью к применению растворов, содержащих калий, в связи с риском развития гиперкалиемии. При определении количества вводимых кристаллоидов необходимо учитывать, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия объем этих растворов должен быть меньше объема коллоидных растворов в 2–3 раза, т. к. преобладание кристаллоидов усугубляет развитие полисерозитов, а в ряде случаев приводит к развитию анасарки. Инфузионную терапию начинают с введения 500–1000 мл за 1 ч физиологического раствора с последующим назначением коллоидов.
- Показаниями к введению растворов альбумина человека в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Используют 20% раствор в суточном объеме 3 мл/кг массы тела с последующим введением фуросемида, использование которого обосновано представлениями о том, что белок в условиях «эндотелиоза» легко проникает через поры эндотелия и «тянет» за собой воду в интерстиций, увеличивая риск развития интерстициального отека легких.
- Свежезамороженная плазма используется в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

Принципы проведения инфузионной терапии

Объем инфузионной терапии при СГЯ определяется показателями диуреза и величиной ЦВД. Относительная гемодилюция может спровоцировать быстрое нарастание асцита. Формирование напряженного асцита требует парацентеза.

Ограниченное назначение **диуретиков** оправдано при достижении значений гематокрита 36–38% на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках.

Имеются данные об эффективности и безопасности применения низких доз **допамина** в лечении пациентов с СГЯ тяжелой степени для повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. В то же время в мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании 328 больных в критическом состоянии с клиническими признаками начальной почечной недостаточности не было выявлено протективного эффекта постоянной внутривенной инфузии низких доз допамина.

Купирование болей: парацетамол, спазмолитики.

Основой профилактики тромботических осложнений при СГЯ является устранение гемоконцентрации. Антитромботическая терапия при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции.

Используемые препараты: **нефракционированный гепарин (НГ)** и **низкомолекулярные гепарины (НМГ)**.

Необходимым условием для назначения **нефракционированного гепарина (НГ)** является нормальное значение антитромбина III. Суточная доза — 10–20 тыс. ЕД п/к. Лабораторный контроль — АЧТВ, определение количества тромбоцитов на 7-е сутки лечения.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ): **надропарин кальция** (суточная доза 100 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сут п/к), **далтепарин натрия** (100–150 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сут п/к), **эноксапарин натрия** (1 мл/кг/сут 1–2 р/сут п/к). Лабо-

раторный контроль — определение анти-Ха активности плазмы через 3 ч после введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) позволяет поддерживать эффективную дозу препарата в рамках безопасного терапевтического диапазона и таким образом минимизировать вероятность кровотечения. Назначение анти-тромботических препаратов продолжают до нормализации коагуляционных параметров крови. Мониторинг тромбинемии проводят по определению концентрации Д-димера в плазме крови с помощью количественного метода. Длительность назначения НМГ определяется индивидуально и при необходимости может превышать 30 дней.

В литературе продолжает обсуждаться целесообразность парентеральной назначения **глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, НПВС, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**, однако достоверные результаты, подтверждающие эффективность использования этих препаратов, отсутствуют. Наш собственный клинический опыт указывает на отсутствие каких-либо позитивных клинико-лабораторных эффектов при использовании этих лекарственных средств, в то время как медикаментозная нагрузка резко возрастает. Применение ингибиторов АПФ ограничено у беременных женщин в связи с тератогенным действием на плод.

Принимая во внимание положительный эффект от назначения **иммуноглобулинов** в профилактике вторичных инфекций при других заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, например при нефротическом синдроме, можно рассчитывать на эффективность этой терапии и у пациенток с СГЯ. Однако для окончательного подтверждения или опровержения этой гипотезы с позиций доказательной медицины необходимо проведение исследований.

Показанием для проведения **эмпирической антибактериальной терапии** является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике. Смена подобранного

эмпирически препарата производится по результатам бактериологического исследования. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо руководствоваться информацией о тяжести заболевания, факторах риска возникновения инфекции, особенностях антибиотикорезистентности в данном отделении. Для снижения риска инфекционных осложнений у этих пациенток проведение инвазивных манипуляций, в частности абдоминального парацентеза, торакоцентеза, лапароскопии, лапаротомии, должно выполняться только по строгим показаниям.

Нутритивная поддержка пероральными белковыми препаратами проводится всем пациенткам с СГЯ, находящимся в стационаре.

Показаниями для проведения лапароцентеза у женщин с СГЯ являются прогрессирующий напряженный асцит, олигурия, повышение уровня креатинина или снижение его клиренса, гемоконцентрация, не поддающаяся медикаментозной коррекции. Снижение внутрибрюшного давления после удаления асцитической жидкости приводит к повышению кровотока в почечных венах, венозному возврату и сердечному выбросу. Для лапароцентеза может быть выбран трансабдоминальный или трансвагинальный доступ. Техническую сложность создают увеличенные яичники, в связи с чем применение УЗ-контроля обязательно. Пролонгированное дренирование брюшной полости от 14 до 30 суток с порционным удалением перитонеального транссудата апиrogenным катетером cystofix имеет ряд преимуществ, т.к. позволяет избежать одномоментной эвакуации большого объема перитонеального транссудата и тем самым исключить резкие колебания внутрибрюшного давления, вызывающие нарушения гемодинамики, стабилизировать состояние больной, избежать повторных пункций брюшной полости для удаления асцитической жидкости у данной категории больных. Одномоментный объем эвакуированной жидкости составляет около 3,5 л и для каждой пациентки определя-

ется индивидуально. Суммарный объем эвакуируемой асцитической жидкости за период лечения СГЯ тяжелой степени может колебаться от 30 до 90 л. Трансвагинальная пункция возможна только в условиях специализированных стационаров клиник ЭКО под контролем УЗИ врачом-специалистом, владеющим данной манипуляцией, по причине высокого риска ранения яичников и развития внутрибрюшного кровотечения.

По биохимическому составу перитонеальная жидкость аналогична плазме крови конкретной пациентки и представляет собой транссудат с высоким содержанием белка. По цвету перитонеальная жидкость может быть от янтарно-желтой до геморрагической. Геморрагический характер обусловлен «пропотеванием» эритроцитов в «третье пространство» при тяжелой форме СГЯ или примесью крови. Для исключения внутрибрюшного кровотечения необходимо определение гематокрита и эритроцитов в перитонеальной жидкости.

Отказ от аутотрансфузии асцитической жидкости обусловлен высоким содержанием в ней провоспалительных цитокинов, повторное введение которых в кровеносное русло из брюшной полости усугубляет течение СГЯ, усиливая синдром системного воспалительного ответа.

При отсутствии показаний для лапароцентеза асцит постепенно самопроизвольно регрессирует после достижения отрицательного баланса натрия путем ограничения поступления соли и/или назначения диуретиков.

Нарушение функции печени. В большинстве случаев специфической фармакотерапии не требуется. Лабораторные показатели функции печени приходят в норму в течение 1 месяца после исчезновения симптомов СГЯ.

Динамическое наблюдение пациенток с тяжелым СГЯ включает ежедневную оценку баланса жидкости в организме, ежедневное исследование показателей клинического анализа крови, электролитов плазмы крови, уровней креатинина, белка, альбумина, активности ферментов печени, показателей коагулограммы.

Исследование протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не дает информации для оценки риска тромботических осложнений.

УЗИ брюшной полости и малого таза проводят для определения степени увеличения размеров яичников и наличия асцита. Использование компьютерной томографии (КТ) не всегда целесообразно, поскольку требует дополнительной транспортировки пациентки и повышает риск неблагоприятных исходов. При проведении рентгенографии органов грудной клетки или КТ у пациенток с СГЯ необходимо помнить о возможности наступления у них беременности и проводить эти исследования по строгим показаниям (подозрение на РСДСВ, тромбоэмболию).

Хирургическое лечение при СГЯ оправдано лишь при наличии острых гинекологических заболеваний: перекрута придатка, разрыва кисты яичника, кровотечения из кисты яичника. Признаком кровотечения у больных с СГЯ является резкое падение гематокрита без улучшения мочеотделения, отражающее степень кровопотери, а не снижение гемоконцентрации. Перекрут придатка манифестирует острыми болями в нижних отделах живота и рвотой. Наиболее эффективной операцией в данном случае является лапароскопическое раскручивание яичника, а ранняя диагностика и адекватное хирургическое лечение определяют благоприятный прогноз. Поздняя диагностика влечет за собой необходимость удаления некротизированного яичника при лапаротомном доступе. К сожалению, в России стратегия лечения больных с неосложненным СГЯ в гинекологических стационарах общего профиля заключается в экстренном оперативном вмешательстве и резекции около 30–50% яичниковой ткани либо двусторонней овариоэктомии в связи с предположительным диагнозом «рак яичников» и/или развившимся перитонитом. Подобная тактика в мире расценивается как врачебная ошибка с

соответствующими юридическими последствиями.

В крайне редких случаях при нарастающей тяжести СГЯ и ухудшении состояния пациентки, несмотря на проводимые в полном объеме адекватные терапевтические мероприятия, поднимают вопрос о прерывании беременности, что снижает концентрацию в плазме крови ХГ и приводит к постепенной регрессии СГЯ.

Дальнейшее ведение: динамическое наблюдение во время беременности. Контроль тромбинемии по данным коагулограммы. Назначение НМГ прекращают при достижении нормативных значений Д-димера. Динамическая оценка состояния функции печени.

Ошибки и необоснованные назначения

Типичная ошибка при лечении женщин с СГЯ заключается в необоснованном пролонгировании инфузионной терапии на фоне отсутствия гемодинамических нарушений и попытке полностью купировать развитие СГЯ как ятрогенного состояния.

Диуретики неэффективны для эвакуации жидкости из «третьего пространства» и противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости.

НПВС не должны использоваться при купировании болей ввиду возможного негативного влияния на плод в ранние сроки беременности.

Прогноз

При наступлении беременности — ее осложненное течение за счет угрозы прерывания в I и II триместрах и развития фетоплацентарной недостаточности и риска преждевременных родов в III триместре. Отдаленных результатов о качестве жизни женщин, перенесших тяжелый СГЯ, и риске развития у них

онкологических заболеваний в доступной литературе нет.

Литература

1. Дмитриев Д.В. Прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников при использовании методов вспомогательной репродукции: Дисс. ... канд. мед. наук. — 2007.
2. Кузьмичев Л.Н., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Бесплодный брак // Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилесской, В.Е. Радзинского. — М., 2006: 849–923.
3. Кулаков В.И., Калинина Е.А., Корнеева И.Е., Назаренко Т.А., Камилова Д.П. Лечение синдрома гиперстимуляции яичников как осложнения программы ЭКО и ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. — М., 2005.
4. Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z. et al. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reproduction*. 2003; 18 (2): 370–373.
5. Agrawal R., Seang Ling T., Wild S. et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertility and Sterility*. 1999; 71 (2).
6. Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome // *Human Reproduction*. 2004; 20: 67–695.
7. Bellver J., Munf E.A., Ballesteros A. et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study // *Human Reproduction*. 2003; 18 (11): 2283–2288.
8. Boldt J., Haisch G., Suttner S. et al. Effects of a new modiAEd, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hexتمد), on measures

- of coagulation // *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 89 (5): 722–728.
9. Boldt J., Ducke M., Kumle B. et al. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery // *Intensive Care Med*. 2004; 30: 416–422.
 10. Daelemans C., Smits G., de Maertelaer V. et al. Prediction of Severity of Symptoms in Iatrogenic Ovarian Hyperstimulation Syndrome by Follicle-Stimulating Hormone Receptor Ser680Asn Polymorphism // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 89(12): 6310–6315.
 11. Delbaere A., Smits G., de Leener A. et al. Understanding Ovarian Hyperstimulation Syndrome // *Endocrine*. 2005; 26 (3): 285–289.
 12. Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) // *Human Reproduction Update*. 2003; 9 (1): 77–96.
 13. Efficacy of hydroxyethyl starch and Haemaccel for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertility and Sterility*. 2002; 77 (6): 1302–1303.
 14. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review Annick Delvigne and Serge Rozenberg, IVF Centre, Department of Obstetrics-Gynaecology, University Hospital St Pierre (Free University of Brussels ULB), Belgium // *Human Reproduction Update*. 2002; 8 (6): 559–577.
 15. Feng X., Wei Y., Xiaoming L. et al. Effects of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Pulmonary Capillary Leakage and Cytokines Production and NF- κ B Activation in CLP-Induced Sepsis in Rats // *China Journal of Surgical Research*. 2006.
 16. Haisch G., Boldt J., Krebs C. et al. Influence of a New Hydroxyethylstarch Preparation (HES 130/0.4) on Coagulation in Cardiac Surgical Patients // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2001; 15 (3): 316–321.
 17. Hoffmann J.N., Vollmar B., Laschke M.W. et al. Hydroxyethyl Starch (130 kD), but Not Crystalloid Volume Support, Improves Microcirculation during Normotensive Endotoxemia // *Anesthesiology*. 2002; 97: 460–470.
 18. Ickx B.E., Bepperling F., Melot C. and all. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution // *British Journal of Anaesthesia*. 2003; 91 (2): 196–202.
 19. Ovarian hyperstimulation syndrome. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama // *Fertility & Sterility*. 2006; 86 (Supl. 4): 179–181.
 20. Vasseur C., Rodien P., Beau I. et al. A Chorionic Gonadotropin-Sensitive Mutation in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor as a Cause of Familial Gestational Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome // *New. Engl. J. med*. 2003; 21: 753–759.
 21. Van der Linden P.J., de Hert S.G., Deraedt D. and all. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Versus Modified Fluid Gelatin for Volume Expansion in Cardiac Surgery Patients: The Effects on Perioperative Bleeding and Transfusion Needs // *Anesthesia Analgesia*. 2005; 101: 629–634.

Глава 36. Депрессивные расстройства у женщин репродуктивного возраста

Указатель описаний ЛС

Анксиолитики

Производные бензодиазепина

Алпразолам

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

Диазепам

Антидепрессанты

Атипичные антидепрессанты

Тразодон

Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты

Миртазапин

Обратимые ингибиторы МАО-А

Пирлиндол

Селективные блокаторы обратного захвата норадреналина

Миансерин

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Пароксетин

Сертралин

Флувоксамин

Флуоксетин

Циталопрам

Эсциталопрам

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Венлафаксин

Дулоксетин

Милнаципран

| | |
|--|-----|
| Депрессивные расстройства у небеременных женщин | 482 |
| Депрессивные расстройства в период беременности и лактации | 485 |

Депрессия — состояние, характеризующееся подавленным настроением с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в настоящем, прошлом и будущем.

Наряду с подавленным настроением депрессия включает идеаторную и моторную заторможенность со снижением побуждений к деятельности или тревожное возбуждение (вплоть до ажитации). Свойственная депрессивным больным психическая гипералгезия (душевная боль) сочетается с чувством вины, снижением самооценки, суицидальными тенденциями. Тягостное физическое самоощущение при депрессивном расстройстве проявляется симптомами в виде расстройства сна, резкого снижения аппетита вплоть до депрессивной анорексии, снижением либидо, нарушениями менструального цикла и другими соматовегетативными дисфункциями, которые могут определять клиническую картину заболевания. Сниженное настроение сохраняется на протяжении всего депрессивного приступа (эпизода) и мало подвержено колебаниям в зависимости от изменения обстоятельств жизни больного. Наличие суточного ритма колебаний настроения, улучшение или (реже) ухудшение самочувствия к вечеру также является типичным признаком депрессии.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, распространенность аффективных расстройств в 1990-е гг. в развитых странах Европы и в США составила 5–10% против 0,4–0,8% к началу 1960-х гг. Женщины чаще подвержены депрессии, чем мужчины. Распространенность депрессии составляет 6% для мужчин и 18% для женщин (Blazer D.G., 2000). Аффективные расстройства часто сочетаются с эндокринной патологией (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, синдром Кушинга, нарушения обмена пролактина и др.). Так, при сахарном диабете у 71–92,7% больных обнаруживаются аффективные и пограничные психические расстройства (Иванов А.В., 1998). Нейроэндокринные сдвиги, связанные с репродуктив-

ным циклом женщин, рассматриваются как фактор риска возникновения депрессии. Риск развития депрессии у женщин репродуктивного возраста составляет 10–20%, у беременных — 9%. Частота возникновения предменструального дисфорического расстройства составляет 3–8%.

Существует взаимосвязь между стрессовыми и негативными жизненными событиями и риском развития расстройств настроения. Выделяют следующие факторы:

- пережитое сексуальное, физическое или эмоциональное насилие;
- развод или расставание;
- утрата значимого близкого человека вследствие его смерти;
- конфликтные отношения с близкими людьми;
- изменение социального статуса вследствие смены/потери работы, ухода на пенсию и прочее;
- социальная изоляция;
- соматическое заболевание;
- злоупотребление психоактивными веществами (алкоголь и наркотики).

У женщин на формирование аффективной патологии также оказывают влияние:

- низкий уровень образования;
- нестабильное семейное положение;
- послеродовой период.

Классификация

В официальной международной классификации болезней (МКБ-10), опирающейся на синдромальный подход, определяющее место в систематике аффективной патологии занимает категория «депрессивный эпизод».

Диагностические критерии депрессивного эпизода (МКБ-10)

Основные симптомы:

- снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее почти ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2-х недель вне зависимости от ситуации;

- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение энергии и повышенная утомляемость;
- отсутствие в анамнезе гипоманиакальных или маниакальных состояний.

Дополнительные симптомы:

- снижение способности к сосредоточению и концентрации внимания;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи самоуничтожения и/или виновности (даже при легких депрессиях);
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия самоповреждения или суицида;
- нарушенный сон;
- сниженный аппетит.

В зависимости от варианта течения депрессии выделяются:

- единственный депрессивный эпизод;
- биполярное расстройство (смена депрессивных и маниакальных фаз);
- рекуррентная (повторяющаяся) депрессия — повторные эпизоды депрессии без анамнестических указаний на отдельные эпизоды приподнятого настроения или гиперактивности;
- циклотимия — состояние хронической нестабильности настроения с многочисленными эпизодами подавленности легкой приподнятости;
- дистимия — неглубокая депрессия невротического уровня, сохраняющаяся более 2 лет, со спорадическими периодами «здоровья», редко длящимися более 3 недель.

Для оценки состояния больного и определения методов лечения депрессии дифференцируют по степени тяжести: легкие (субдепрессии) — F32.0, средней тяжести (умеренные) — F32.1 и тяжелые — F32.2.

Пациентки с легким депрессивным эпизодом («малая» депрессия) способны сохранять личностный и вербальный контакт с окружающими, несмотря на неудобства от имеющихся клинических проявлений. Эти проявления долж-

ны соответствовать общим критериям депрессивного расстройства (двум основным депрессивным симптомам и двум дополнительным).

При умеренно выраженном депрессивном эпизоде (два из трех основных депрессивных симптома и четыре дополнительных) пациентки отмечают значительные трудности в поддержании межличностных контактов, вербальной коммуникации, однако в целом количество симптомов меньше, и они менее интенсивны, чем при тяжелой депрессии.

Диагностические критерии тяжелого депрессивного расстройства предполагают наличие у пациентки симптомов, соответствующих общим критериям депрессивного расстройства, наличие всех трех основных и, как минимум, пяти дополнительных симптомов.

Выделяют эндогенные, конституциональные, психогенные (невротические, реактивные, депрессии истощения), соматогенные (органические — сосудистые, сенильные, посттравматические, туморозные, эпилептические; симптоматические — инфекционные, эндокринные, интоксикационные) депрессии. Также различают расстройства депрессивного спектра в виде дистимии, невротических, сезонных, нозогенных депрессий, а также депрессивные расстройства, связанные с генеративным циклом женщины. Такие состояния чаще всего формируются при воздействии нескольких патогенетических факторов: психогенных, эндогенных, соматогенных, конституциональных.

В **общемедицинской** сети чаще наблюдаются аффективные расстройства непсихотического уровня, выделяемых в МКБ-10 в рамках категории «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства».

Репродуктивный период жизни женщин — один из самых угрожаемых по рецидивам депрессий. Существуют биологические, психологические и социальные факторы, повышающие риск манифестации первого депрессивного эпизода во время беременности и в послеродовом периоде (Смулевич А.Б., 2000).

Депрессивные расстройства, связанные с репродуктивным циклом женщин:

- предменструальный синдром;
- предменструальное дисфорическое расстройство;
- депрессивный синдром беременных;
- «синдром грусти рожениц»;
- климактерический синдром.

Предменструальный синдром (ПМС) — сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы ПМС возникают за 2–10 дней до начала менструации и исчезают в первые ее дни или сразу после окончания. Наиболее характерными для ПМС симптомами являются повышенная утомляемость, нагрубание и болезненность молочных желез, вздутие живота, тошнота, иногда рвота, нарушение сна и координации, отечность конечностей различной степени выраженности, боли в спине и области таза, увеличение массы тела, сниженная концентрация внимания, нарушение сна и изменение аппетита. Отмечаются психоэмоциональные нарушения в виде раздражительности, плаксивости, агрессивности, нерешительности, подавленного настроения, лабильности настроения и др.

В зависимости от клинической картины выделяют нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую формы ПМС (классификация по В.П. Сметник, 1987).

Нервно-психическая форма ПМС характеризуется преобладанием астенической симптоматики в виде раздражительной слабости, плаксивости, снижения работоспособности, аффективных проявлений в виде дисфории, лабильности, подавленности настроения. Причем если у молодых женщин преобладает депрессия, то в переходном возрасте преобладают проявления ПМС в виде дисфории.

Отечная форма ПМС проявляется такими симптомами, как нагрубание и болезненность молочных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, повышенная чувствитель-

ность к запахам, потливость. Отмечается задержка жидкости до 500–700 мл.

Для цефалгической формы ПМС в клинической картине характерно преобладание головной боли, раздражительности, тошноты, рвоты, повышенной чувствительности к звукам и запахам, головокружений. У каждой третьей больной отмечаются депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе. Головная боль локализуется в височной области, имеет пульсирующий, дергающий характер, иррадирует в глазное яблоко. Головная боль может сопровождаться тошнотой, рвотой, при этом уровень АД не изменяется.

При кризисовой форме ПМС наблюдаются симпатоадреналовые кризы. Они начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной, появления страха смерти, сопровождаются похолоданием, онемением конечностей и сердцебиением при неизменной ЭКГ, могут заканчиваться мочеиспусканием. Кризы обычно возникают вечером или ночью и наблюдаются, как правило, у женщин с нервно-психической, отечной или цефалгической формами, не получавших лечения.

По сравнению с предменструальным синдромом **дисфорическое расстройство** характеризуется большей выраженностью клинических проявлений, субъективно тяжелее переносится женщинами и вызывает социальную дезадаптацию.

Предменструальное дисфорическое расстройство существенно отражается на работоспособности, учебе и социальном функционировании.

Диагностические критерии для **предменструального дисфорического расстройства**, помогающие квалифицировать имеющиеся патологические проявления, представлены в DSM-IV (1994).

А. В большинстве менструальных циклов в течение последнего года пять (или более) следующих симптомов представлены большую часть времени в течение последней недели лютеиновой фазы, уменьшаясь через несколько дней фолликулиновой фазы, и отсутствуют в первую неделю постменструального периода, по крайней

мере, один из следующих симптомов должен присутствовать — 1, 2, 3 или 4:

1. Отчетливо подавленное настроение, чувство безнадежности или самоуничтожительные мысли.

2. Отчетливая тревога, напряжение, ощущение взвинченности или подзуживания.

3. Отчетливая аффективная лабильность (например, быстро наступающие грусть или слезливость или повышенная чувствительность к отказу окружающих на просьбы больной).

4. Стойкая и отчетливая гневливость или раздражительность или учащение межличностных конфликтов.

5. Снижение интереса к повседневной деятельности (например, работе, школе, друзьям, хобби).

6. Субъективное затруднение концентрации внимания.

7. Апатия, быстрая утомляемость, отчетливое снижение энергичности.

8. Отчетливое изменение аппетита, переедание или специфические вкусовые предпочтения.

9. Сонливость или бессонница.

10. Субъективное ощущение подавленности или неконтролируемости.

11. Другие физические симптомы, такие как повышенная чувствительность или нагрубание молочных желез, головные, суставные или мышечные боли, небольшая отечность, повышение массы тела.

В. Нарушения отчетливо изменяют способность к работе, учебе в школе или обычную социальную деятельность и взаимоотношения с окружающими (например, избегание социальной активности, снижение продуктивности и эффективности на работе или в школе).

С. Маловероятно, что эти нарушения являются обострениями другого расстройства, например, «большого» депрессивного расстройства, панического расстройства, расстройства личности (хотя предменструальное дисфорическое расстройство может накладываться на эти расстройства).

Д. Критерии А, В и С должны наблюдаться в течение, по крайней мере, двух

последовательных менструальных циклов в ходе проспективной ежедневной оценки симптомов (предварительный диагноз может быть поставлен до такого подтверждения).

Примечание. У менструирующих женщин лютеиновая фаза соответствует периоду между овуляцией и началом месячных, а фолликулиновая фаза начинается с месячными. У неменструирующих женщин (например, в случае гистерэктомии) для определения времени наступления лютеиновой и фолликулиновой фаз может потребоваться определение репродуктивных гормонов в крови.

Степень выраженности аффективных проявлений может значительно варьировать по тяжести, сопровождаться ипохондрическими мыслями, тревожными опасениями.

Депрессии в период беременности и после родов

В период беременности психопатологические расстройства выявляются примерно у 40% женщин, причем более половины из числа (56%) составляют депрессии (Kelly R. et al., 2001). В послеродовом периоде депрессии встречаются с частотой 1 случай на 500–1000 родов. Нередко во время беременности и после родов манифестирует первая фаза аффективного психоза. У 15–17-летних беременных частота депрессий более чем в 2 раза превышает этот показатель для зрелых матерей (Rakel R.E., 1999).

Депрессия в период беременности чаще наблюдается у женщин с аффективными расстройствами в анамнезе, при наличии отягощенной наследственности. Отягощенное течение беременности усугубляет проявления тревоги, тревожных опасений за исход беременности, здоровье, жизнь ребенка и себя.

Выделяют следующие клинические варианты послеродовых депрессий:

- послеродовая депрессия как обычный феномен, встречающийся у 1/3 женщин вскоре после рождения ребенка. Это преходящее состояние, при котором обычно не требуется специальное лечение;

- легкое или умеренно выраженное депрессивное состояние, возникающее у 10% женщин в течение года, следующего за рождением ребенка;
- послеродовые психозы с атипичной картиной, при которых депрессивные и маниакальные симптомы присутствуют одновременно, в дальнейшем высок риск развития биполярного расстройства.

Психопатологическая структура послеродовых депрессий в целом соответствует клиническим проявлениям гипотимических состояний при других аффективных заболеваний. Феноменологически переживания представлены тревожными опасениями, связанными с жизнью желанного ребенка, преобладают явления апатии, психической анестезии, отчуждения эмоций (чувство неспособности испытывать любовь к ребенку, близким), иногда сопровождающиеся суицидальными мыслями.

Депрессии в период перименопаузы

Перименопауза — физиологический период в жизни женщины, характеризующийся нейрогормональной перестройкой, вследствие которой прекращаются менструальная и генеративная функции, приводящей к повышенной психологической и биологической уязвимости. Аффективные расстройства депрессивного спектра развиваются у 16–30% женщин в возрасте перименопаузы.

Климактерический синдром (КС) — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма (Балан В.Е., 1991, 1995; Кулаков В.И., 1996). КС является осложнением естественного течения климактерического периода и наблюдается у 30–60% женщин. Помимо соматовегетативных и эндокринных нарушений обязательными в структуре КС являются психопатологические проявления, в т.ч. и депрессивные.

По своим проявлениям они весьма разнообразны и неспецифичны, представлены преимущественно пограничными психическими и психосоматическими расстройствами. Наблюдаются аффективные сдвиги с характерной неустойчивостью эмоциональной сферы, выраженные колебания психической активности и работоспособности, влечений, сенестопатические нарушения. У женщин с климактерическим синдромом легко происходит смена настроения: по незначительному поводу может появляться тоска с потерей интереса к окружающему, чувством бессилия и опустошенности или тревога и беспокойство. Очень часто пониженное настроение сопровождается недовольством, придирчивостью, капризностью. Значительно реже возникают состояния повышенного настроения с элементами экзальтированности и сентиментальности.

В период перименопаузы зачастую происходят обострения и манифестации соматических и психических заболеваний и прежде всего аффективных расстройств различного генеза. На психопатологическом уровне выделяют дистимические нарушения в рамках психоэндокринного синдрома (климактерическая депрессия), психогенные депрессивные расстройства (невротическая и реактивная депрессии), а также «большую» (эндогенную) депрессию (МДП, инволюционную меланхолию).

Климактерическая депрессия сопровождается соматовегетативными расстройствами, характерные для КС, а ее выраженность зависит от тяжести и длительности патологического климактерия. Глубина депрессии соответствует уровню дистимии. Для больных климактерической депрессией характерно безрадостное настроение с плаксивостью, снижением интереса к окружающему и собственной личности, уменьшение активности, ощущение снижения интеллектуальной продуктивности, переживание возрастных изменений, утраты молодости, страх перед «надвигающейся старостью» с опасениями за свое здоровье и страх смерти. Для климактерической депрессии харак-

терны изменений влечений — гормонально обусловленное повышение либидо, наличие других, например, необычных пищевых предпочтений. Все эти особенности депрессии наряду с поведенческими нарушениями позволяют рассматривать ее как проявление психоэндокринного синдрома.

Психогенные депрессии возникают после значимой психотравмы и, в отличие от климактерической депрессии, не зависят от тяжести климактерических соматовегетативных проявлений. Клиническая картина характеризуется коротким периодом опеченения, нарушением сна, аппетита с последующим нарастанием чувства вины и раскаяния. После снижения остроты переживаний на первый план выступают соматоформные расстройства, которые усиливают имевшиеся прежде соматовегетативные проявления, свойственные климактерию. Больные переключаются в своих переживаниях с психогенной ситуации на свое здоровье, развивается ипохондрическая симптоматика.

Эндогенная депрессия характеризуется типичными для нее проявлениями: суточными колебаниями настроения, витальной тоской, снижением энергии и активности, пессимистической оценкой прошлого, настоящего и будущего, снижением самооценки и уверенности в себе (вплоть до развития идей самообвинения, самоуничтожения), деперсонализационными нарушениями сна, аппетита и потерей массы тела, уменьшением или исчезновением полового влечения. Хотя депрессия у большинства таких больных начинается на фоне климактерической дисфункции, она не зависит от выраженности климактерических симптомов.

Этиология и патогенез

Возникновение депрессии обусловлено совокупностью эндогенных (конституционально-генетических), ответственных за наследственное предрасположение к аффективным расстройствам и конституциональный склад, и экзогенных (сре-

довых) факторов. Этиология и патогенез депрессии до настоящего времени окончательно не установлены. Результаты многочисленных мультидисциплинарных исследований показали, что в основе эндогенных психических расстройств, по-видимому, лежат нарушения синаптической передачи. В настоящее время считается наиболее обоснованным, что патогенетические механизмы депрессии связаны прежде всего с функциональным дефицитом серотонинергической системы, дисрегуляцией норадренергической системы (Ашмарин И. П. и др., 1999; van Praag H. M., 1994; Ressler K. J., Nemeroff Ch. D., 2000), а также с нарушениями в дофаминергической, холинергической, глутаматергической и ГАМКергической системах. В последние годы появились данные об участии в патогенезе депрессий регуляторных пептидов, в первую очередь кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), синтезируемого клетками гипоталамуса. Другой нейропептидной системой, связанной с развитием депрессий, является система эндогенных опиоидных пептидов.

К числу факторов риска формирования депрессивных расстройств относятся психосоциальные стрессоры, соматические заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, а также нейроэндокринные сдвиги, обусловленные циклическими изменениями гормонального фона и возрастной динамикой. Исследование наследственной подверженности депрессии на молекулярно-генетическом уровне показало вероятность наследования депрессии в 30% случаев для мужчин и в 40% случаев для женщин.

Клинические признаки и симптомы

В типичных случаях депрессии клиническая картина определяется наличием патологического аффекта, выражающегося чувством тоски (витальная тоска — неопределенное ощущение непереносимого гнета в груди или эпигастрии

с чувством безнадежности, отчаяния, душевной болью), переживанием тревоги (неопределенное волнение, предчувствие опасности с ощущением внутреннего напряжения, неспособностью расслабиться). Депрессивный аффект сочетается с трудностью сосредоточения, концентрации внимания, замедленностью реакций, движений, инертности, утратой спонтанной активности и/или с тревожной ажитацией. Для депрессии характерны колебания настроения в течение дня (циркадный ритм). Содержание переживаний при депрессии включает идеи самоуничтожения или малоценности, идеи вины, греховности, ущерба, навязчивые размышления о собственной никчемности, порочности. Характерна негативная переоценка прошлого, настоящего, перспектив на будущее. Нередко наблюдаются ипохондрические идеи — представления об опасности и бесперспективности лечения реальной соматической болезни либо идеи мнимой болезни.

Зачастую в картине депрессии преобладает апатия в виде тягостного переживания дефицита побуждений с утратой жизненного тонуса, вялостью, безразличием ко всему окружающему. Состояние сопровождается чувством ослабления или исчезновения влечения к жизни, инстинкта самосохранения, с нарушением сна, аппетита, либидо, сочетается с утратой способности испытывать удовольствие, радоваться (ангедонией) или с дисфорией с мрачным недовольством, брюзжанием, ожесточенностью, сварливостью с претензиями к окружающим и демонстративным поведением.

Даже легкая депрессия может сопровождаться антивitalным строем мыслей с идеями бессмысленности существования, психологически не выводимым желанием умереть. Суицидальные мысли о желательности несчастного случая со смертельным исходом или содержащие намерение покончить с собой могут приобретать характер навязчивых представлений или непреодолимого влечения, упорного стремления к самоубийству.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом диагностики депрессии является клинический (психопатологический), осуществляемый с помощью целенаправленного расспроса. Клиническое интервью направлено на выявление психических расстройств с учетом времени их появления; личностных особенностей в преморбиде и во время болезни; особенностей реагирования на трудные жизненные ситуации; перенесенных соматических заболеваний, травм, употребление психоактивных веществ, их влияние на психическое состояние испытуемого; особенностей критических возрастных периодов, сбор терапевтического анамнеза.

Оценка психического состояния пациента происходит в процессе расспроса, сбора анамнеза и наблюдения во время беседы. Во время расспроса следует обращать внимание на особенности внешнего вида, мимики, движения, речи, манеры держаться во время обследования. Для депрессии характерны следующие внешние признаки: замедленная походка, однообразная поза, бедная мимика, подавленное, «страдальческое» выражение лица. При преобладании тревожного компонента характерны напряженность позы, ажитированность.

Наличие отягощенного аффективной патологией, суицидами семейного анамнеза, конституциональный склад личности аффективного или тревожного круга позволяют отнести пациента к группе риска по аффективной патологии.

Свойственные депрессии вегетативные проявления (тахикардия, мидриаз, упорная задержка стула, сухость во рту) нередко маскируют жалобы аффективного характера. При преобладании в клинической картине депрессии соматических жалоб и в отсутствие явных признаков гипотимии принято говорить о ларвированной, скрытой депрессии, протекающей под маской вегетативных, соматизированных, алгических и эндокринных расстройств (вегетативно-сосу-

дистая дистония, головокружение, синдром гипервентиляции, раздраженного кишечника, кардионевроз, нейродермит, кожный зуд, анорексия/булимия, импотенция, нарушения менструального цикла и т.д.).

Каких-либо достоверных инструментальных методик для диагностики депрессии, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью, в настоящее время не существует. Вспомогательную роль могут играть стандартизированные психометрические шкалы, например:

- шкала Цунга — опросник, заполняемый самим пациентом; эффективен для применения в общемедицинской практике;
- шкала депрессии Бека — система оценки состояния здоровья пациента, позволяющая выявлять депрессивные расстройства на основании структурированного психиатрического опроса;
- шкала Гамильтона для оценки депрессий (HDRS), госпитальная шкала депрессий (HADS) — полуструктурированная шкала оценки; заполняется врачом, используется для оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии (наиболее распространенный и доступный инструмент для работы с депрессивными пациентами).

Шкалы применяются для объективизации и определения степени тяжести состояния в научных исследованиях.

Дифференциальный диагноз

Оценивая аффективные нарушения у пациентов необходимо проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями и состояниями в рамках различных диагностических блоков (МКБ-10):

Расстройства настроения (аффективные расстройства):

- депрессивный эпизод;
- депрессивный эпизод легкой степени;
- депрессивный эпизод умеренной степени тяжести;
- депрессивный эпизод тяжелой степени;

- рекуррентное депрессивное расстройство;
- циклотимия;
- дистимия.

Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства:

- фобические тревожные расстройства;
- паническое расстройство;
- смешанное тревожное и депрессивное расстройство;
- соматоформные расстройства;
- ипохондрическое расстройство;
- расстройство адаптации в виде депрессивной реакции, смешанной тревожной и депрессивной реакции и др.;
- неврастения.

Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте:

- истерическое расстройство личности;
- зависимое расстройство личности;
- тревожное расстройство личности.

Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами:

- психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом;
- психологические и поведенческие факторы, связанные с нарушениями или болезнями, классифицированными в других рубриках.

Клинические рекомендации

Основными задачами терапевтического процесса после установления диагноза является купирование соматической и психопатологической симптоматики, повышение адаптационных возможностей, восстановление работоспособности, социального функционирования пациентов.

Ведущее место в лечении депрессий принадлежит психофармакотерапии с преимущественным использованием антидепрессантов (тимоаналептиков). При этом наряду с медикаментами следует использовать физио-, фито- и психотерапию с элементами психокоррекции, а также другие социореабилитационные воздействия, включая психообразова-

тельную работу с активным вовлечением больного и его семьи в лечебный процесс, что существенно повышает комплаенс (Мосолов С.Н., 2002).

В современной терапии депрессий предпочтительно назначение препаратов с наименьшей выраженностью побочных эффектов, с однократным суточным употреблением. Выбор препаратов осуществляется с учетом особенностей терапевтического действия:

- сбалансированное действие милнаципрана; миртазапина;
- активирующее действие пароксетина, флуоксетина, в меньшей степени сертралина, флувоксамина, циталопрама;
- наличие наряду с антидепрессивными и анксиолитических вегетостабилизирующих свойств у миансерина;
- седативные свойства у миансерина и тразодона.

Психотерапевтическая коррекция проводится с целью разъяснения пациенту сути его состояния, биологической обусловленности заболевания, возможности его медикаментозной коррекции благодаря использованию высокоэффективных и безопасных психотропных препаратов. Необходимо создание мотивации, направленной на длительную терапию депрессивного расстройства в связи с постепенным развитием эффекта препаратов, а также с учетом поддерживающего и профилактического лечения.

Депрессивные расстройства у небеременных женщин

При назначении антидепрессивной терапии прежде всего оцениваются клинические особенности депрессивного расстройства, а также наличие и выраженность соматовегетативных нарушений. При лечении аффективных нарушений у женщин, связанных с репродуктивным циклом вне беременности, целесообразно использовать препараты, обладающие вегетотропной активностью. При подборе терапии необходимо учитывать сопутствующую соматическую патологию, переносимость препара-

тов, побочное действие, лекарственное взаимодействие с другими принимаемыми средствами. При наличии тревоги в структуре аффективной патологии подбор антидепрессанта осуществляется с учетом анксиолитического компонента действия. Учитывая тот факт, что многие женщины лечатся амбулаторно и стремятся к сохранению работоспособности и социального статуса, необходимо назначать препарат, не снижающий когнитивные функции, не обладающий седативным эффектом, удобный в дозировании.

Если состояние пациентки отвечает критериям депрессии в соответствии с МКБ-10, отсутствуют противопоказания и ограничения, стандартная терапия антидепрессантами может проводиться в амбулаторных условиях. Исключения составляют тяжелые, осложненные формы депрессий с психотическими включениями. При легкой депрессии предпочтительны препараты современных поколений с оптимальным соотношением риск–польза.

Терапию начинают с минимальных доз ЛС, подбирая дозу постепенно (увеличение дозировок при применении классических антидепрессантов должен быть максимально быстрым для достижения индивидуальной терапевтически эффективной дозы).

Монотерапия выбранным антидепрессантом продолжается не менее 4 недель.

Во всех случаях фармакотерапии необходимо подробно объяснить пациентке правила применения психотропных препаратов: кратность и время приема, регулярность, необходимость соблюдения осторожности или отказа от деятельности, требующей повышенной реакции, отказ от употребления спиртного. Пациентке разъясняются особенности фармакологического действия конкретного антидепрессанта, вероятность наступления терапевтического эффекта не ранее чем через 1–2 недели с начала лечения, предупреждают ее о возможных побочных эффектах. При назначении препаратов необходимо учитывать суицидальный риск.

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина являются препаратами первого ряда в амбулаторном лечении легких депрессий.

Рекомендуемые суточные дозы (Смулевич А.Б., 2006; Краснов В.Н., 2008):

- атипичный антидепрессант: **тразодон** 50–300 мг;
- НССА: **миртазапин** 15–30 мг;
- ОИМАО-А: **пирлиндол** 100–150 мг;
- СБОЗН: **миансерин** 30–60 мг;
- СИОЗС: **пароксетин** 20 мг, или **сертралин** 50–100 мг, или **флувоксамин** 50–100 мг, или **флуоксетин** 20 мг, или **циталопрам** 20 мг, или **эсциталопрам** 5–20 мг;
- СИОЗСиН: **венлафаксин** 75–112,5 мг, или **дулоксетин** 30–120 мг, или **милнаципран** 100–150 мг.

Выбор терапевтической тактики определяется типом преобладающего аффекта (Kielholz P., 1969; Вертоградова О.П. с соавт., 1982; Marcelli D., 1995), психопатологическими особенностями клинической картины, нозологической принадлежностью и индивидуальными особенностями реакции больного на препараты.

При преобладании тревоги и ажитации показано назначение антидепрессантов с седативным эффектом:

Миансерин внутрь, не разжевывая и запивая водой. Суточная доза может быть или разделена на несколько приемов или, что предпочтительнее, приниматься один раз на ночь (учитывая положительное влияние на сон). Лечение следует начинать с 30 мг/сут и изменять дозу в зависимости от индивидуальной реакции на препарат. Диапазон эффективных доз варьирует в пределах 30–90 мг/сут и, как правило, эффективная доза составляет 60 мг/сут или

Пирлиндол внутрь после еды, начиная с 50–75 мг/сут, постепенно повышая дозу на 25–50 мг/сут до получения желаемого антидепрессивного эффекта, оптимальная доза амбулаторных условиях 100–150 мг/сут в 3–4 приема в течение дня и перед сном, поддерживающая доза 25–75 мг/сут или

Тразодон внутрь, во время или сразу после еды, в 2–3 приема (2/3 суточной дозы — перед сном) с 50 мг/сут, увеличивая дозу по 50 мг/сут каждые 3–4 сут до достижения терапевтического эффекта.

Максимальная суточная доза в амбулаторных условиях — 300 мг.

Поддерживающая доза при легких формах депрессии — 150 мг/сут, при умеренных и тяжелых — 300 мг/сут.

При преобладании динамической симптоматики применяют антидепрессанты стимулирующего действия:

Пароксетин внутрь, 5–10 мг/сут (начальная доза), 1 раз/сут, увеличение дозы постепенно на 5 мг с интервалом в 1 нед до 20 мг/сут (в амбулаторной практике). Длительно. Эффективность терапии оценивается через 6–8 нед или

Сертралин внутрь, 25–50 мг (начальная доза), 1 р/сут утром или вечером, независимо от приема пищи. При отсутствии эффекта возможно постепенное увеличение дозы до 100 мг/сут (на 50 мг/нед). При проведении длительной поддерживающей терапии назначают в минимальной эффективной дозе, которую в последующем меняют в зависимости от эффекта или

Флувоксамин внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Начальная доза 50 мг/сут однократно (вечером), при хорошей переносимости дозу увеличивают до 100 мг/сут или

Флуоксетин внутрь, во время еды, в 1–2 приема (преимущественно в первой половине дня). Начальная доза — 10 мг/сут, поддерживающая доза — 20 мг/сут. Курс лечения — 3–4 нед или

Циталопрам внутрь, 1 р/сут, в любое время, вне зависимости от приема пищи. Начальная доза — 10 мг/сут, оптимальная в амбулаторных условиях — 20 мг/сут или

Эсциталопрам 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи, 5 мг/сут (начальная доза). При депрессивных эпизодах препарат обычно назначают в дозе 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной — 20 мг/сут. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2–4 нед после начала лечения. После исчезновения симптомов депрессии, как минимум, еще в течение 6 мес необходимо продолжать терапию для закрепления полученного эффекта.

По мере редукции динамической симптоматики возможна актуализация тревоги, требующая дополнительного назначения анксиолитиков:

Алпразолам внутрь, начиная с 0,25–0,5 мг/сут, при необходимости повышения дозы ее следует увеличивать постепенно, вначале в вечерний, а затем в дневной прием, при прекращении терапии дозу следует снижать постепенно, не более чем на 0,5 мг через каждые 3–е сут, у некоторых пациентов может потребоваться еще более медленная отмена ЛС (режим дозирования устанавливается индивидуально и может изменяться в процессе лечения в зависимости от достигнутого клинического эффекта и переносимости ЛС, рекомендуется использование минимальных эффективных доз) или

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин внутрь 0,25–0,5 мг 2–3 р/сут (в амбулаторных условиях) или

Диазепам внутрь 5–10 мг 2–3 р/сут, или 2,5 мг 1–2 р/сут (или 5 мг вечером) (работающим пациентам) или 2,5 мг 3 р/сут (при тревожных состояниях) (режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от состояния пациента, клинической картины заболевания и чувствительности к ЛС).

При сосуществовании тревоги и заторможенности показано назначение антидепрессантов сбалансированного дейст-

вия или антидепрессантов в сочетании с транквилизаторами:

Венлафаксин табл., капсулы, внутрь, рекомендуется принимать во время еды, проглатывать целиком, запивая жидкостью, 37,5 мг 2 р/сут (начальная доза). Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительно улучшения, суточную дозу можно повысить до 56,25 мг 2 р/сут. Отмену препарата следует проводить постепенно. При продолжительности терапии более 6 недель снижение дозы вплоть до отмены следует проводить за период не менее 2 недель **или**

Дулоксетин капсулы, внутрь, независимо от приема пищи, проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая, 60 мг 1 р/сут (начальная доза). При необходимости возможно увеличение дозы до максимальной дозы до 60 мг 2 р/сут. Систематическая оценка приема препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась. Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями, т.к. это может повредить кишечнорастворимую оболочку таблеток **или**

Милнаципран внутрь 50 мг 2/сут в первой половине дня, предпочтительно во время еды. В зависимости от выраженности симптоматики доза может быть увеличена до 150 мг. Длительность терапии устанавливают индивидуально **или**

Миртазапин внутрь, 15–30 мг/сут в зависимости от степени наблюдаемых терапевтических и побочных эффектов, перед сном. Коррекция дозы возможна после 1–2 нед наблюдения. Общая длительность лечения — до 6 мес. Препарат следует отменять постепенно.

Терапию начинают с минимальных доз ЛС, подбирая дозу постепенно (увеличение дозировки при применении классических антидепрессантов должен быть максимально быстрым для достижения индивидуальной терапевтически эффективной дозы).

Длительность терапии депрессивного эпизода должна составлять не менее 4–6

недель с еженедельной оценкой динамики симптомов и переносимости лечения. При эффективности в отношении депрессивной симптоматики показано постепенное снижение дозы антидепрессанта до поддерживающей (в среднем в 2 раза ниже купирующей). При усилении депрессивной симптоматики в период купирующей терапии необходимо повышение доз антидепрессанта до максимальной терапевтической (с учетом переносимости). При выявлении в процессе терапии определенных устойчивых проявлений депрессии, назначают антидепрессанты другой химической структуры.

Выбор антидепрессанта также определяется:

- соматическим состоянием пациентки с учетом индивидуальных противопоказаний к назначению определенных ЛС;
- сопутствующей фармакотерапией, назначенной в связи с хроническими соматическими заболеваниями, и возможными нежелательными взаимодействиями ЛС.

Для достижения эффективности лечения необходимо подробно объяснить пациентке:

- условия приема препарата (режим, длительность, связь с приемом пищи и т.д.);
- вероятность или отсутствие вероятности формирования зависимости;
- особенности фармакологического действия конкретного антидепрессанта;
- вероятность наступления терапевтического эффекта не ранее чем через 1–2 недели с начала лечения;
- возможные побочные эффекты;
- необходимость регулярных консультаций врача;
- последствия самостоятельной отмены.

Депрессивные расстройства в период беременности и лактации

Психотропные средства беременным назначают при крайней необходимости по строгим клиническим показаниям: при выраженных аффективных проявлениях с тревогой, агитацией, рас-

стройствами сна и аппетита, усугубляющих соматическое состояние беременных и рожениц, при суицидальных мыслях и тенденциях.

Постоянный прием препаратов беременной может привести к лекарственной зависимости плода, к синдрому отмены у новорожденного.

При решении вопроса об использовании антидепрессантов в период беременности необходимо учитывать риск тератогенного воздействия, вероятность формирования токсических состояний у новорожденного и послеродовых психозов. Препаратами выбора при необходимости назначения антидепрессантов беременным являются психотропные средства класса тератогенности А (тератогенность у животных отсутствует, нет исследований риска тератогенности у людей либо тератогенность у животных установлена, но отсутствует у людей) (Psychotropic Drug Directory, 1997):

■ СИОЗС — **пароксетин, сертралин, флуоксетин.**

В период лактации при необходимости приема матерью антидепрессантов целесообразно вскармливание ребенка донорским молоком или искусственными смесями. Низкий риск развития токсических эффектов у детей при вскармливании грудным молоком матери, принимающей антидепрессанты, при использовании **миансерина, тразодона**, большинства трициклических антидепрессантов (Psychotropic Drug Directory, 1997).

Оценка эффективности лечения

При повторном осмотре больного обращают внимание на эффект от проводимого лечения. При положительном результате (выраженном улучшении или ремиссии) целесообразно продолжение терапии в снижающихся дозах в течение 2 недель. При отчетливом, но неполном улучшении состояния терапию продолжают до 2 месяцев.

В отсутствие очевидного положительного эффекта первого курса терапии (снижение через 4 недели терапии выра-

женности депрессии менее чем на 50% от исходного уровня по шкале Гамильтона) возможны различные варианты продолжения лечения депрессии:

- замена ЛС антидепрессантом из другой фармакологической группы; потенцирование действия антидепрессантов солями лития; гормонами, стимуляторами, ноотропами;
- проведение электросудорожной терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При применении антидепрессантов возможно появление побочных эффектов:

- головокружение;
- бессонница;
- сонливость;
- головная боль;
- гиперпролактинемия;
- нарушения двигательной активности;
- нарушения сердечного ритма.

В связи с холинолитическим действием возможны:

- сухость во рту;
- нарушение аккомодации;
- задержка мочеиспускания;
- кожные аллергические реакции;
- эозинофилия;
- временный лейкоцитоз;

При передозировке этих ЛС могут отмечаться:

- бессонница
- возбуждение.

У пациентов с глаукомой лечение трициклическими антидепрессантами должно проводиться под регулярным контролем офтальмолога.

К побочным эффектам применения ЛС, влияющих на обмен серотонина и норадреналина, относят головную боль, нервозность, нарушения сна, усиление тревоги, головокружение, повышенную утомляемость, уменьшение либидо, ослабление или исчезновение оргазма, чувство жара, тошноту, понос, сухость во рту, рвоту, снижение аппетита, дисфония, фарингит. Редко возникают аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, гипонатриемия.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение ЛС этой группы противопоказано при аллергических реакциях, острых заболеваниях печени, почек, кровеносных органов (возможность лейкопении и агранулоцитоза), сахарном диабете, декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности, нарушениях проводимости сердца, выраженном атеросклерозе, активной фазе туберкулеза легких, инфекционных заболеваниях, расстройствах мозгового кровообращения, аденоме предстательной железы, атонии мочевого пузыря, декомпенсированной закрытоугольной глаукоме.

Применение трициклических антидепрессантов предполагает стационарные условия лечения, в амбулаторной практике эти ЛС назначают в исключительных случаях, если тому не препятствуют побочные эффекты их применения.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не следует применять в сочетании с ингибиторами МАО или в течение 14 дней после прекращения их приема.

Тразодон противопоказан при наличии в анамнезе приапизма.

Прогноз

В большинстве случаев при адекватной и начатой в ранние сроки терапии прогноз благоприятный.

Литература

1. Вертоградова О.П. Депрессии в общемедицинской практике (ранняя диагностика, профилактика, лечение). — М.: Изд-во ВНИИ ОиСП им. В.П. Сербского, 1987: 41–45.
2. Вихляева Е.М. Климактерический синдром: Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2000: 603–650.

3. Каменецкая Г.Я., Юренева С.В. Депрессивные расстройства в перименопаузе // *Лечащий врач*. 2007; 5: 4.
4. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. и др. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / Под ред. В.Н. Краснова. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 136 с.
5. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. — М.: Восток, 1996. — 217 с.
6. Протокол ведения больных «Депрессии», разработан под руководством Р.А. Хальфина, Т.Б. Дмитриевой, А.С. Тиганова. — М.: Стандартинформ, 2008. — 200 с.
7. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. — М., 2001. — 685 с.
8. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2007. — 256 с.
9. Тювина Н.А. Особенности клиники, дифдиагностики и лечения психических нарушений у женщин в период климактерия // *Основные направления научных исследований психиатрической клинки им. С.С. Корсакова*. — М., 2000: 55–62.
10. Altshuler L.L., Cohen L., Szuba M.P. et al. *Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines* // *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153: 592–606.
11. Altshuler L.L., Szuba M.P. *Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management* // *Neurologic Clin. North. Am.* 1994; 12: 613–635.
12. Butterweck V. *Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known?* // *CNS Drugs*. 2003; 17 (8): 539–562.
13. Conolly M. *Premenstrual syndrome an update on definitions, diagnosis and management* // *Обзор современной психиатрии*. 2002; 1 (13): 67–74.
14. DiMarcio A., Weissman M.M., Prusoff B.A., et al. *Differential symptom by drugs and psychotherapy in acute depression* // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1979; 36: 1450–1456.

15. Isenberg K.E. Excretion of fluoxetine in human breast milk // *J. Clin. Psychiatry*. 1990; 51: 169.
16. Kelly R.H., Zatzick D.F., Ander T.F. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for obstetrics // *Am. J. Psychiatr.* 2001; 158: 213–219.
17. Kim H.L., Streltzer J., Goebert D. St John's wort for depression: a metaanalysis of well-defined clinical trials // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999; 187 (9):532–538.
18. Kokkevi A., Stefanis C. Drug abuse and psychiatry comorbidity // *Compr Psychiatry*. 1995; 36: 329–337.
19. Linde K., Ramirez G., Mulrow C.D. et al. St John's wort for depression — an overview and meta-analysis of randomised clinical trials // *BMJ*. 1996; 313 (7052): 253–258.
20. Nulman I., Rovet J., Stewart D.E. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs // *New Engl. J. Med.* 1997; 336: 258–262.
21. Ressler K.J., Nemeroff Ch.D. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression and Anxiety*. 2000; 12: 2–19.
22. Sherwin B.B. Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women // *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 20–26.
23. Spitzer R.L., Williams J.B.W., Kroenke K. et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study // *JAMA*. 1994; 272: 1749–1756.
24. Stefanis C., Hippus H. (Eds.) *Reshearch in Addiction: An Update*. — Goettingen: Hagrefe and Huber 1994.
25. Stowe Z.N., Owens M.J. et al. Sertraline and desdethylsertraline in human breast milk // *J. Clin. psychiatry* 1997; 154: 1255–1260.
26. Tellenbach H. *Melancholic*. — Berlin: Springer, 1976.
27. Volz H.P., Murck H., Kasper S. et al. St. John'swort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial // *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 164: 294–300.
28. Watts C.A.H. *Depressive disorder in the Community*. — Bristol: John Wrigt and Sons, 1966.
29. Wisner K.L., Perl J.M. Nortriptyline treatment of breast-feeding women // *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153: 295.
30. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and metaanalysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 16 (5): 239–252.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Современные методы контрацепции

акusher-lib.ru

Современные методы контрацепции

Указатель описаний ЛС

Гормональная контрацепция

Комбинированные пероральные

контрацептивы

Чистые прогестагены

Гормональные рилизинг-системы

Инъекционная контрацепция

Экстренная контрацепция

Внутриматочная контрацепция

Спермициды

К методам гормональной контрацепции относят комбинированные (эстроген-гестагенные) пероральные контрацептивы, чистые прогестагены, инъекционные (пролонгированные) контрацептивы и гормональные рилизинг-системы.

Первый комбинированный эстроген-гестагенный препарат «Эновид» стал широко применяться в качестве средства для контрацепции с начала 1960-х гг. Однако уже в конце 1960-х гг. были выявлены серьезные побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, которые главным образом были связаны с эстрогенным компонентом. В дальнейшем эволюция КОК шла в двух направлениях: уменьшение дозы эстрогенов и повышение селективности прогестагенов. Это принесло свои плоды: сегодня КОК являются наиболее популярным методом гормональной контрацепции.

Оральные гормональные контрацептивы, содержащие чистые прогестагены («мини-пили»), появились лишь в 1973 г.

Первые инъекционные контрацептивы были разработаны и начали использоваться уже в конце 1950-х гг. Они представляли собой пролонгированные формы различных прогестагенов. Хотя в настоящее время они сохраняют свою актуальность, разработаны и комбинированные инъекционные контрацептивы.

В качестве **экстренной (посткоитальной) контрацепции** в настоящее время используются гормональные ЛС в высоких дозах либо посткоитальное введение внутриматочного контрацептива.

Внутриматочные средства контрацепции получили широкое распространение в конце 1950-х — начале 1960-х гг. Существует 3 поколения ВМС: к I поколению относятся инертные ВМС, к II поколению — медьсодержащие ВМС, к III поколению — гормоносодержащие ВМС. К настоящему времени разработано свыше 50 разновидностей ВМС, которые отличаются друг от друга по жесткости, форме и размерам.

Спермициды относятся к химическим методам контрацепции. Наилучшая контрацептивная эффективность достигается при их сочетании с механическими (барьерными) средствами контрацепции.

Комбинированные пероральные контрацептивы

Указатель описаний ЛС

КПК

Этинилэстрадиол/гестоден

Этинилэстрадиол/дезогестрел

Этинилэстрадиол/левоноргестрел

Этинилэстрадиол/норгестимат

КПК, обладающие антиандрогенными свойствами

Этинилэстрадиол/диеногест

■ Жанин

Этинилэстрадиол/гломрадионоацетат

■ Белара 534

Этинилэстрадиол/ципротерон

Этинилэстрадиол/дезогестрел

КПК с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием

Этинилэстрадиол/броспиренон

Комбинированные пероральные контрацептивы (КПК) относятся к наиболее распространенным методам регуляции рождаемости и содержат в своем составе эстрогенный и гестагенный компоненты.

По количеству эстрогенного компонента в составе таблетки они подразделяются на **высокодозированные, низкодозированные** и **микродозированные**. К высокодозированным относятся ЛС, содержащие 50 мкг, к низкодозированным — 30–35 мкг, к микродозированным — 20 мкг этинилэстрадиола.

КПК также подразделяются на 2 основных типа: **монофазные** и **многофазные**.

Монофазные КПК — контрацептивы с постоянной на протяжении приема ежедневной дозой эстрогена и гестагена.

Многофазные КПК — двух- и трехфазные ЛС с переменной дозой эстрогена и гестагена, имитирующие колебания содержания естественных яичниковых гормонов, в течение нормального менструального цикла.

Механизм действия

Контрацептивное действие КПК осуществляется на различных уровнях системы гипоталамус–гипофиз–яичники–матка–маточные трубы. Этот механизм включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом релизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции и временной стерильности. Доказано непосредственное тормозящее действие КПК на функцию яичников. Яичники в случае применения КПК уменьшаются в размерах, содержат много атрезированных фолликулов; секреция эстрогенов яичниками снижается почти в 2 раза. Эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе цикла и преждевременной секреторной трансформации, иногда наблюдаются атрофические изменения, которые оказывают антиимплантационный эффект. Под влиянием КПК также замедляются перистальтика маточных труб и прохождение по ним яйцеклетки. КПК способствуют изменению биохимического состава цервикальной слизи: делают ее вязкой, что значительно ухудшает пенетрацию сперматозоидов. Таким образом, КПК при правильном применении обеспечивают практически 100% контрацептивную эффективность.

В настоящее время наиболее объективным показателем контрацептивной эффективности является **индекс Перля**, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года применения ЛС. При использовании КПК индекс Перля колеблется от 0,05 до 0,04.

Фармакокинетика

После приема внутрь все компоненты КПК быстро и почти полностью всасываются в ЖКТ. Биодоступность левоноргестрела и гестодена составляет практически 100%, дезогестрела — 62–81%. После приема однократной дозы КПК C_{\max} гестагенного компонента средства в крови достигается в среднем через 1,5 ч, а C_{\max} этинилэстрадиола — через 1–2 ч и составляет 80 нг/мл.

Гестагенный компонент КПК связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды.

Этинилэстрадиол быстро и полно всасывается в верхних отделах тонкой кишки; 40% этинилэстрадиола при первичном прохождении через печень подвергается быстрому метаболизму и конъюгации. Этинилэстрадиол в виде сульфатов и глюкуроноидов с желчью вновь поступает в просвет кишечника. Под воздействием нормальной микрофлоры кишечника происходит отщепление глюкуроновых и сульфатных групп, высвобождение свободного этинилэстрадиола и повторное его всасывание (энтерогепатическая циркуляция). Этинилэстрадиол характеризуется высоким сродством к белкам крови — специфическим глобулинам, связывающим половые гормоны, и в небольшом количестве связывается с альбумином (свободная, биологически активная фракция составляет 2–5%), максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1 ч). Этинилэстрадиол распределяется по органам и тканям, накапливаясь в жировой ткани. Период его полувыведения составляет в среднем 24 ч; 40% ЛС элиминируется почками в виде метаболитов, 60% — печени.

Место в клинической практике

КПК используют для предупреждения нежелательной беременности.

Монофазные КПК с низким содержанием гормонов, содержащие прогестагены III поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат), и многофазные КПК являются оптимальным методом контрацепции у подростков и молодых нерожавших женщин.

Монофазные КПК:

Этинилэстрадиол/хлормадинона ацетат внутрь 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го по 21-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/норгестимат внутрь 35 мкг/250 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/75 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 30 мкг/150 мкг 1 р/сут, 21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон внутрь 20 мкг/3 мг 1 р/сут, 28 сут, (без перерыва).

Многофазные КПК:

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по 6-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 40 мкг/75 мкг 1 р/сут с 7-го по 11-й день м.ц.

+

Этинилэстрадиол/левоноргестрел внутрь 30 мкг/125 мкг 1 р/сут с 12-го по 21-й день м.ц.

±

Плацебо внутрь 1 табл. 1 р/сут с 22-го по 28-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/гестоден внутрь 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го по 6-й день м.ц.

+

+ **Этинилэстрадиол/гестоден** *внутри*
40 мкг/70 мкг 1 р/сут с 7-го по
11-й день м.ц.

+ **Этинилэстрадиол/гестоден** *внутри*
50 мкг/100 мкг 1 р/сут с 12-го по
21-й день м.ц., затем перерыв 7 сут
или

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 30 мкг/50 мкг 1 р/сут с 1-го
по 6-й день м.ц.

+ **Этинилэстрадиол/дезогестрел**
внутри 30 мкг/100 мкг 1 р/сут с 7-
го по 12-й день м.ц.

+ **Этинилэстрадиол/дезогестрел**
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут
с 13-го по 21-й день м.ц., затем пере-
рыв 7 сут.

У женщин с признаками гиперандрогении (гирсутизм, акне, жирная себорея) предпочтительно использование КПК, в состав которых входят прогестагены, обладающие антиандрогенными свойствами:

Этинилэстрадиол/диеногест
внутри 30 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го
по 21-й день м.ц. **или**

**Этинилэстрадиол/хлормадинаона
ацетат** *внутри* 30 мкг/2 мг 1 р/сут
с 1-го по 21-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 30 мкг/150 мкг 1 р/сут,
21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/дезогестрел
внутри 20 мкг/150 мкг 1 р/сут,
21 сут, затем перерыв 7 сут **или**

Этинилэстрадиол/ципротерон
внутри 35 мкг/2 мг 1 р/сут с 1-го
по 21-й день м.ц. **или**

Этинилэстрадиол/дрозпиренон
внутри 30 мкг/3мг 1 р/сут, 21 сут,
затем перерыв 7 сут.

Наряду с контрацептивным действием КПК оказывают целый ряд лечебных эффектов и применяются при различных гинекологических заболеваниях.

КПК эффективны при нарушениях менструального цикла (дисфункциональных маточных кровотечениях, дисмено-

рее), предменструальном синдроме, эндометриозе. В случае применения этих ЛС снижается риск развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, функциональных кист яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности. КПК эффективны при некоторых формах эндокринного бесплодия.

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к применению КПК (ВОЗ, 2004, категория IV) являются:

- тромбофлебит, тромбозмболические заболевания, цереброваскулярные инсульты, инфаркт миокарда (в анамнезе);
- артериальная гипертония (АД сист. > 160 мм рт. ст. и АД диаст. > 100 мм рт. ст.);
- наличие множественных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- хирургические операции с длительной иммобилизацией;
- тромбогенные мутации (фактор V Лейдена, недостаточность протеина S и др.);
- заболевания клапанов сердца с осложнениями;
- мигрень с неврологической симптоматикой;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, или в сочетании с другими сосудистыми заболеваниями, или длительностью более 20 лет;
- рак молочной железы в настоящее время;
- кормление грудью до 6 недель после родов
- острое заболевание печени (гепатит), цирроз печени в стадии декомпенсации;
- опухоли печени, в т.ч. в анамнезе;
- маточные кровотечения неясной этиологии;
- беременность;
- курение (более 15 сигарет в день) в возрасте старше 35 лет;

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов КПК.

Особые указания и предостережения

Активные вещества КПК могут выделяться с грудным молоком, и их прием вызывает уменьшение его количества, поэтому применение КПК противопоказано во время лактации.

Применение КПК во время беременности противопоказано, однако при случайном приеме КПК в ранние сроки беременности тератогенного действия на плод не выявлено.

За 6 недель до предполагаемого оперативного вмешательства или при необходимости соблюдения строгого постельного режима рекомендуется прекратить прием КПК.

Побочные эффекты

Побочные эффекты КПК в основном оказывают на ЖКТ (тошнота, крайне редко

рвота) и органы репродуктивной системы (межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание и болезненность молочных желез). На фоне приема КПК могут беспокоить головные боли, отеки и увеличение массы тела вследствие задержки жидкости в организме, хлোазма, узловатая эритема, кожная сыпь, может возникнуть непереносимость контактных линз.

Побочные эффекты, обуславливающие необходимость в немедленном обращении к врачу или прекращении приема КПК:

- мигрень, сильные головные боли, внезапное изменение слуха, зрения, речи;
- острые боли, чувство сдавления или тяжести в грудной клетке, внезапная одышка;
- боли в ногах, отек рук и ног;
- желтуха;
- кожный зуд;
- увеличение числа эпилептических приступов;
- значительное повышение АД;
- тяжелые депрессии;
- сильные боли в верхней части живота или увеличение живота.



«Белара®» — низкодозированный гормональный контрацептив с антиандрогенным эффектом

В настоящее время женщины предъявляют повышенные требования к современным средствам контрацепции. Подбор метода и средства контрацепции часто осуществляется с учетом дополнительных положительных эффектов, которые оказывает тот или иной контрацептив, потому что только защита от нежелательной беременности уже не устраивает женщин [3].

Так, многие девушки и молодые женщины сегодня предъявляют жалобы на признаки андрогенизации (себорею, акне, гирсутизм, ломкость волос и т.д.). Хотя эти андрогензависимые изменения кожи и волос носят скорее косметический характер, они нередко приводят к серьезным эмоциональным и психологическим проблемам. Очевидно, что при отсутствии противопоказаний, женщинам, живущим половой жизнью и имеющим подобные проблемы, целесообразно рекомендовать гормональные контрацептивы с антиандрогенными свойствами [1–4].

В значительной степени такими качествами обладают препараты, в состав которых входят производные природного прогестерона — ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат. Они не только подавляют продукцию андрогенов, но и оказывают выраженное локальное антиандрогенное действие.

Цель их назначения при гиперандрогении (ГА), как правило, яичникового генеза, — торможение секреции гонадотропинов и овуляции, подавление выработки эндогенных яичниковых гормонов в целом и андрогенов в частности. Предпочтение в этих случаях следует отдавать низкодозированным ОК.

Однако следует подчеркнуть, что при назначении оральных контрацептивов (ОК) могут наблюдаться как интенсифи-

кация, так и регресс признаков ГА, что зависит от качества гестагенного компонента и баланса между экзогенно вводимыми и эндогенными андрогенами.

Немалый интерес, в этой связи, представляет комбинированный ОК «Белара®», содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (ХМА) [1, 2].

Клинические эффекты препарата «Белара®»

Препарат «Белара®» обладает высокой контрацептивной надежностью: индекс Перля, согласно данным последних исследований, составляет 0,04 [6]. Применение препарата способствует стабилизации цикла, уменьшению объема и продолжительности кровянистых выделений.

До 95% женщин отмечают позитивный эффект препарата «Белара®» при дисменорее. Практически не отмечено изменения либидо. В целом подавляющее большинство женщин (до 86%) принимающих препарат, оценивают его переносимость как хорошую или очень хорошую [1; 6].

При использовании препарата «Белара» отмечаются:

- отсутствие клинически значимого действия на углеводный обмен (полученные данные свидетельствуют об отсутствии нарушения толерантности к глюкозе, значимых изменений уровня инсулина в плазме крови и периферической резистентности к инсулину) [5];
- благоприятное действие на липидный обмен веществ [5];
- отсутствие воздействия на артериальное давление (АД), пульс и основные лабораторные показатели;

- отсутствие клинически значимого влияния на свертываемость крови (небольшое увеличение свертывающей активности уравновешивается увеличением противосвертывающей активности и активацией фибринолитической системы);
- крайне малая вероятность увеличения массы тела (при отсутствии негативного влияния на настроение и аппетит) [6].

Достоинства гестагенного компонента препарата «Белара»[®]

ХМА, входящий в состав препарата «Белара»[®] — производное природного прогестерона (17-а-ацетокси-6-хлор-6,7-дегидро-прогестерона). Он характеризуется свойствами присущими этой группе прогестагенов:

- выраженной прогестагенной активностью;
- высоким сродством к рецепторам прогестерона;
- способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия (трансформирующая доза — 2 мг/сут);
- отсутствие андрогенных эффектов.

В отличие от прогестерона, выраженный прогестагенный и антиэстрогенный эффекты ХМА не сопровождаются андрогенным действием. Напротив, доказано, что ХМА обладает антиандрогенными свойствами. Активность ХМА проявляется только при применении очень высоких доз препарата, которые не используются в клинической практике.

Активность ХМА

ХМА является антиандрогеном, который уменьшает кожные проявления андрогенизации [4]. ХМА конкурирует с андрогенами за связывание с рецепторами тестостерона клеток-мишеней, например, волосяного фолликула, тем самым, снижая себорею, акне, алопецию и гирсутизм [1]. Кроме того, эстрогенный компонент ОК — этинилэстрадиол вызывает повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в плазме крови вследствие активации их синтеза в печени, что приводит к снижению количества цир-

кулирующего свободного, биологически активного тестостерона. ХМА подавляет синтез андростендиона и дигидроэпиандростеронсульфата (ДГЭАС), что приводит к клинически значимому снижению их уровней. Существенно подавляется активность 5- α -редуктазы типа I, что снижает образование и доступность внутриклеточного дегидротестостерона (ДГТ), значительно более активного, чем тестостерон.

Антиандрогенные свойства ХМА реализуются через:

- конкурентное ингибирование андрогенных рецепторов;
- снижение количества андрогенных рецепторов;
- подавление надпочечниковой и яичниковой секреции андрогенов;
- блокирование 5- α -редуктазы.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что современный низкодозированный контрацептив «Белара»[®] является высокоэффективным средством, обладающим выраженным антиандрогенным действием, что позволяет использовать препарат Белара женщинам, которым необходимо больше чем просто контрацепция!

Использование препарата Белара дает женщинам дополнительные преимущества:

- 1) уменьшение жирности волос;
- 2) улучшение состояния кожи (уменьшение количества расширенных пор, уменьшение симптомов угревой болезни);
- 3) стабильную массу тела и отсутствие изменений аппетита;
- 4) коррекцию менструального цикла (уменьшение болевого синдрома во время менструации и надежный контроль менструального цикла).

За дополнительной информацией обращайтесь, пожалуйста, в компанию Берлин-Хели/Менарини.

Литература

1. Прилепская В.Н., Шулятьева Н.Н. Клинические аспекты применения ораль-

- ных контрацептивов с антиандрогенным эффектом. Гинекология. 2005; 2 (7): 112–4.
2. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н. Прилепской. 2006.
 3. Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. Hormonal Contraception: present and future. *Drug Tod* 2008; 44 (12): 905–23.
 4. Kercher M., Reuther T., Bayrhamma L., Schramm G. Effects of an Oral Contraceptive containing chlormadione and ethinylestradiol on acne pron skin of women of different age groups. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (11): 703–11.
 5. Winkler U., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadione acetate or 0,15 mg of desogestrel on lipid hormone and metabolic parameters. *Contraception* 2009; 79: 15–23.
 6. Zahradnik H., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadione acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) — an open-label, prospective, noncontrolled office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77: 337–43.

Чистые прогестагены

Указатель описаний ЛС

| | |
|----------------|-----------|
| Дезогестрел | |
| ■ Чарозетта | 638 |
| Левоноргестрел | |
| Линестренол | |
| Норэтистерон | |

Гестагенные пероральные контрацептивы, или «мини-пили», — один из видов гормональной контрацепции, созданной в связи с необходимостью исключить эстрогенный компонент, который обуславливает большинство метаболических нарушений, артериальную гипертонию и, что особенно важно, тромбоэмболические осложнения.

Все гестагены подразделяют на **натуральные** (прогестерон) и **синтетические**. Синтетические гестагены были названы прогестагенами, или прогестинами. Их подразделяют на производные прогестерона и производные тестостерона. Производные прогестерона в качестве гестагенных пероральных контрацептивов не применяют, т.к. при приеме внутрь прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в качестве контрацептива используются другие методы введения. Производные тестостерона используют наиболее часто. Их подразделяют на 2 группы: эстраны (содержащие этильную группу) и гонаны (содержащие метильную группу). К эстранам относятся: норэтистерон (норэтинодрон), норэтинодрел, линестренол, левоноргестрел. К гонадам относятся: дезогестрел, норгестимат, гестоден.

Механизм действия

Все прогестагены, поступая в кровь, связываются с рецепторами к прогестерону, тестостерону, эстрогену, минералокортикоидам и т.д., тем самым оказывают свое биологическое действие. Рецепторы к стероидам имеются во многих органах и тканях организма человека — в головном мозге, матке, яичниках, сосудистой стенке, клетках цервикального канала и др. Связывание прогестагенов с соответствующими рецепторами обуславливает их контрацептивное действие, возможное системное влияние, возникновение побочных действий и лечебный эффект.

Контрацептивное действие чистых прогестагенов включает:

- ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза (особенно лютеинизирующего гормона) и, как следствие, торможение овуляции;
- в отличие от традиционных мини-пили пероральный контрацептив, содержащий 75 мкг дезогестрела вызывает торможение овуляции в 99% случаев что обеспечивает его высокую контрацептивную эффективность, сравнимую с таковой у КПК;
- повышение вязкости цервикальной слизи. Прогестагены уменьшают объем крипт, сгущают

цервикальную слизь, снижают содержание сиаловой кислоты в слизи, снижают активность сперматозоидов, сужают цервикальный канал, препятствуя тем самым проникновению сперматозоидов и некоторых микроорганизмов в цервикальный канал, матку и трубы. Это объясняет как контрацептивный, так и лечебный эффект прогестагенов при воспалительных заболеваниях органов малого таза;

- снижение сократительной активности маточных труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости мышечной ткани;
- специфическое действие на эндометрий: подавление митотической активности эндометрия, преждевременная секреторная трансформация, а при длительном использовании в условиях ановуляции — гипотрофия эндометрия, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Действие на эндометрий обуславливает как контрацептивную эффективность, так и лечебный эффект и зависит от дозы прогестагена, его вида и средства к рецепторам прогестерона. Наиболее выраженным средством к рецепторам прогестерона обладает левоноргестрел;
- ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза (особенно лютеинизирующего гормона) и, как следствие, торможение овуляции. Гестагены блокируют овуляцию, если они применяются в больших дозах. Противозачаточное действие в таком случае обусловлено прежде всего подавлением овуляции, вследствие чего происходит изменение эндометрия, цервикальной слизи, что ведет к снижению фертильности. Микродозы гестагенов также обеспечивают контрацепцию у большинства женщин без подавления овуляции благодаря способности гестагенов повышать вязкость цервикальной слизи и тормозить секреторные изменения эндометрия. По данным разных авторов, ановуляция встречается только у 25–40% женщин. Этим объясняется и невысокий эффект малых доз прогестагенов.

Фармакокинетика

Производные прогестерона при приеме внутрь не оказывают контрацептивное действие. Прогестерон нейтрализуется в желудке, поэтому для его применения в качестве контрацептива используют другие методы введения. Прогестагены связываются в крови с белками (20% — с кортикоидсвязывающим глобулином, остальная часть — с альбумином) и быстро выводится из организма.

Норэтинодрон (норэтистерон) и левоноргестрел метаболизируются так же, как и натуральные стероиды. Они проходят стадию редукции (распада на метаболиты), гидроксирования, конъюгирования с сульфатами и глюкоронидами и экскреции с мочой и калом.

Производные норэтинодроновой группы в организме метаболизируются до норэтистерона и только после этого становятся биологически активными, т.к. только норэтистерон связывается с рецепторами прогестерона. Обмен веществ в печени уменьшает их биологическую активность на 40%, поэтому для получения контрацептивного эффекта необходимы более высокие дозы.

Левоноргестрел — синтетическое соединение. Он структурно родственен норэтистерону, однако прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и проявляет биологическую активность без каких бы то ни было предварительных превращений. Это наиболее сильнодействующее вещество из всех 19-норстероидов. У него более длительный период полураспада, т.к. на него не влияет обмен веществ в печени, поэтому его биодоступность равна 100%.

Место в клинической практике

Гестагенные оральные контрацептивы имеют следующие **преимущества**:

- отсутствие эстрогенозависимых побочных реакций;
- лучшая переносимость;

- возможность применения во время лактации. Чистые прогестагены могут быть использованы во время грудного вскармливания, т.к. не влияют на количество и качество материнского молока и на продолжительность лактации. Имеются данные, что чисто гестагенные средства даже увеличивают количество материнского молока и удлиняют период лактации. Данный вид контрацепции может применяться через 6 недель после родов;
- менее выраженное по сравнению с КПК системное влияние на организм;
- прогестагены оказывают незначительное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, не влияют на АД;
- выраженный лечебный и защитный эффект при альгодисменорее, овуляторных болях, воспалительных заболеваниях органов малого таза, фиброзно-кистозной мастопатии, генитальном эндометриозе;
- прогестагены могут применяться у женщин с экстрагенитальной патологией (пороки сердца, сахарный диабет без сосудистых осложнений, варикозное расширение вен, артериальная гипертония, мигрень), а также у курящих женщин старше 35 лет.

В настоящее время прогестагенные пероральные контрацептивы содержат 0,03–0,5 мг (30–500 мкг) прогестина.

Контрацептивная эффективность чистых прогестагенных контрацептивов составляет от 3 до 10 беременностей на 100 женщин в течение 1 года:

| | |
|-----------------------|--|
| <i>Дезогестрел</i> | внутри 75 мкг 1 р/сут |
| | с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме |
| <i>или</i> | |
| <i>Левоноргестрел</i> | внутри 30 мкг |
| | 1 р/сут с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме |
| <i>или</i> | |
| <i>Линестрелол</i> | внутри 500 мкг 1 р/сут |
| | с 1-го дня м.ц. в непрерывном режиме. |

Противопоказания

Противопоказаниями к использованию чистых прогестагенов являются подтвержденная и предполагаемая бере-

менность, заболевания печени с нарушением ее функции, поражение мозговых и коронарных артерий, злокачественные опухоли репродуктивной системы (половых органов, молочной железы). Высокая частота функциональных кист яичника, обнаруженная в случае применения гестагенных контрацептивов, делает это заболевание относительным противопоказанием к их использованию. Гестагены замедляют транспорт яйцеклетки по трубам, что не исключает риск возникновения внематочной беременности.

Побочные эффекты

Наиболее частым побочным эффектом гестагенных контрацептивов является нарушение менструального цикла: межменструальные кровянистые выделения, укорочение менструального цикла, олигоменорея, менометроррагия. Возможно возникновение нескольких типов таких нарушений одновременно. По мере увеличения длительности применения гестагенных контрацептивов частота межменструальных кровянистых выделений уменьшается, и через 3–6 месяцев они обычно прекращаются. Случаи тяжелых маточных кровотечений, при которых требуется терапевтическое вмешательство, чрезвычайно редки (встречаются приблизительно у 0,5% женщин). Необходимость проведения эстрогенной терапии или выскабливания стенок полости матки возникает редко. Применение гестагенов также может сопровождаться развитием аменореи.

Редко могут отмечаться такие побочные эффекты, как повышение аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, депрессия, тошнота, рвота, головные боли, нагрубание молочных желез, акне.

Большинство побочных эффектов, включая появление нерегулярных маточных кровотечений, не представляют никакой угрозы для здоровья женщины, хотя и могут причинить беспокойство пациентке.

Чем меньше доза гестагена, тем реже встречаются вышеперечисленные реакции. Однако чем меньше доза гестагенов, тем меньше эффективность данного метода контрацепции.

Таким образом, чистые прогестагены по сравнению с КПК оказывают менее выраженное системное влияние на организм женщины, не вызывают эстрогенозависимых эффектов, могут использоваться во время лактации и у женщин с экстрагенитальной патологией, а также при непереносимости эстрогеносодержащих препаратов. Они дают выраженный лечебный и профилактический эффект при многих эстрогенозависимых заболеваниях. Побочные реакции,

возникающие при их использовании, как правило, не требуют какой-либо терапии. Однако эффективность чистых прогестагенов уступает эффективности КПК.

Следует отметить, что применение прогестагенов, как и любых других гормональных контрацептивов, зависит от тщательного учета противопоказаний к применению, знания основ клинической фармакологии, прогнозирования и учета возможных осложнений и побочных реакций, индивидуального подхода, а также от возраста, состояния здоровья, особенностей интимной жизни, переносимости ЛС, отношения половых партнеров к их назначению.

Гормональные рилизинг-системы

Указатель описаний ЛС

Этинилэстрадиол
 Этоногестрел/этинилэстрадиол
 ■ НоваРинг 596

Влагалищная рилизинг-система

Влагалищная рилизинг-система представляет собой гибкое эластичное прозрачное кольцо, изготовленное из синтетического гипоаллергенного материала этилвинилацетата (эватан), который широко используется в медицинской практике для изготовления медицинских имплантов. Диаметр кольца 54 мм, толщина в сечении 4 мм. Каждое кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 11,7 мг этоногестрела (ЭНГ). По биологическому градиенту путем диффузии, непрерывно и строго дозировано из кольца во влагалище выделяются 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела в сутки.

Сочетание ЭЭ и ЭНГ обеспечивает уровень гормонов в крови оптимальный для достижения контрацептивного эффекта. Механизмы контрацептивного действия влагалищной рилизинг-системы идентичны КПК и обусловлены подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи. Установлено, что кольцо подавляет овуляцию также эффективно, как и КПК.

По суточному выделению ЭЭ влагалищная рилизинг-система соответствует микродозированному КПК, системное воздействие (экспозиция) этинилэстрадиола в течение месяца ($AUC_{0-\infty}$) при применении кольца значительно ниже, чем при применении трансдермального пластыря или перорального контрацептива.

Каждое кольцо предназначено для применения в течение одного менструального цикла, включающего три недели использования с последующим недельным перерывом. Легко вводится и удаляется самой женщиной. Эластичность и мягкость кольца позволяют расположить его во влагалище соответственно индивидуальным контурам тела женщины.

Большим преимуществом влагалищной рилизинг-системы является отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и ЖКТ. Рвота и диарея не препятствуют выведению препарата и не влияют на его эффективность, метод неизвазивен.

Фармакокинетика

Этоногестрел, высвобождаемый из НоваРинга, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища. Максимальная сывороточная концентрация этоногестрела, составляющая около 1700 пг/мл, достигается примерно через 1 неделю после введения кольца. Сывороточные концентрации меняются в неболь-

шом диапазоне и медленно снижаются примерно до 1400 пг/мл через 3 недели. Абсолютная биодоступность составляет около 100% и превышает таковую пероральных контрацептивов.

Этинилэстрадиол, высвобождается из НоваРинга, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища. Максимальная сывороточная концентрация, составляющая около 35 пг/мл, достигается к 3 дню после введения кольца и снижается до 18 пг/мл через 3 недели. Абсолютная биодоступность составляет примерно 56% и сопоставима с таковой при пероральном приеме этинилэстрадиола.

Влагалищная рилизинг-система обладает следующими преимуществами:

- стабильное низкое выделение малых доз гормонов и отсутствие суточных колебаний экскреции гормонов;
- высокая контрацептивная эффективность — 99%, сравнима с КПК;
- отсутствие эффекта первичного прохождения через печень;
- нет взаимодействия с желудочно-кишечным трактом;
- минимальное системное влияние;
- низкая частота побочных эффектов, в том числе нейтральное влияние на вес;
- отсутствие необходимости контроля за ежедневным применением контрацептивного средства;
- высокий уровень соблюдения режима использования в сравнении с КПК;
- возможность самостоятельного использования без участия медицинского персонала, неинвазивность метода;
- простота и удобство применения;
- быстрое восстановление фертильности после отмены метода.

Место в клинической практике

Влагалищная рилизинг-система используется для предупреждения нежелательной беременности.

Наряду с контрацептивным действием влагалищная рилизинг-система оказывает целый ряд лечебных эффектов и применяются при различных гинекологических заболеваниях.

Гормональная влагалищная рилизинг-система эффективна при нарушениях менструального цикла (дисменорее, предменструальном синдроме, меноррагии). Применения влагалищной рилизинг-системы, так же как и КПК способствует снижению риска развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочной железы, функциональных кист яичников, миомы матки, эндометриоза, воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности.

Показания, противопоказания, особые указания — см. раздел КПК.

Трансдермальная рилизинг-система

Трансдермальная контрацептивная система представляет собой тонкий пластырь, площадь которого с кожей равна 20 см². Каждый пластырь содержит этинилэстрадиола (ЭЭ) 600мкг и 6 мг норэргестромина (НГ). В течение 24 ч система выделяет в кровь 150 мкг НГ и 20 мкг ЭЭ, что обеспечивает контрацептивный эффект. По суточному выделению гормонов пластырь соответствует микродозированным оральным контрацептивам. В течение 1 месяца используются три контрацептивных пластыря. Каждый пластырь используется в течение 1 недели (7 дней), а затем в тот же день недели заменяется на другой. В дальнейшем следует сделать 7-дневный перерыв. Пластырь следует наклеивать на чистую, сухую здоровую кожу области ягодиц, живота, плеча или верхней части туловища, за исключением области молочных желез.

Механизм контрацептивного действия гормональных рилизинг-систем обусловлен подавлением овуляции и повышением вязкости цервикальной слизи. Установлено, что рилизинг-системы подавляют овуляцию также эффективно, как и КПК. Большим преимуществом рилизинг-систем является то, что заболевания ЖКТ (рвота, диарея) не препятствуют введению препарата и не влияют на его эффективность.

Инъекционная контрацепция

Указатель описаний ЛС

Медроксипрогестерон

Одним из перспективных направлений последних лет в области разработки гормональных противозачаточных средств является создание лекарственных форм, которые не только обладают высокой контрацептивной эффективностью, но и не оказывают нежелательного влияния на показатели обмена веществ и не повышают риск развития осложнений и побочных реакций. По данным многочисленных исследований, этим требованиям в известной мере соответствуют инъекционные контрацептивы, широко используемые во всем мире, внедрение которых ознаменовало начало нового направления в истории контрацепции.

В настоящее время применяется **инъекционное стероидное ЛС: медроксипрогестерон (депо):**

Медроксипрогестерон (депо) в/м 150 мг 1 раз в 90 сут.

В России наиболее изученным, распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя инъекционным средством является депо медроксипрогестерона (ДМП).

Первая инъекция производится в течение первых 7 дней менструального цикла. Соблюдение этого правила чрезвычайно важно, поскольку таким образом исключается введение гормонального контрацептива на раннем сроке еще не диагностированной беременности, а также для получения максимального контрацептивного эффекта в течение первого месяца.

После в/м введения ДМП в дозе 150 мг максимальный уровень средства в плазме крови достигается через 12–14 дней с последующим постепенным его снижением. Однако контрацептивный эффект одной инъекции сохраняется в течение 3 месяцев и более.

ЛС обладает антиэстрогенной и антиандрогенной активностью. Уровень эстрадиола в сыворотке крови остается в пределах собственной ранней фолликулярной фазы на протяжении 4–6 месяцев после инъекции. После снижения уровня ДМП в плазме менее 0,5 нг/мл концентрация эстрадиола возрастает и достигает уровня преовуляторной фазы. В последующем через 7–9 месяцев после инъекции уровень ДМП снижается ниже 0,1 нг/мл, и овуляторная функция восстанавливается.

ДМП обладает целым рядом преимуществ перед другими методами контрацепции, поскольку в отличие от большинства КПК не содержит эстрогенного компонента и не вызывает побочных реакций, обусловленных наличием последнего. Кроме того, данное средство обладает целым рядом преимуществ, не связанных с его контрацептивным эффектом. ДМП уменьшает объем менструальной кровопотери, снижает риск возникновения воспалительных заболева-

ний органов малого таза, частоту кандидозного вульвовагинита.

Применение ДМП способствует уменьшению объема менструальной кровопотери, у женщин, применяющих данное средство, повышается уровень гемоглобина, в связи с чем контрацепция ДМП особенно показана при анемии и гемоглобинопатии.

Кроме того, ДМП не оказывает отрицательного действия на ЖКТ и функцию печени, тем самым предотвращая возможность возникновения метаболических изменений.

Установлено, что ДМП не вызывает выраженных изменений факторов свертывания крови и липидного обмена, которые могут возникнуть при приеме КПК, что определяет его преимущества перед ними в отношении риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений.

Большим преимуществом ДМП является то, что его применение связано

со снижением риска возникновения рака эндометрия. Стойкий защитный эффект ДМП в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 8 лет после прекращения его использования. Применение ДМП сопровождается снижением риска возникновения опухолей яичников.

После прекращения применения ДМП у большинства женщин отмечается отсроченное восстановление фертильности. Средняя длительность периода от последней инъекции до восстановления овуляторных циклов составляет 5,5 месяца. У некоторых женщин этот период составляет 1–2 года, при этом фертильность быстрее восстанавливается у молодых женщин. Наличие беременностей в анамнезе не влияет на скорость восстановления фертильности, так же как и общая продолжительность применения ДМП.

Экстренная контрацепция

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные ЛС

Доксициклин

ЛС для экстренной контрацепции

Даназол

Левоноргестрел

Мифепристон

Этинилэстрадиол/левоноргестрел

К экстренной, или посткоитальной, контрацепции в настоящее время принято относить средства, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после полового контакта без предохранения (незащищенного полового контакта).

По данным экспертов ВОЗ, многие женщины в мире не знают о существовании достаточно эффективных методов ЭК, в связи с чем своевременно не обращаются к врачу за помощью. Отсутствие информации о методах ЭК является одной из причин высокой частоты возникновения нежелательных беременностей и в последующем — искусственных абортов.

Показания. ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности женщинам, подвергшимся изнасилованию; при наличии сомнений в целостности использованного презерватива; в тех ситуациях, когда при половом контакте смещается диафрагма; при экспульсии ВМС; пропуске приема пероральных контрацептивов или в тех случаях, когда планируемые методы контрацепции по каким-то причинам не могут быть использованы. В назначении посткоитальной контрацепции нуждаются также пациентки, редко живущие половой жизнью, и молодые женщины, у которых может возникнуть нежелательная беременность после полового контакта без применения контрацептивных средств.

Известно, что вероятность зачатия неодинакова в течение менструального цикла. Так, Barret (1989) подсчитано, что риск наступления беременности после полового контакта без предохранения в среднем составляет 20% в течение всех дней менструального цикла и повышается до 30% и более в периовуляторный период. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 суток, а неоплодотворенной яйцеклетки — 12–24 ч. В этой связи, согласно мнению большинства исследователей, назначать ЭК целесообразно в первые 24–72 ч после полового контакта.

Наиболее эффективны 2 метода ЭК: использование гормональных ЛС и введение внутриматочного контрацептива.

Гормональная экстренная контрацепция. Механизм действия гормональной ЭК, по данным различных авторов, заключается в нарушении менструальной функции, подавлении или отдалении процесса овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации. Несмотря на то что мнения о механизме действия гормональной ЭК противоречивы, большинство авторов

считают, что основное влияние она оказывает на эндометрий, нарушая процесс имплантации эмбриона.

Для ЭК используют в основном КПК и чистые прогестагены. Другие гормональные средства, такие как антигонадотропины, антипрогестины, также эффективны, но менее распространены.

ЭК **чистыми эстрогенами** признана высокоэффективным методом, однако при его использовании отмечена довольно высокая частота побочных реакций в виде тошноты и рвоты, не исключены осложнения, связанные с гиперкоагуляцией. Кроме того, большинство исследователей считают, что при неэффективности метода возникшая беременность должна быть прервана ввиду того, что эстрогены могут оказывать тератогенное влияние на плод.

КПК являются наиболее распространенными средствами ЭК. Данный метод называют **методом Альберта Юзпе** — по имени канадского врача, который впервые его применил и начал широко пропагандировать. Одним из преимуществ этого метода является то, что с целью ЭК можно использовать практически любое имеющееся в продаже комбинированное гормональное ЛС, при этом число таблеток будет варьировать в зависимости от их состава и дозировки:

- | **Этинилэстрадиол / левоноргестрел**
50 мкг / 0,25 мг
- + |
- | **Этинилэстрадиол / левоноргестрел**
50 мкг / 0,25 мг, затем перерыв 12 ч
- + |
- | **Этинилэстрадиол / левоноргестрел**
50 мкг / 0,25 мг
- + |
- | **Этинилэстрадиол / левоноргестрел**
50 мкг / 0,25 мг.

Эффективность метода Юзпе изучалась разными авторами. По данным А. Юзпе и соавт., она составляет 96–98%, по данным М. Greinin — 98%. Эффективность метода Юзпе зависит от длительности интервала между половым актом и применением ЭК (чем меньше интервал, тем выше эффективность), а также от дня менструального цикла, в который произошел половой акт. Анализ данных литературы показал, что

эффективность данного метода снижается, если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией.

Отмечаются побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, болезненности молочных желез.

Противопоказания к применению данного метода определяются в основном наличием эстрогенного компонента в таблетках: тромбозы в анамнезе, тяжелые заболевания печени, рак молочной железы и эндометрия. Кроме того, нежелательно его использование женщинами старше 35 лет, молодым много курящим (более 15 сигарет в день), а также женщинам, подвергшимся сексуальному насилию, на фоне которого часто развиваются осложнения.

Из **чистых прогестагенов** с целью ЭК наиболее часто используются производные тестостерона. Их способность в больших дозах блокировать овуляцию и предотвращать наступление беременности известна давно. Из этой группы в нашей стране распространение получило ЛС, содержащее в одной таблетке 0,75 мг левоноргестрела, которое рекомендуется применять не позднее 72 ч после полового акта:

Левоноргестрел внутрь 0,75 мг, затем перерыв 12 ч и повторный прием ЛС в той же дозе **или**

Левоноргестрел внутрь 1,5 мг, однократно (предпочтительно в течение 12 ч, но не позднее 72 ч после полового акта).

В 1998 г. закончилось рандомизированное контролируемое исследование левоноргестрела в сравнении с методом Юзпе для ЭК (ВОЗ, 1998), которое показало, что эффективность левоноргестрела выше, а переносимость лучше.

Принимая во внимание, что гестагены вызывают незначительное угнетение ЦНС, их особенно целесообразно назначать в качестве ЭК женщинам, подвергшимся изнасилованию.

Даназол представляет собой соединение, обладающее способностью подавлять продукцию гонадотропинов гипофизом, в результате чего происходят торможение овуляции и атрофия эндометрия. С целью ЭК даназол рекомендуется при-

нимать в течение 72 ч после незащищенного полового акта:

Даназол внутрь 600 мг, затем перерыв 12 ч и повторный прием ЛС в той же дозе.

В литературе пока еще мало данных (в основном это результаты сравнительных исследований даназола с другими методами гормональной ЭК) о даназоле. Сравнивая частоту побочных эффектов даназола и метода Юзпе, S. Rowlands и соавт. (1989), выяснили, что тошнота наблюдается при применении даназола в 6 раз реже, масталгия — в 5 раз реже. Случаев рвоты при использовании даназола не отмечено. Кроме того, даназол могут применять пациентки с противопоказаниями к применению КПК. Вместе с тем необходим анализ его применения у большого числа женщин, чтобы выводы были более достоверными.

Мифепристон — это синтетический антагонист прогестерона, производное норэтистерона. Мифепристон известен как средство для производства медицинского аборта на ранних сроках. Мифепристон также можно использовать с целью ЭК, особенно в тех случаях, когда женщине противопоказаны другие гормональные методы контрацепции:

Мифепристон внутрь 600 мг 1 р/сут, однократно или

Мифепристон внутрь 200 мг 1 р/сут с 23-го по 27-й день м.ц.

Наиболее частыми побочными эффектами мифепристона являются тошнота (50%), рвота (20%), головная боль, напряжение в молочных железах, боли в животе. Отдаленные побочные реакции после применения гормональной ЭК чаще всего проявляются в виде нарушения менструального цикла, ввиду чего при ее назначении следует рекомендовать после очередной менструации применять гормональную контрацепцию в постоянном общепринятом режиме, что способствует нормализации менструального цикла.

Введение ВМС может быть произведено в течение 5–7 дней после незащищенного полового акта. Имеются данные о том, что эффективность данного метода выше, чем при использовании метода Юзпе. При назначении внутриматочной контрацепции

в качестве ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопоказания к введению ВМС и желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Учитывая риск развития воспалительных заболеваний матки и придатков в течение первых 10–14 дней после введения ВМС, его целесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам при наличии большого числа половых партнеров, при случайных половых связях. В некоторых ситуациях, например женщинам с воспалительными заболеваниями половых органов в анамнезе, целесообразно использовать средства профилактики осложнений начиная с 1-го дня введения ВМС:

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут, 5 сут.

Важно то, что ВМС можно применять и тем женщинам, которые обратились к врачу позже 72 ч после незащищенного полового акта, когда гормональный метод использовать уже поздно.

Абсолютные противопоказания к применению внутриматочной ЭК такие же, как и при внутриматочной контрацепции (беременность, заболевания, передающиеся половым путем, или воспалительные заболевания органов малого таза в настоящем или в последние 3 месяца перед введением ВМС, предшествующий септический аборт или сепсис после родов, кровотечения из половых путей неясной этиологии, рак шейки матки).

Таким образом, эффективность, отсутствие гормонально зависимых побочных явлений, возможность применения позже 72 ч после незащищенного полового акта и дальнейшего длительного использования делают этот метод ЭК перспективным, особенно в тех случаях, когда гормональный метод ЭК использовать уже поздно.

В заключение следует подчеркнуть, что ЭК — это разовая контрацепция. До сих пор не существует методов ЭК, эффективность и безопасность длительного и постоянного применения которых позволили бы рекомендовать их для использования в течение многих менструальных циклов. Однако в определенных ситуациях ЭК является единственной возможностью предотвращения нежелательной беременности.

Внутриматочная контрацепция

Указатель описаний ЛС

Внутриматочная система
Левоноргестрел

Внутриматочная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предохранения от беременности. Суть метода состоит в том, что ВМС вводят в полость матки для предупреждения нежелательной беременности. В последние годы появилось новое ВМС, выделяющее левоноргестрел в полость матки. Эта внутриматочная система объединила в себе преимущества внутриматочной и гормональной контрацепции.

Все ВМС подразделяются на 2 типа:

- нейтральные (немедикаментозные);
- медикаментозные, содержащие медь и гестагены.

Механизм действия

ВМС нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, что связано с ускоренной перистальтикой маточных труб и обусловленной этим неполноценностью яйцеклетки или с отсутствием в эндометрии благоприятных для имплантации условий; медь оказывает бактерицидное и спермицидное действие; левоноргестрел, поступающий непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения в нем и снижая тем самым его имплантационную функцию, а также увеличивает вязкость цервикальной слизи, препятствуя проникновению сперматозоидов в полость матки.

Показания

ВМС является оптимальным методом контрацепции для рожавших женщин, имеющих одного полового партнера.

Противопоказания

■ **Абсолютные:**

- беременность;
- острые и подострые воспалительные процессы в наружных и внутренних половых органах;
- отсутствие в анамнезе родов;
- подростковый возраст.

■ **Относительные:**

- аномалии развития половой системы;

- фибромиома матки;
- эндометриоз;
- инфантильная матка (длина полости матки менее 6 см);
- деформация шейки матки;
- эрозия шейки матки;
- подозрение на гиперпластический процесс эндометрия;
- нарушение менструального цикла;
- рецидивирующие воспалительные процессы матки и ее придатков;
- заболевания крови (в т.ч. анемия);
- экстрагенитальные заболевания (подострый эндокардит, сахарный диабет, хронические экстрагенитальные заболевания с частыми обострениями);
- аллергия на медь;
- внематочная беременность в анамнезе;
- наличие более 1 полового партнера;
- частые половые контакты (более 5 раз в неделю);
- стеноз канала шейки матки.

- после кесарева сечения или в послеродовом периоде (в течение 48 ч после родов);
- сразу или в течение 4 дней после искусственного или самопроизвольного аборта;
- ВМС вводит врач с соблюдением правил асептики в положении женщины на гинекологическом кресле. Обнажив шейку матки с помощью влагалищных зеркал, определяют длину полости матки маточным зондом. С помощью специального шприца — проводника ВМС вводят через канал шейки матки до дна полости. Выводные нити контрацептива, свисающие из канала шейки матки, обрезают на расстоянии 2–3 см от наружного зева шейки матки. В течение 7–10 дней после введения ВМС половая жизнь запрещена.

ВМС рекомендуют использовать не более 5 лет. По истечении этого срока ВМС необходимо удалить или заменить на новое.

Обследование до введения ВМС

- Тщательный анализ анамнеза женщины для исключения возможных противопоказаний к использованию ВМС.
- Гинекологическое обследование для определения положения и размеров матки.
- Бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры.
- Клинические анализы крови и мочи.
- Анализ крови для выявления антител к ВИЧ, антигена вируса гепатита В и реакция Вассермана.
- УЗИ органов малого таза для определения размеров полости матки и исключения возможных гинекологических заболеваний.

Время и методика введения ВМС

Введение ВМС производится:

- на 4–8-й день менструального цикла;

Осложнения и побочные реакции при введении ВМС

- Нарушения менструального цикла:
 - гиперполименорея (с целью коррекции показан прием ингибиторов синтеза простагландинов в течение первых трех менструаций);
 - ациклические маточные кровотечения (после исключения других патологических процессов показан прием кровоостанавливающих средств или КПК в течение 1–3 циклов).
- Перфорация дна матки.
- Инфицирование (показано удаление ВМС, антибиотикотерапия).
- Экспульсия ВМС.
- Внематочная беременность.
- Боль (причинами могут быть экспульсия ВМС, воспалительные процессы, самопроизвольный аборт, повышенная секреция простагландинов, эктопическая беременность).

Показания к удалению ВМС

- Желание женщины вообще прекратить контрацепцию.
- Кровотечения или боль, не поддающиеся медикаментозной терапии.
- Частичная экспульсия ВМС.
- Беременность.
- Воспалительный процесс.
- Истечение срока годности контрацептива.
- Прошествие года после наступления менопаузы.

Методика извлечения ВМС

При извлечении обычным методом ВМС рекомендуется удалить во время менструации с соблюдением правил асептики и антисептики.

Предварительно производят бимануальное исследование.

Шейку матки обнажают в зеркалах, затем ее и влагалище обрабатывают антисептиком. Нити ВМС захватывают корнцангом или пинцетом и, медленно потягивая, извлекают.



Первая общеевропейская программа по контрацепции Choice



Образовательная Программа CHOICE –
«Здоровая Контрацепция»

Целью исследовательско-образовательной программы CHOICE – «Здоровая контрацепция» является оценить влияние консультирования на индивидуальный выбор пациентками методов и режимов приема комбинированной гормональной контрацепции

Насколько важно грамотное профессиональное консультирование женщин специалистами по вопросам контрацепции, чтобы сделать правильный выбор? Какие основные потребности женщин при предпочтении того или иного метода и режима контрацепции? Насколько врачи-гинекологи готовы принимать активное участие в данном консультировании? На эти и многие другие вопросы должна ответить новая образовательная программа CHOICE (Contraceptive Health Research Of Informed Choice Experience), поддержанная Европейским и Российским Обществами по контрацепции и репродуктивному здоровью. В ней принимают участие одиннадцать европейских стран (включая Россию), выбранных с учетом различных культурных особенностей и отношения к вопросам контрацепции.

Принимая любое решение касательно здоровья, в том числе и выбирая контрацептив, у женщин должно быть достаточно информации. На приеме именно врач-гинеколог должен инициировать открытый диалог со своими пациентками обо всех возможностях контрацеп-

тивного выбора, основываясь на индивидуальных особенностях и образе жизни женщины, медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ, 2004). Только после этого пациентка совместно с врачом принимает решение, какой из существующих методов комбинированной гормональной контрацепции (ежемесячный, еженедельный или ежедневный) подходит ей больше всего.

Настоящее исследование продлится 6 месяцев и будет оценивать следующее:

- метод, выбранный после консультирования;
- отличается ли метод от выбранного до консультирования;
- по каким критериям женщина выбирает метод и режим приема;
- социально-демографические предпосылки выбора метода контрацепции;
- результаты программы CHOICE ожидаются в 2010 году.

Важность данного проекта подтверждает недавно проведенное в Испании исследование, показавшее влияние нарушения режима использования трех методов комбинированной гормональной контрацепции на эмоциональное состояние женщины.

В исследовании принимали участие женщины в возрасте от 18 до 49 лет (всего 26 250 человек), использующие комбинированную гормональную контрацепцию в разных режимах: ежедневном приеме (КОК), еженедельном (пластырь) и ежемесячном применении (влагалищное кольцо НоваРинг®). В исследование вошли те женщины, которые имели опыт длительного использования гормональной контрацепции в том или ином режиме.

Комбинированные гормональные контрацептивы с ежедневным, еженедельным или ежемесячным режимами приема

Методы комбинированной гормональной контрацепции

В таблице представлены три метода комбинированной гормональной контрацепции. Все указанные методы содержат эстрогены и прогестаген. Основные отличия — режим использования и путь применения, которые определяют удобство метода контрацепции.

| Методы | Ежедневный (таблетки)  | Еженедельный (пластырь)  | Ежемесячный (кольцо)  |
|---|---|--|---|
| Описание и состав | В блистере 21 таблетка, содержащие эстрогены и прогестаген. Ежедневный прием. | В упаковке 3 пластыря, высвобождающих эстрогены и прогестаген. Один пластырь рассчитан на 1 неделю. | Одно эластичное влагалищное кольцо, высвобождает минимальные дозы эстрогена и прогестатена, вводится самостоятельно женщиной во влагалище. Одно кольцо рассчитано на один месяц |
| Эффективность (при правильном применении) | 99% | 99% | 99% |
| Восстановление фертильности | Фертильность восстанавливается сразу после прекращения использования метода | | |
| Характеристики | <ul style="list-style-type: none"> Регулярные менструации Необходимость ежедневного приема Наиболее изученный метод Гормоны всасываются в желудочно-кишечном тракте <ul style="list-style-type: none"> Рвота и диарея снижают эффективность Ежедневные колебания уровней гормонов в крови Возможность отсрочки менструаций Доказаны дополнительные неконтрацептивные эффекты | <ul style="list-style-type: none"> Регулярные менструации Отсутствие необходимости ежедневного приема Более высокая частота нагрубания молочных желез Не рекомендуется женщинам с массой тела более 90 кг Гормоны всасываются через кожу <ul style="list-style-type: none"> Возможны раздражение и аллергические реакции кожи Суммарный уровень гормонов крови (за 21 день) выше, чем при применении КОК или кольца* Возможность отсрочки менструаций Гормоны всасываются через кожу, поэтому возможны раздражения и аллергические реакции кожи Возможны дополнительные неконтрацептивные эффекты | <ul style="list-style-type: none"> Очень регулярные предсказуемые менструации Нужно каждый день помнить о контрацепции Практически не ощущается при сексуальных контактах в повседневной жизни Гормоны всасываются через стенку влагалища <ul style="list-style-type: none"> Несколько выше частота симптомов со стороны влагалища Постоянный низкий уровень гормонов в крови (за 21 день)* Возможность отсрочки менструаций Возможны дополнительные контрацептивные эффекты |
| Путь применения | Оральный | Трансдермальный | Влагалищный |
| Использование во время кормления грудью | Не следует применять во время кормления грудью | | |
| Предохранение от ЗППП | Не предохраняет от заболеваний, передающихся половым путем, в том числе ВИЧ | | |
| Возможные побочные эффекты | Нерегулярные менструации, головная боль, рвота, тошнота, диарея, увеличение массы тела (задержка жидкости), подавленное настроение, изменения настроения, нагрубание молочных желез | | |
| <p>Для некоторых женщин прогестагенсодержащие методы (чистопрогестагенные оральные контрацептивы и прогестагенсодержащие ВМС) могут служить альтернативой. Эти методы также высокоэффективны и могут применяться при кормлении грудью. Наиболее частыми побочными эффектами являются нерегулярные кровянистые выделения/кровотечения.</p> <p>* Суммарное воздействие эстрогенов (этинилэстрадиола: ЭЭ) в течение 21 дня. Клиническое значение этого факта неизвестно.</p> <p>Разработано для консультации по методам комбинированной гормональной контрацепции Европейским Обществом контрацепции и Репродуктивного Здоровья.</p> | | | |

относятся к высокоэффективным методам контрацепции — их эффективность при правильном использовании превышает 99%. В реальных условиях при нарушениях режима приема их эффективность снижается. Результаты проведенного исследования показали, что частота нарушений применения различных контрацептивов зависит от режима, в котором они используются. О регулярных нарушениях правил приема сообщили 71% женщин, использующих КОК, 32% пользователей пластыря и только 21,6% женщин, применяющих НоваРинг в ежемесячном режиме.

Более того, оказалось, что несоблюдение правил приема негативно влияет на психологическое состояние женщин. От 10 до 20% женщин отметили, что беспокойство, вызванное неправильным приемом противозачаточных средств, приводило к ссорам со «второй половиной» или неприятностям на работе. Наиболее значительные психологические проблемы, обусловленные нарушением режима приема, были выявлены у женщин, применяющих КОК. О частом беспокойстве сообщили 68,8% пользователей КОК, а 22,6% женщин указали, что испытывают страх, связанный с нарушением режима приема. Напротив, у женщин, применявших контрацептивы, не требующие ежедневного приема, наблюдалось более стабильное настроение и они реже имели беспокойство и страх.

Помимо психологических проблем нарушения режима приема влекли за собой дополнительные затраты времени и денег. Около 40% женщин были вынуждены дополнительно обратиться к гинекологу по поводу нарушений приема. Методами экстренной контрацепции пользовались 14% женщин, применяющих КОК, 11% — пластырь и 6% — кольцо НоваРинг. Среди женщин, использующих КОК или пластырь, тест на беременность применяли 40% женщин, а в группе, применяющих влагалищное кольцо — 29%.

По результатам опроса выяснилось, что не все женщины владеют информацией обо всех существующих на сегодня

современных методах гормональной контрацепции. Все женщины были подробно проинформированы о преимуществах и недостатках трех режимов приема комбинированной гормональной контрацепции. Около трети женщин, использовавших ранее ежедневный прием КОК или еженедельный пластырь (31,6 и 32,9% соответственно), после консультации решили начать ежемесячный режим использования кольца НоваРинг®. Тогда как среди тех, кто изначально использовал кольцо в качестве метода предохранения, только 1% изменили свои предпочтения в пользу таблеток и 3% — в пользу пластыря.

Об исследовании

Исследование продолжалось около 3-х месяцев. В нем принимали участие 458 докторов-гинекологов из центров планирования семьи и женских консультаций по всей Испании. Было опрошено 26 250 женщин. Протокол исследования был разработан Экспертным Комитетом Испанского общества по Контрацепции при поддержке Испанского общества акушеров-гинекологов и компании Органон, являющейся частью компании Шеринг-Плау.

О компании Шеринг-Плау

Шеринг-Плау — инновационная научно-исследовательская глобальная компания, создающая продукцию для здравоохранения. Благодаря своим собственным биофармацевтическим исследованиям и сотрудничеству с партнерами компания Шеринг-Плау создает лекарственные препараты, которые помогают спасать и повышать уровень жизни пациентов во всем мире. Компания применяет свою научно-исследовательскую платформу для разработки рецептурных и потребительских продуктов, предназначенных для лечения человека, а также для лечения животных. Девиз компании Шеринг-Плау — «Завоевывать доверие каждый

день» у врачей, пациентов, клиентов и других заинтересованных сторон, работой персонала компании по всему миру. Штаб-квартира компании расположена в Кенилворте, штат Нью-Джерси, адрес веб-сайта: www.schering-plough.com.

За дополнительной информацией обращайтесь, пожалуйста, в компанию Шеринг-Плау

1. *Lete I., et al. Factors affecting women's selection of a combined hormonal contraceptive method: the TEAM-06 Spanish cross-sectional study. Contraception 2007 Aug; 76(2): 77-83. Epub 2007 Jun 27.*
2. *Lete I. et al. Self-described impact of non-compliance among users of a combined hormonal contraceptive method. 2008 Apr; 77 (4): 276-82. Epub 2008 Jan 22.*

akusher-lib.ru

Спермициды

Указатель описаний ЛС

Бензалкония хлорид
Ноноксинол

Спермициды — это химические агенты, инактивирующие сперму во влагалище и препятствующие ее проникновению в матку. Спермициды не оказывают системное действие на организм, ими можно пользоваться женщинам любого возраста, в период лактации, после родов и после аборта.

Современные спермициды состоят из **2-х компонентов**: химического вещества, инактивирующего сперматозоиды, и основы, ответственной за распространение спермицидов во влагалище.

В России наиболее широко используется бензалкония хлорид.

В качестве активного компонента, кроме бензалкония хлорида, используются также ноноксинол, оксихинолин.

В России зарегистрированы следующие лекарственные формы спермицидов:

- вагинальные суппозитории;
- вагинальные таблетки;
- вагинальный крем;
- вагинальные тампоны;
- вагинальные капсулы.

Спермициды на основе бензалкония хлорида обладают выраженным спермицидным и антисептическим действием, не травмируют слизистую и не изменяют нормальную микрофлору влагалища. Бензалкония хлорид не всасывается через слизистую влагалища, не проникает в кровь и грудное молоко, поэтому может применяться после родов и в период грудного вскармливания. Он не оказывает влияние на течение беременности.

Лекарственные формы спермицидов на основе бензалкония хлорида отличаются временем начала действия, продолжительностью контрацептивного эффекта, наличием лубрикантного (увлажняющего) эффекта.

Вагинальные таблетки необходимо смачивать перед употреблением, они начинают действовать через 10 мин после введения, сохраняют контрацептивные свойства в течение 3 ч. Они не обладают лубрикантным действием, поэтому в основном показаны при избыточной влагалищной секреции.

Вагинальные суппозитории и капсулы начинают действовать через 10 мин после введения, продолжительность их действия 4 ч. Обе формы обладают умеренным увлажняющим действием и могут применяться как при недостаточной, так и при нормальной влагалищной секреции.

Вагинальный крем применяется как отдельно, так и вместе с диафрагмой или цервикальным колпачком. Контрацептивное действие начинается сразу после введения крема. При сочетании с механическим средством

эффект повышается и продолжается до 6–10 ч. Крем обладает выраженными люмбрикантными свойствами, поэтому обычно его рекомендуют при недостаточной влагалищной секреции.

Следует помнить, что перед каждым последующим половым актом необходимо вводить новую таблетку, суппозиторий, капсулу или дозу крема.

Вагинальный тампон также обладает механическими и химическими контрацептивными свойствами. Действие препарата начинается сразу после введения и продолжается в течение 24 ч, в этот период не требуется менять тампон даже при повторных половых актах.

Спермициды на основе ноноксинола выпускаются в виде вагинальных суппозиториях. Свеча вводится перед каждым половым актом, ее действие начинается через 10 мин и продолжается 2 ч, но если в течение 1 ч не произошла эякуляция, рекомендуют введение нового суппозитория.

Преимущества

- Снижают риск инфекций, передаваемых половым путем.
- Не оказывают системное действие на организм женщины.
- Могут использоваться в течение продолжительного времени.
- Могут сочетаться с другими барьерными методами контрацепции (колпачки, диафрагмы, презервативы).
- Некоторые формы могут быть использованы в качестве смазки.

Недостатки

- При использовании суппозиториях, таблеток, капсул необходимо соблюдать 5–10-минутный интервал перед каждым половым актом.
- При использовании спермицидов на основе ноноксинола не рекомендуется производить орошение влагалища ранее чем через 6 ч после полового акта, а при применении бензалкония хлорида — ранее чем через 2 ч после полового акта.

Ограничения к использованию

- Анатомические особенности, затрудняющие введение средства (стеноз, стриктуры влагалища и др.).
- Острые воспалительные заболевания наружных половых органов.
- Повышенная чувствительность к компонентам ЛС.

Побочные действия

- Раздражение слизистых оболочек.
- Аллергические реакции.

Литература

1. Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б. *Гормональные контрацептивы*. — М., 1997.
2. *Гормональная контрацепция* / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: Медпресс, 1998.
3. *Руководство по контрацепции* / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: Медпресс, 2006.
4. Прилепская В.Н., Яглов В.В. *Барьерные методы контрацепции // Акушерство и гинекология*. 1999; 1: 12–14.
5. Стрижаков А.Н. и др. *Современные методы контрацепции*. — М., 1996.
6. Ho P.C., Kwan M.S. *A prospective randomized comparison of levonorgestrel wits the Yuspe regimen in post-coital contraception // Hum. Reprod*. 1993; 8: 389–392.
7. Rabe T., et al // *Eur. J. Contraception and Reproductive Health Care*. 1997; 2: 2–20.
8. Roody R., et al. *A dosing study of nonxynol-9 and genital irritation // Int. J. STDs/AIDS*. 1992; 4: 165–170.
9. Senanayake P., Potts M. *An Atlas of Contraception*. — NY-London, 1995: 77–82.
10. Stone K., et al. *Primary prevention of sexually transmitted diseases // JAMA*. 1986; 255 (13): 1763–1766.
11. Yuspe A.A., Thurlow H.J., Ramzy I., Leyshon J.I. *Postcoital contraception — a pilot stady // J. Reprod. Med*. 1974; 13: 53–58.

РАЗДЕЛ III

**ОПИСАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

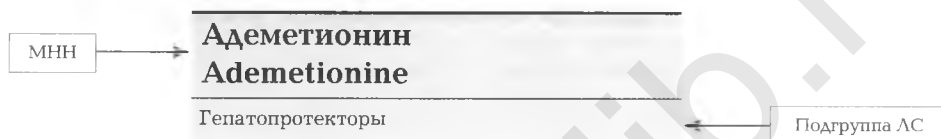
акusher-lib.ru

Описания лекарственных средств

В данной части раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упомянутых в разделах I и II. Информация о форме выпуска, показаниях, способе применения и дозах предназначена для повседневной практики врача-нефролога. Структура описания разработана издательством «Литтерра».

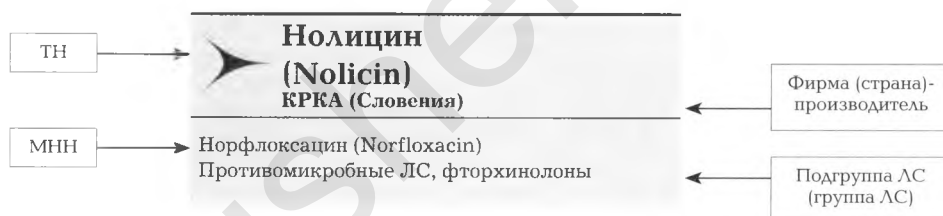
Международные непатентованные наименования (МНН)

Описания подготовлены редакторами издательства «Литтерра» на основе типовых клинико-фармакологических статей. В данном разделе приводятся описания лекарственных средств как имеющих, так и не имеющих утвержденное международное непатентованное наименование. Для ЛС, не имеющих МНН, указывается, как правило, химическое наименование. В качестве дополнительных источников также использовались: Государственный реестр лекарственных средств. М., 2006; РЛС. Энциклопедия лекарств, 2006; справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», 2006; International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance. Cumulative List. (<http://mednet.who.int>)



Торговые наименования (ТН)

Описания предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком



А

Азитрокс®
(Azithrox®)

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Азитромицин
Антибиотик, азитромицин**Форма выпуска**

Капсулы 500 мг №6 и 250 мг №3

Фармакологические свойства

Антибиотик широкого спектра действия. Замедляет рост и размножение бактерий, действует бактериостатически, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Действует на вне- и внутриклеточных возбудителей.

Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Концентрация в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24–34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1 р/сут.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит);
- скарлатина;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- инфекции урогенитального тракта (в т.ч. неосложненный уретрит и/или цервицит);
- болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erythema migrans);
- заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter Pylori* (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим макролидам); печеночная и/или почечная недостаточность; дети массой тела менее 45 кг (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Аритмия, детям с выраженными нарушениями функции печени или почек.

Применение при беременности и лактации

Применение препарата в период беременности и лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 р/сут. При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложненный уретрит или цервицит) — однократно 1 г.

При осложненном, длительно протекающем уретрите, цервиците, вызванном *Chlamydia trachomatis* — по 1 г три раза с интервалом в 7 дней (прием препарата в 1-й, 7-й и 14-й дни лечения). Курсовая доза 3 г.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диарея (5%), тошнота (3%), абдоминальные боли (3%); 1% и менее — диспепсия, метеоризм, рвота, мелена, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз; у детей — запоры, анорексия, гастрит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боль в грудной клетке (1% и менее).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость; у детей — головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушение сна (1% и менее).

Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, нефрит (1% и менее).

Аллергические реакции: сыпь, зуд, фотосенсибилизация, отек Квинке.

Прочие: повышенная утомляемость; кандидоз слизистой оболочки полости рта.

Азитромицин
(Azithromycin)

Антибиотики-макролиды, азитромицин

Капс. 250; 500 мг: Азитрал, Азитрокс, Азитромицин, Азитромицин-БИ, АзитРус, Зитролид, Зитролид форте, Зи-фактор, Сумамед, Сумамецин, Сумамокс, Хемомицин
Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 100; 200 мг: АзитРус, Сумамед, Сумамед форте, Хемомицин

Табл. п.п.о. 125; 500 мг: *АзитРус ФОРТЕ*, *Азицид*, *Зитроцин*, *Зи-фактор*, *Сумамед*, *Сумамокс*, *Хемомицин*

Ретард, пор. для приг. сусп. пролонг. дейст. для пр. внут. 2 г: *Зетамакс*

Лиоф. для приг. р-ра для инф. 500 мг: *Сумамед*

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции мочеполовых органов.

Взрослым:

- гонорейный уретрит — 1–2 г однократно;
- негонорейный уретрит — 1 г однократно;
- цервицит 500 мг — 1 р/сут в течение 6 сут или 1 г однократно;
- инфекции малого таза — в/в, 500 мг однократно, в последующее — внутрь, по 500 мг/сут; 7 сут;
- профилактика хирургической инфекции у лиц, оперированных по поводу рака груди — за 12 ч до операции, дозировать по массе тела).

Детям:

- неосложненный генитальный хламидиоз, негонokokковый уретрит — внутрь; 12–18 лет — 1 г однократно.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к макролидам), тяжелая печеночная недостаточность, кормление грудью.

Относительные: аритмия (риск развития желудочковых аритмий и удлинения интервала Q–T), выраженные нарушения функции печени или почек у детей, детский возраст (до 16 лет для в/в введения, до 6 мес для перорального введения): эффективность и безопасность не установлены).

Побочные эффекты:

Аллергические реакции: кожная сыпь (2,6–8%^B), мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эозинофилия, зуд, редко — анафилактический шок; гепатотоксическое действие: недомогание, тошнота, рвота, спазматические боли в животе, кожная сыпь, повышение температуры тела, желтуха, изменение лабораторных показателей (признаки холестаза) — все симптомы исчезают после отмены препарата, повышение активности печеночных трансаминаз; флебит в месте в/в введения; редко — токсическое действие на сердце: удлинение интервала Q–T на ЭКГ, мерцание и/или трепетание предсердий, внезапная смерть (у больных с удлиненным интервалом Q–T на ЭКГ); потеря слуха, обычно обратимая, у больных с заболеваниями печени или почек и/или пожилого возраста; нарушение функций ЖКТ в зависимости от дозы: гастралгия, абдоминальные боли (2,5%), диарея (3,6%^{B41}), тошнота, рвота, тенезмы, дисбактериоз, псевдомембранозный энтероколит, холестатическая желтуха, панкреатит; у детей в 2,3% (0–6,4%); интерстициальный нефрит, нарушение секреции антидиуретического гормона, кандидоз полости рта, кандидоз влагалища; нейтропения, агранулоцитоз, нейротоксичность (психотические реакции и кошмары), миастеноподобный синдром.

Взаимодействие

Алкоголь: увеличение максимальной концентрации алкоголя в крови на 40%, при одновре-

менном применении с азитромицином для в/в введения.

Алюминий- и магнийсодержащие антацидные средства: уменьшение концентрации в сыворотке крови азитромицина на 24% (необходимо принимать не менее, чем за 1 ч до или ч/з 2 ч после данных антацидных средств).

Алфентанил: увеличение периода действия алфентанила при длительном применении макролидов (ингибирование ферментов печени).

Астемизол, терфенадин, цизаприд: усиление риска токсического действия на сердце, мерцание, трепетание желудочков, пароксизмальная тахикардия и смерть. Применение противопоказано!

Варфарин: повышение риска кровотечений, особенно у лиц пожилого возраста, за счет увеличения ПВ, ослабления метаболизма и клиренса варфарина, применение требует мониторинга ПВ.

Глюкокортикоиды: снижение их биотрансформации.

Дигоксин: увеличение его содержания за счет препятствия инактивации в кишечнике (изменение кишечной флоры под влиянием эритромицина).

Другие препараты, оказывающие ототоксическое действие: увеличение риска последнего, особенно при использовании высоких доз и при нарушении функций почек.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: увеличение риска острого рабдомиолиза после окончания лечения эритромицином.

Карбамазепин, вальпроовая кислота: увеличение их концентрации в крови, развитие токсического эффекта, одновременное применение не рекомендуется.

Ксантины: аминофиллин (Эуфиллин), кофеин, теофиллин: повышение концентрации в крови и токсичности ксантинов за счет уменьшения их клиренса в печени (через 6 дней).

Нелфинавир: значительное повышение уровня азитромицина в крови.

Пенициллины: препятствие развитию бактерицидного эффекта пенициллинов за счет бактериостатического действия.

Средства для местного применения, антисептики, репелленты, парфюмерия, гигиенические и косметические средства: совместно на один и тот же участок кожи не наносить.

Средства, оказывающие гепатотоксическое действие: увеличение риска токсического действия на печень.

Средства, удлиняющие интервал Q–T: увеличение риска аритмий.

Триазолам и мидазолам: усиление фармакологических эффектов этих препаратов за счет снижения их клиренса.

Хлорамфеникол (Левомецетин), линкозамиды: уменьшение эффекта за счет вытеснения из связи с 50S-субъединицей рибосом, одновременное применение не рекомендуется.

Циклоспорин: увеличение его концентрации в плазме крови, риск нефротоксического действия.

Циметидин: увеличение плазменной концентрации эритромицина, риск потери слуха.

Эрготамиц, Дигидроэрготамиц: подавление его метаболизма, усиление спазма сосудов.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний) (Polyoxidonium)

Иммуномодуляторы

Табл. 12 мг: Полиоксидоний

Лиоф. для приг. р-ра для в/м и п/к введ. 3 мг: Полиоксидоний

Супп. рект. 12 мг: Полиоксидоний

Супп. вагин. и рект. 12 мг: Полиоксидоний

Показания и способы применения

- Комплексное лечение заболеваний, сопровождающихся угнетением иммунитета.
- Гнойно-септические заболевания.
- Острые и хронические вирусные и бактериальные инфекции.
- Простатит, уретрит, хронический пиелонефрит, цистит; хронический сальпингоофорит, эндометрит, кольпит (бактериальный и неспецифический).
- Эктопия влагалищной части шейки матки, дисплазия шейки матки, лейкоплакия травматической и вирусной этиологии.
- Угнетение иммунитета и кроветворения после лучевой и химиотерапии у больных с онкологическими заболеваниями.
- Активация регенераторных процессов (переломы, ожоги, некрозы); профилактика инфекционных осложнений у хирургических больных.

Взрослым:

- п/к или в/м — по 6–12 мг 1 р/сут. Курс лечения — 5–10 инъекций (при необходимости — 2–3 мес по 6–12 мг 1 раз в неделю). Перед введением порошок растворяют в 1–1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия, воды для инъекций или 0,25–0,5% раствора прокаина;
- ректально — по 0,1–0,2 мг/кг 1 раз в день (на ночь) после очищения кишечника. В первые 3 дня — ежедневно, затем — с интервалом 48 ч. Курс лечения — 9 суппозиторийев. При необходимости курс повторяют через 3–4 мес.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, кормление грудью.

Побочные эффекты:

болезненность в месте введения.

Взаимодействие:

Взаимодействие не описаны.

Р-р для инф. 200 мг/мл — 50; 100 мл: Альбумин человеческий 20%, Плазбумин 20, Уман альбумин
Р-р для инф. 20% — 50; 100 мл: Альбумин человека Биотест, Альбумин человека сывороточный, Зенальб-20

Показания и способы применения

- Гипоальбуминемия различного генеза.
- Шок (геморрагический, травматический, термический).
- Острая кровопотеря (снижение ОЦК более чем на 25–30%).
- Гнойно-септические состояния.
- Заболевания печени с нарушением альбумин-синтетической функции.
- Заболевания почек (нефрит, нефротический синдром).
- Заболевания ЖКТ с нарушением всасывания или проницаемости.
- Ожоговая болезнь.
- Острый геморрагический панкреатит или перитонит с выпотом жидкости в перитонеальную полость.

Взрослым:

- гиповолемия — 25 г альбумина (500 мл 5% альбумина или 100 мл 25% альбумина) в/в капельно с максимально переносимой скоростью. Повторить, если не достигнут адекватный ответ в течение 15–30 мин;
- гипопротейнемия — 50–75 г альбумина (25% раствор) со скоростью 100 мл за 30–40 мин. Для медленной инфузии, 50 г альбумина в 300 мл 10% глюкозы со скоростью 100 мл/ч;
- РДС взрослых — 25% альбумин в сочетании с диуретиками для коррекции перегрузки объемом; сопровождающей этот синдром;
- РДС взрослых или острое повреждение легких у пациентов с гипопротейнемией (менее 60 г/л) — фуросемид + альбумин превосходят фуросемид + плацебо (оксигенация, общий белок, общие потери жидкости).

Детям:

- 5% альбумин — острая или подострая потеря плазмы, например, при ожогах, панкреатите, травме или осложнениях операций, обмене плазмы. Гиповолемия — 2,5–12,5 г или 0,5–1,0 г/кг в/в капельно с максимально переносимой скоростью. Повторить при отсутствии адекватного ответа через 15–30 мин. Ожоги — начинать с введения кристаллоидов для поддержания объема плазмы. После 24 ч можно добавить альбумин в начальной дозе 25 г с последующим титрованием дозы для поддержания концентрации альбумина 25 г/л или концентрации белка 52 г/л;
- 20% альбумин — тяжелая гипоальбуминемия, сопровождающаяся уменьшенным объемом плазмы, генерализованными отеками, когда необходимо ограничить поступление соли и воды в составе плазмозамещающих растворов; как дополнение к обменному переливанию крови в лечении гипербилирубинемии у новорожденных (1 г/кг за 1–2 ч до или во время обменного переливания крови для связывания и удаления билирубина);
- ранняя инфузионная терапия (не менее 10 мл/кг в первые 72 ч жизни) у недоношенных (до 32 нед гестации или менее 1500 г веса) — нет доказательств рутинного исполь-

Альбумин человека (Albumin)

Плазмозаместители

Р-р для инф. 100 мг/мл — 10; 20; 50; 100; 200; 400 мл: Альбумин, Альбумин плацентарный, Постаб

зования у недоношенных без сердечно-сосудистых нарушений. Не достаточно доказательств в поддержку инфузионной терапии у недоношенных с сердечно-сосудистыми нарушениями. Не достаточно доказательств в пользу какого-либо типа инфузионного средства (4,5%, 5%, 20%, 25% альбумина, свежезамороженной плазмы, 0,9% натрия хлорида, желатина) или эритроцитарной массы;

- гипоальбуминемия (30 г/л и ниже) у недоношенных (24–34 нед гестации) новорожденных — 5 мл/кг 20% альбумина — отсутствуют доказательства из рандомизированных исследований относительно влияния рутинного использованная инфузий альбумина у недоношенных новорожденных с гипоальбуминемией на смертность и заболеваемость и доказательства связи инфузий альбумина с серьезными побочными эффектами. Существует необходимость в качественных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований безопасности и эффективности инфузий альбумина у недоношенных новорожденных с гипоальбуминемией.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, тяжелая анемия, сердечная недостаточность, гиперволемиа, отек легких.

Относительные: артериальная гипертензия, нормальная концентрация альбумина (может приводить к перегрузке объемом и развитию АГ), почечная недостаточность (алюминий, присутствующий в препаратах альбумина в виде примеси, может накапливать и приводить к развитию анемии, энцефалопатии, гиперкальциемии и витамину D-резистентной остеомаляции), тромбоз, продолжающееся внутреннее кровотечение, ХСН.

Побочные эффекты: сердечная недостаточность (особенно у лиц с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы), снижение сократимости миокарда, отек легких, задержка соли и воды (чаще у пациентов, получивших большие объемы кристаллоидов перед введением альбумина); нарушения артериального давления, пульса и дыхания; озноб, лихорадка, гиперсаливация, тошнота или рвота, кожная сыпь или крапивница, тахикардия; передача инфекции (предполагают, что препараты альбумина несут потенциальный риск передачи вирусных и субвирусных частиц, особенно болезни Крейтцфельда-Якоба).

Взаимодействие

Фармацевтические не совместим с гидрохлоридом верапамила, этанолсодержащими растворами, растворами аминокислот, жировыми эмульсиями и гидролизатами протеина.

Амикацин (Amikacin)

Антибиотики-аминогликозиды

Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 250; 500 мг: Амикацин, Амикацина сульфат

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250; 500 мг: Амикацина сульфат

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250; 500 мг: Амикацин, Амикацина сульфат, Амикацин-Виал

Р-р для в/в и в/м введ. 50; 250 мг/мл — 2 мл: Амикацин, Селемицин

Показания и способы применения

- Системное действие. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.
- Инфекции мочеполовых путей: пиелонефрит, цистит, простатит, уретрит, гонорея.
- Инфекции брюшной полости, в т.ч. перитонит.
- Сепсис, раневая инфекция, послеоперационные инфекции.

Взрослым:

- в/м в/в: 15 мг/кг, 2–3 р/сут; после сеанса гемодиализа — дополнительная доза — 3–5 мг/кг. Максимальные дозы — 15 мг/кг/сут, 1,5 г 1 р/сут, 10 сут; разовую дозу 500 мг вводить путем в/в инфузии (растворить в 100–200 мл растворителя и вводить более 30–60 мин); продолжительность лечения при в/в применении — 3–7 сут, при в/м — 7–10 сут; больным с почечной недостаточностью — коррекция режима дозирования.
- пиелонефрит — в/м, 500 мг/сут; цистит, простатит — в/м, 500 мг/кг/сут, 5 сут; уретрит, гонорея — 250 мг каждые 12 ч.
- инфекции брюшной полости — 0,5 мг/кг каждые 12 ч, в сочетании с цефтазидимом; перитонит — в/в, 7,5 мг/кг каждые 12 ч, в сочетании с метронидазолом;
- сепсис — 15 мг/кг/сут, 2 р/сут, в сочетании с цефтазидимом; 5 мг/кг каждые 8 ч в сочетании с цефотаксимом; раневая инфекция, послеоперационные инфекции — в сочетании с цефокситимом или метронидазолом.

Детям:

- цистит, вызванный *E. coli*B — в/м, 7,5 мг/кг, однократно;
- серьезные инфекции (пиелонефрит), вызванные грамотрицательной флорой, устойчивой к гентамицину, — в/в, медленно (более 3–5 мин). 1 мес–18 лет: 7,5 мг/кг каждые 12 ч. 12–18 лет: 7,5 мг/кг каждые 12 ч, при серьезных инфекциях увеличение дозы до 7,5 мг/кг каждые 8 ч (максимальная доза 500 мг каждые 8 ч до 10 дней, т.е. максимальная курсовая доза 15 г). Однократный режим дозирования — в/в или инф., 15 мг/кг каждые 24 ч (1 мес–18 лет).

Побочные эффекты

Иногда: ототоксическое действие: снижение слуха, звон, гудение, ощущение «закладывания» в ушах; токсическое действие на вестибулярный аппарат;

Редко: нефротоксическое действие; потеря аппетита, тошнота, рвота.

Взаимодействия:

См. гентамицин.

Гель для наружного применения не следует одновременно использовать с другими лекарственными средствами для наружного применения.

Аминокaproновая кислота (Aminocaproic acid)

Ингибиторы фибринолиза

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. [для детей]
60 г: Аминокaproновая кислота
Р-р для инф. 50 мг/мл — 100; 200 мл:
Аминокaproновая кислота

Показания и способы применения

- Преждевременное отслоение плаценты.
- Осложненный аборт.
- Метроррагии, ассоциированные с ВМК.

Взрослым:

- при остром кровотечении: в/в, 4–5 г в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, в течение 1 ч, затем по 1 г (в 50 мл) каждый час в течение 8 ч или до полной остановки кровотечения, при продолжающемся кровотечении инфузии повторяют каждые 4 ч; внутрь по 5 г, затем по 1 г каждый час в течение не более 8 ч до полной остановки кровотечения; внутрь или в/в капельно, 100 мг/кг или 3 г/м² в течение первого часа, затем 33,3 мг/кг в час (1 г/м² в час), но <18 г/м² в течение 24 ч.
- метроррагии, ассоциированные с ВМК: внутрь, 3 г каждые 6 ч в период менструации — снижает кровопотерю.

Детям:

- острое кровотечение: внутрь или в/в капельно, 100 мг/кг или 3 г/м² в течение первого часа, затем 33,3 мг/кг в час (1 г/м² в час), но ≤18 г/м² в течение 24 ч.

Беременность: противопоказан (для парентерального применения).

Противопоказания (для парентерального применения).

Гиперчувствительность; гиперкоагуляция (тромбообразование, тромбоэмболия), склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям; коагулопатия на фоне ДВС; нарушения мозгового кровообращения; ДВС-синдром.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбоэмболические осложнения, гипотензия, брадикардия, аритмия.

Со стороны ЖКТ: спазмы в животе.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Дерматологические: кожная сыпь.

Со стороны репродуктивной системы: негативное влияние на фертильность, обусловленное антифибринолитической активностью аминокaproновой кислоты (предположительно).

Прочие: мышечная слабость, почечная недостаточность.

Взаимодействие

Антиингибиторы коагуляции или фактор свертывания IX — может повышать риск тромботических осложнений.

Контрацептивы оральные эстрогенсодержащие или эстрогены — усиление тромбообразования.

Тромболитические средства (алтеплаза, антистреплаза, стрептокиназа, проурокиназа) — эффекты аминокaproновой кислоты и этих средств антагонистичны.

Аминометилбензойная кислота (Aminomethylbenzoic acid)

Гемостатические средства, ингибиторы фибринолиза

Р-р для в/в и в/м введ. 10 мг/мл — 5 мл: Амбен
Губка 1 г: Гемостатическая губка с амбеном.

Показания и способы применения

- маточное кровотечение, родовспоможение, замедленная инволюция матки, медицинский аборт, ручное отделение плаценты, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, эмболия амниотической жидкостью.

Взрослым:

- в/в струйно, 5–10 мл 1% раствора или в/м 100 мг (при остром генерализованном фибринолитическом кровотечении). Для прекращения фибринолиза на фоне лечения стрептокиназой — 50 мг; при развитии синдрома коагулопатии — 50–100 мг или в/м 100 мг, при необходимости возможно повторное введение (не ранее чем через 4 ч). При остром фибринолизе дополнительно вводят фибриноген, контролируя при этом фибринолитическую активность крови и содержание в ней фибриногена. Максимальная разовая доза — 100 мг (10 мл 1% раствора);
- местно. От 1/4 части губки до 3–4 губок и более (в зависимости от степени, характера и места кровотечения). После быстрого осушения кусочки губки прижимаются марлевым шариком к кровоточащей поверхности на 3–5 мин. Губка может помещаться в марлевый тампон для рыхлой тампонады полости. Тампон извлекают через 24 ч. При необходимости извлеченной губкой покрывают всю раневую поверхность, также допустимо распылять шприцом или распылителем.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Гиперчувствительность, склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, ХПН, кормление грудью; кровоизлияние в стекловидное тело, тяжелые формы ИБС и ишемии мозга.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение АД, тахикардия, ортостатическая гипотензия (редко).

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, диарея.

Дерматологические: тромбфлебит в месте инъекции, гиперчувствительность, аллергические реакции.

Прочие: головокружение, почечная колика (при образовании сгустков крови в мочевыводящих путях), катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей.

Взаимодействия

Совместим с раствором декстрозы, гидролизатами, противошоковыми жидкостями.

Амоксициллин (Amoxicillin)

Антибиотики-аминопенициллины

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг/5 мл — 40 г: Амоксициллин

Капс. 250; 500 мг: Амоксициллин, Амоксициллин ДС, Хиконцил

Капс. 250 мг: Амосин, Оспамокс

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг — 1,5 г: Амосин

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг — 3 г: Амосин

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг/5 мл — 5,1; 8,5 г: Оспамокс

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг/5 мл — 6,6; 11 г: Оспамокс

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг/5 мл — 21,875 г: Грамокс-Д

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг/5 мл — 60 г: Амоксициллин, Амосин

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг/5 мл — 64,8 г: Хиконцил

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 500 мг — 6 г: Амосин

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 500 мг/5 мл — 12; 20 г: Оспамокс

Табл. 250; 500 мг: Амоксициллин, Амосин

Табл. п.п.о. 500 мг: Амоксициллин

Табл. п.о. 500 мг: Амоксициллин Ватхэм, Оспамокс

Табл. п.о. 1 г: Оспамокс

Табл. дисп. 125; 250; 500 мг; 1 г: Флемоксин Солютаб

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции мочеполовой системы: пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, эндометрит, цервицит.
- Гонорея.
- Перитонит, холангит, холецистит.
- Сепсис (профилактика постоперационного сепсиса).

Взрослым:

- пиелонефрит (острый): первая доза — 2 г, затем 1 г 2 р/сут, 9 дней или 750 мг 3 р/сут, 12 сут; 1 г каждые 8 ч, в сочетании с нетилмицином), пиелит, цистит (500 мг 3 р/сут, 3 сут), уретрит, эндометрит, цервицит — при гинекологических заболеваниях — 1,5–2 г 3 р/сут или по 1–1,5 г 4 р/сут;
- гонорея (3 г однократно, в сочетании с пробенецидом (у беременных: 3 г однократно, через 30 мин после пробенецида — эффект сравним со спектиномицином и цефтриаксоном) — при острой неосложненной гонорее 3 г однократно; при лечении женщин — 2 раза;
- при тяжелых инфекциях — внутрь, до или после приема пищи, 0,75–1 г 3 р/сут; у пациентов с нарушением функции почек при кли-

ренсе 15–40 мл/мин интервал между приемами — 12 ч; менее 10 мл/мин — дозу уменьшают на 15–50%; при анурии — максимальная доза 2 г/сут.

Детям:

- инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: внутрь в виде суспензии. Младше 2 лет: 20 мг/кг 3 р/сут 2–5 лет: 0,125 г 3 р/сут. 5–10 лет: 0,25 г 3 р/сут;
- при тяжелом течении инфекции — 60 мг/кг 3 р/сут. Недоношенные и новорожденные: снижение дозы, возможно увеличение интервала между приемами. Курс лечения — 5–12 сут;
- острые инфекции мочевыводящих путей: по 30 мг/кг/сут, 3 р/сут, 4–10 сут.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), аллергический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), кормление грудью.

Относительные: почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе.

Побочные эффекты

Иногда: интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь); лейкопения и нейтропения (боль в горле, повышенная температура); судорожные припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы, или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); тошнота, рвота; головная боль; кандидоз полости рта (болезненность языка и слизистой полости рта, белые наложения); кандидоз влагалища (влагалищный зуд, выделения).

Редко: аллергические реакции: анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), эксфолиативный дерматит (покраснение кожи, появление чешуек), проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи; колит, вызванный *Clostridium difficile*, — сильные спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, возможен кровавый понос, лихорадка, может возникать через несколько недель после окончания применения; диарея.

Взаимодействия

См. ампициллин.

Амоксициллин + Клавулановая кислота (Amoxicillin + Clavulanic acid)

Антибиотики-аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г + 200 мг: Амоксиклав, Амоксициллин + Клавулановая кислота, Кламосар, Ликлав

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 500 мг + 100 мг: Амоксилав, Амоксициллин + Клавулановая кислота, Кламосар, Ликлав

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг + 31,25 мг/5 мл — 11,5 г: Аугментин

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг + 31,25 мг/5 мл — 11,78 г: Медоклав

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг + 31,25 мг/5 мл — 25 г: Амоксилав

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг + 62,5 мг/5 мл — 25 г: Амоксилав

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 400 мг + 57 мг/5 мл — 8,75; 12,5; 17,5; 35 г: Амоксилав

Табл. дисп. 125 мг + 31,25 мг: Флемоклав Солютаб

Табл. дисп. 250 мг + 62,5 мг: Флемоклав Солютаб

Табл. дисп. 500 мг + 125 мг Амоксилав Квиктаб, Флемоклав Солютаб

Табл. дисп. 875 мг + 125 мг: Амоксилав Квиктаб

Табл. п.п.о. 250 мг + 125 мг: Амоксилав, Арлет, Панклав

Табл. п.п.о. 500 мг + 125 мг: Амоксилав, Арлет, Аугментин, Панклав

Табл. п.п.о. 875 мг + 125 мг: Амоксилав, Арлет

Табл. п.п.о. 250 мг + 125 мг: Аугментин, Рапиклав

Табл. п.п.о. 500 мг + 125 мг: Рапиклав

Табл. п.п.о. 875 мг + 125 мг: Аугментин

Табл. с модиф. высв. п.п.о. 1 г + 62,5 мг: Аугментин СР

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции мочеполовой системы и органов малого таза: пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, цервицит, сальпингофорит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, простатит, септический аборт, послеродовый сепсис, пельвиоперитонит.
- Гонорея.
- Сепсис, лихорадка на фоне нейтропении после химиотерапии у онкологических больных.
- Перитонит; аппендицит у детей.
- Профилактика инфекций в хирургии.

Взрослым:

- Расчет дозировки проводится по амоксициллину.
- внутри: по 250 мг 3 р/сут, при тяжелых инфекциях — 500 мг 3 раза или 1 г 2 р/сут (в пересчете на амоксициллин); курс лечения — до 14 дней;
 - в/в по 1 г 3 (4) р/сут, максимальная суточная доза — 6 г; курс лечения — до 14 дней;
 - при ХПН уменьшают кратность введения: при КК 10–30 мл/мин — в/в 1 г, затем по 500 мг в/в или по 250–500 мг внутр 2 р/сут; <10 мл/мин — 1 г, затем по 500 мг/сут в/в или 250–500 мг/сут внутр в один прием;
 - во время и в конце гемодиализа дополнительно вводят по 500 мг в/в.

Детям:

- при аппендиците: в/в 100 мг/кг/сут, затем перорально 50 мг/кг/сут, не менее 5 сут;
- при инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, расчет дозировки проводится по амоксициллину. Детям старше 12 лет назначать взрослую дозу. До 12 лет в виде

суспензии, сиропа или капель для приема внутрь, кратность — 3 р/сут. внутрь. Разовая доза: 9 мес–2 года: 62,5 мг; 2–7 лет: 125 мг; 7–12 лет: 250 мг. В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены. Суточные дозы: 9 мес–2 года: 20–40 мг/кг/сут; 2–12 лет: 20–50 мг/кг/сут. Парентерально. Недоношенные, дети до 3 мес и в перинатальном периоде: 25 мг/кг каждые 12 ч. До 3 мес в постперинатальном периоде — 25 мг/кг каждые 6 ч; 3 мес–12 лет: 25 мг/кг (30 мг/кг в расчете на весь препарат) каждые 8 ч; в тяжелых случаях каждые 6 ч. По 20 мг/кг/сут, 7 сут.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспорином и другим β-лактамым антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при подозрении ввиду риска развития кореподобной сыпи), фенилкетонурия (для форм, содержащих в качестве вспомогательного вещества аспартам).

Относительные: кормление грудью, тяжелая печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ (в т.ч. в анамнезе, особенно колит, связанный с применением пенициллинов), ХПН.

Побочные эффекты

Иногда: анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное снижение артериального давления), проявления сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), зуд кожи; мультиформная эритема или синдром Стивенса–Джонсона (образование пузырей, отслойка кожи и слизистых оболочек; лихорадка); токсический эпидермальный некролиз (образование пузырей, отслойка кожи, боль в суставах или мышцах, красные эрозии на коже); кандидоз полости рта (болезненность полости рта, белые наложения); кандидоз влагалища (влагалищный зуд, выделения); умеренная диарея; головная боль, озноб, лихорадка.

Редко: увеличение лабораторных показателей печеночных тестов, дисфункция печени, холестатический гепатит (боль в животе, лихорадка, тошнота, рвота, желтуха), боль в грудной клетке, колит, вызванный *S. difficile* (спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, кровавый понос, лихорадка), дизурические жалобы или задержка мочи; отеки, протенинурия или пиурия, лейкопения и нейтропения, судорожные припадки (высокие дозы или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); тошнота, рвота; глоссит

Взаимодействие

См. амоксициллин.

Пробенецид — не влияет на выведение клавулановой кислоты.

Ампициллин (Ampicillin)

Антибиотики-аминопенициллины

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг 5 мл — 40 г: Ампициллин

Капс. 250 мг: Ампициллин, Ампициллина тригидрат, Ампициллин-Ферейн, Стандациллин

Капс. 500 мг: *Стандациллин*
Леоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250; 500 мг; 1 г: *Ампициллина натриевая соль, Ампициллин-АКОС*

Леоф. для приг. р-ра для в/м введ. 250; 500 мг: *Ампициллина натриевая соль*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250; 500 мг: *Ампициллин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250; 500 мг; 1 г: *Ампициллин-Ферейн*

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 250; 500 мг; 1 г: *Ампициллин, Ампициллин-АКОС, Ампициллин-КМП*

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг|5 мл — 5 г: *Ампициллин*

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг — 1,5 г: *Ампициллин*

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг — 3 г: *Ампициллин*

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 250 мг|5 мл — 60 г: *Ампициллин*

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 500 мг — 6 г: *Ампициллин*

Табл. 250 мг: *Ампициллин, Ампициллина тригидрат, Ампициллин-КМП*

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей, пиелонефрит, пиелит, цистит.
- Гонорея.
- Перитонит.
- Бактериальная септицемия.

Взрослым:

- внутрь 0,25 г 4 р/сут за 0,5–1 ч до еды с небольшим количеством воды; при необходимости 3 г/сут;
- в/м и в/в при инфекциях средней тяжести — 0,25–0,5 г каждые 6–8 ч; при тяжелых инфекциях — 1–2 г 3–4 р/сут;
- курс: 5–10 дней — 2–3 нед, при хронических процессах — несколько месяцев.

Детям:

- инфекции мочеполового тракта: внутрь. Новорожденные: до 7 дней 30 мг/кг (максимально 62,5 мг) 2 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. Новорожденные 14–21 день: 30 мг/кг (максимально 62,5 мг) 3 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. Новорожденные 21–28 дней: 30 мг/кг (максимально 62,5 мг) 4 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. 1 мес–1 года: 62,5 мг 4 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. 1–5 лет: 125 мг 4 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. 5–12 лет: 250 мг 4 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. 12–18 лет: 500 мг 4 р/сут, удвоить дозу при тяжелой инфекции. В/м. 1 мес–18 лет: 25 мг/кг (максимально 500 мг) каждые 6 ч. В/в струйно или капельно. Новорожденные до 7 дней: 30 мг/кг каждые 12 ч, дозу удвоить при тяжелой инфекции. Новорожденные 7–21 день: 30 мг/кг каждые 8 ч, удвоить дозу при тяжелой инфекции. Новорожденные 21–28 дней: 30 мг/кг каждые 6 ч, дозу удвоить при тяжелой инфекции. 1 мес.–18 лет: 25 мг/кг (максимально 1 г) каждые 6 ч, дозу удвоить при тяжелой инфекции.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболелания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), кормление грудью, детский возраст (до 1 мес).

Относительные: бронхиальная астма, сенная лихорадка и др. аллергические заболелания, почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе.

Побочные эффекты

Иногда: аллергические реакции: анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), эксфолиативный дерматит (покраснение кожи, появление чешуек), проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи; колит, вызванный *Clostridium difficile* (сильные спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, кровавый понос, лихорадка), может возникнуть через несколько недель после окончания применения препарата; интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь); судорожные припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы препарата или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота); головная боль; кандидоз полости рта (болезненность языка и слизистой полости рта, белые наложения); кандидоз влагалища (влагалищный зуд, выделения).

Редко: лейкопения и нейтропения; боль в месте инъекции.

Взаимодействие

См. бензилпенициллин.

Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные средства — снижение их эффекта, приводящее к незапланированной беременности.

Ампициллин + Оксациллин (Ampicillin + Oxacillin)

Антибиотики комбинированные
(полусинтетические пенициллины)

Капс. 125 мг + 125 мг: *Ампиокс, Ампициллин, Оксациллин-Боримед, Ампициллин + Оксациллин, Оксамп, Оксампицин*

Леоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 133,4 мг + 66,6 мг: *Ампиокс-натрий*

Леоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 333,5 мг + 166,5 мг: *Ампиокс-натрий*

Леоф. для приг. р-ра для в/м введ. 133,4 мг + 66,6 мг: *Оксамп-натрий*

Леоф. для приг. р-ра для в/м введ. 333,5 мг + 166,5 мг: *Оксамп-натрий*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 133,4 мг + 66,6 мг: *Ампиокс-натрий, Оксамп-натрий*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 333,5 мг + 166,5 мг: *Ампиокс-натрий, Оксамп-натрий*

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 1334 мг + 66,6 мг: Ампиокс-натрий, Оксампицин, Оксамп-натрий

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 333,5 мг + 166,5 мг: Ампиокс-натрий, Оксампицин, Оксамп-натрий

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 375 мг + 125 мг: Оксамсар

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: синусит, тонзиллит, средний отит; бронхит, пневмония; холангит, холецистит; пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, цервицит; инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы и др.
- Профилактика послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах (в т.ч. на фоне иммунодефицита), инфекций у новорожденных (инфицирование околоплодной жидкости; нарушение дыхания новорожденного, требующее применения реанимационных мер; опасность возникновения аспирационной пневмонии).
- Тяжело протекающие инфекции (сепсис, эндокардит, менингит, послеродовая инфекция).

Детям:

- инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: в/м и в/в (струйно, капельно), суточная доза для детей старше 14 лет — 3–6 г; для новорожденных, недоношенных и детей до 1 года — 100–200 мг/кг/сут; 1–6 лет — 100 мг/кг/сут; 7–14 лет — 100 мг/кг/сут. Суточную дозу вводят в 3–4 приема, с интервалом 6–8 ч. При необходимости указанные дозы могут быть увеличены в 1,5–2 раза.

Противопоказания

Гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз.

Побочные эффекты

Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит; лихорадка, артралгия, эозинофилия, в редких случаях — анафилактический шок; суперинфекция, дисбактериоз, изменение вкуса, рвота, тошнота, диарея, редко — псевдомембранозный энтероколит, лейкопения, нейтропения, анемия; флебит и перифлебит (при в/в введении); при в/м — в месте введения инфильтрат, болезненность.

Взаимодействие

Антиациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища, аминогликозиды (при энтеральном назначении) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, эти-

нилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, НПВП и др. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в плазме, что увеличивает риск развития токсического действия.

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Ампициллин + Сульбактам (Ampicillin + Sulbactam)

Антибиотики-аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г + 500 мг: Амписид, Сульбацин, Сультасин

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 500 мг + 250 мг: Амписид, Сульбацин, Сультасин

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 1 г + 500 мг: Амписид, Сульбацин, Сультасин

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 500 мг + 250 мг: Амписид, Сульбацин, Сультасин

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г + 500 мг: Сулациллин

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 500 мг + 250 мг: Сулациллин

Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 500 мг + 250 мг: Сулациллин

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции различной локализации, вызванные чувствительными возбудителями.
- Инфекции мочевыводящих путей и половых органов: пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, эндометрит.
- Гонококковая инфекция.
- Профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза и кесаревом сечении.

Взрослым:

- в/м и в/в: капельно или струйно медленно, в/в применяют 5–7 дней, затем — в/м. Курс лечения — 5–14 сут (и более);
- при ХПН (КК <30 мл/мин) — увеличение интервалов между введениями;
- послеродовый эндометрит: 3 г в/в каждые 6 ч, 1,5 г в/в каждые 6 ч;
- неосложненная гонококковая инфекция: в/м 1,5 г однократно, в сочетании с пробенецидом; при неосложненной гонорее — 1,5 г, однократно.
- при трансуретральных операциях: 1,5 г в/в, за 30–90 мин до операции, затем каждые 8 ч в течение 24 часов; при кесаревом сечении: 1 г после пережатия пуповины — 1,5–3 г во время анестезии; затем в течение 24 ч после операции — в той же дозе каждые 6–8 ч.

Детям:

- инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: в/в, в/м. По 150 мг/кг/сут (100 мг/кг ампициллина и 50 мг/кг сульбактама), 3–4 р/сут, новорожденным до 1 нед и/или недоношенным детям — каждые 12 ч.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, кормление грудью.

Относительные: печеночная и/или почечная недостаточность.

Побочные эффекты

Анафилаксия, состояние, сходное с сывороточной болезнью (кожная сыпь, боль в суставах, повышенная температура), кожная сыпь, крапивница, зуд, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; лейкопения или нейтропения; колит, вызванный *S. difficile*^B (может проявляться через несколько недель после лечения препаратом); диарея, тошнота или рвота, кандидоз; изменение функциональных проб печени, холестатический гепатит; тромбофлебит (при в/в применении); дизурия, отеки, протеинурия, пиурия; головная боль, утомляемость, слабость, дрожь; судорожные припадки (особенно у пациентов с нарушением функции почек).

См. также: ампициллин, сультамициллин.

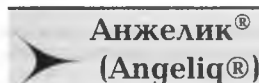
Взаимодействие

Аллопуринол — возрастает вероятность появления кожной сыпи, особенно при гиперурикемии.

Аминогликозиды — см. бензилпенициллин.

Оральные контрацептивы — как и другие аминопенициллины, ампициллин + сульбактам способен снизить эффективность оральных контрацептивов.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции ампициллина и сульбактама, увеличение концентрации препарата в крови и $T_{1/2}$.



Противоклиматерическое средство
(эстроген + гестаген)

Форма выпуска и состав

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дростиперона 2 мг.

Показания к применению

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания

Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормали-

зации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе; тромбоэмболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью

Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию — калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и тегарина.

Побочное действие

К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Схема приема

По 1 драже ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.

Способ применения и дозы

Ежедневно следует принимать по одной таблетке покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Р/У П №016029/01 от 30.11.2009.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «БАЙЕР» 107113 Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Апротинин (Aprotinin)

Ингибиторы протеаз

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 10 тыс. АТрЕ: *Апротекс*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 30 тыс. АТрЕ: *Веро-Наркан*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и внутривен. введ. 10 тыс. АТрЕ: *Контрикал*

Лиоф. для приг. р-ра для инф. 15 ЕД: *Ингитрил*

Конц. для приг. р-ра для в/в введ. 10 тыс. КИЕ/мл — 10 мл: *Гордокс*

Конц. для приг. р-ра для инф. 10 тыс. КИЕ/мл — 2; 5; 10 мл: *Ингипрол*

Р-р для инф. 10 тыс. КИЕ/мл — 50 мл: *Трасилол 500000*

Показания и способы применения:

- Применение до, после и во время родов (в т.ч. при эмболии околоплодными водами).
- Полименорея.
- Вспомогательная терапия у детей при коагулопатии, характеризующейся вторичным гиперфибринолизом (в начальной фазе, до наступления эффекта после применения гепарина натрия и замещения факторов свертывания), массивных кровотечениях во время тромболитической терапии.

Взрослым:

- в акушерской практике начальная доза — 1 млн КИЕ, затем — каждый час по 200 тыс. КИЕ до остановки кровотечения;
- при полименорее: в/в капельно по 100–200 тыс. КИЕ, при необходимости — до 500 тыс. КИЕ (в зависимости от интенсивности кровотечения).

Детям:

- при вспомогательной терапии и кровотечениях у детей в возрасте 1 мес–18 лет — в/в струйно (медленно) или капельно по 200 КИЕ/кг, затем (через 10 мин) — по 10 тыс. КИЕ/кг в течение 20 мин и более, и длительно, по 3 тыс. КИЕ/кг в 1 ч, до достижения контроля над кровотечением. Эффективность и безопасность применения у детей не изучена.

Беременность: противопоказан в I и III триместр

Противопоказания

Гиперчувствительность, резко выраженные аллергические реакции (в т.ч. на белок крупного рогатого скота); диссеминированное внутрисосудистое свертывание (за исключением фазы коагулопатии); кормление грудью.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность; аллергические реакции, анафилактические реакции (включая шок и сосудистую недостаточность); прочие: почечная недостаточность, летальный исход (у лиц, получавших высокие дозы апротинина на фоне операций, проводимых в условиях гипотермии и искусственного кровообращения, вследствие развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

Взаимодействие

Алтеплаза, анистреплаза, стрептокиназа, урокиназа — взаимное антагонистическое действие.

Введение апротинина перед операцией эффективно предотвращает возникновение серьезных кровотечений у пациентов, получавших тромболитические средства.

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Arginyl-alfa-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine)

Иммуномодуляторы

Р-р для в/м и п/к введ. 50 мкг/мл — 1 мл: *Имунофан*

Супп. рект. 0,1 мг: *Имунофан*

Спрей наз. дозир. 50 мкг/доза — 8,5 мл: *Имунофан*

Показания и способы применения

- Комбинированное лечение огухолей.
- При распространенном опухолевом процессе (III–IV стадии) различной локализации в плане комплексной или симптоматической терапии.
- Папилломатоз гортани и ротоглотки у детей.

Взрослым:

- перед химиолучевой терапией — по 1 мл 1 р/сут через день (курс — 3–5 инъекций);
- перед операцией — по 1 мл 1 р/сут через день (курс — 2–3 инъекции с последующим продолжением курса с тем же интервалом);
- при распространенном опухолевом процессе (III–IV стадии) различной локализации в плане комплексной или симптоматической терапии — по 1 мл 1 р/сут через день (курс — 5–7 мл, перерыв на 20 дней; повторение курса — 2–3 раза); ректально в суппозиториях, 1 суппозиторий — 100 мкг.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

Побочные эффекты

Аллергические реакции (не зарегистрированы).

Взаимодействие

Можно назначать в сочетании со стероидными и НПВС.

Ацетазоламид (Acetazolamide)

Ингибиторы карбоангидразы, диуретики

Табл. 250 мг: *Диакارب*

Показания и способы применения

- Отечный синдром (слабой и умеренной выраженности, в сочетании с алкалозом).
- Тетания, предменструальный синдром, подагра.
- Профилактика мигрени.
- Внутривенная гипертензия у детей.

Взрослым:

- Профилактика мигреней — 500 мг/сут. Начало действия 1–1,5 ч, максимальный эффект —

8–12 ч, продолжительность действия — 18–24 ч;

- отечный синдром — внутрь, по 250 мг 1–2 р/сут курсами по 5 дней с последующим двухдневным перерывом.

Детям:

- 1 мес–12 лет: внутрь или в/в капельно начинать с 8 мг/кг 3 р/сут, при необходимости увеличить максимум до 100 мг/кг/сут.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (включая сульфаниламидные производные), ОПН, печеночная недостаточность, гипокалиемия, ацидоз, гипокортицизм, болезнь Аддисона, уремия, сахарный диабет, беременность.

Относительные: отеки печеночного и почечного генеза.

Побочные эффекты

Часто: необычная усталость, слабость, диарея, общее недомогание, дискомфорт, учащенное мочеиспускание и увеличение количества мочи, потеря аппетита, металлический вкус во рту, тошнота или рвота, онемение, покалывание или жжение рук, пальцев рук и ног, стоп, рта, языка, губ и заднего прохода, снижение веса.

Редко: ацидоз, заболевание крови, мелена, механическая желтуха, неуклюжесть, конвульсии, кристаллурия, камни в почках, гиперчувствительность, гипокалиемия, умственные расстройства, миопия, парестезия, звон в ушах, тяжелая мышечная слабость, сонливость, головная боль.

Взаимодействие

Амфетамин, эфедрин, атропин, хинидин — удлинение их терапевтических и побочных эффектов вследствие защелачивания мочи и повышения их концентрации в крови.

Барбитураты и противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) — повышение риска остеомалации.

Другие мочегонные препараты — усиление диуретического эффекта, риск гипокалиемии.

Инсулин растворимый, пероральные гипогликемические средства — уменьшение гипогликемического эффекта (гипергликемия и глюкозурия у больных сахарным диабетом). Необходима коррекция дозы.

Кортикостероиды: глюкокортикоиды, минералокортикоиды — задержка натрия и воды, гипернатриемия, отеки. При длительной терапии — риск гипокалиемии и остеопороза.

Маннитол — увеличение снижения внутриглазного давления и диуреза.

Салицилаты — замедление выведения, риск интоксикации (большие дозы салицилатов).

Сердечные гликозиды — усиление их токсичности вследствие гипокалиемии. Ципрофлоксацин — кристаллурия вследствие уменьшения его растворимости в моче вследствие ее защелачивания.

Ацикловир (Aciclovir)

Средства лечения герпетических инфекций

Крем для наруж. прим. 5% — 2 г: Зовиракс
Крем для наруж. прим. 5% — 2; 5 г: Герпетад

Крем для наруж. прим. 5% — 3; 5; 10 г: Гервиракс

Крем для наруж. прим. 5% — 5 г: Ацигерпин, Виролекс, Герперакс

Крем для наруж. прим. 50 мг/г — 2; 5 г: Ацикlostад

Крем для наруж. прим. 5% — 2; 3; 5; 10 г: Ацикловир-Ферейн

Лиоф. для приг. р-ра для инф. 250 мг: Ацикловир-Тева, Виролекс, Зовиракс, Медовир

Мазь для наруж. прим. 5% — 2; 5; 10; 30 г: Ацикловир

Мазь для наруж. прим. 5% — 2; 3; 5; 10 г: Ацикловир Белупо

Мазь для наруж. прим. 5% — 2; 5 г: Ацикловир Гексал

Мазь для наруж. прим. 5% — 2; 3; 5 г: Ацикловир-Акри

Пор. для приг. р-ра для инф. 250 мг: Ацигерпин

Табл. 200; 400 мг: Ацикловир, Ацикловир-Акри, Ацикlostад

Табл. 200 мг: Ацикловир-АКОС, Виворакс, Виролекс, Герперакс, Зовиракс, Провирсан

Табл. дисп. 200 мг: Герпетад

Табл. п.п.о. 400 мг: Ацикловир Белупо

Показания и способы применения

- Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса.
- Простой герпес кожи и слизистых оболочек.
- Профилактика рецидивов простого герпеса.
- Герпес генитальный первичный.

Взрослым:

- инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, — в/в капельно по 5 мг/кг. Лицам со сниженным иммунитетом, герпетическим энцефалитом, ветряной оспой или опоясывающим лишаем — по 10 мг/кг. Кратность введения — 3 р/сут (вводят на протяжении 1 ч и более);
- простой герпес кожи и слизистых оболочек — внутрь по 200 мг 5 р/сут каждые 4 ч (кроме периода ночного сна) в течение 5 сут (при необходимости — дольше). При выраженном иммунодефиците (в т.ч. после трансплантации костного мозга или нарушении всасывания из кишечника) — по 400 мг 5 р/сут или в/в по 5 мг/кг 3 р/сут каждые 8 ч;
- профилактика рецидивов простого герпеса — по 200 мг 4 р/сут каждые 6 ч или по 400 мг 2 р/сут каждые 12 ч. Лечение следует начинать в продромальном периоде или при образовании первых элементов сыпи и проводить каждые 6–12 мес (периодически прерывают для диагностики возможных изменений в течение заболевания). При выраженном иммунодефиците — по 400 мг 5 р/сут. Профилактический курс лечения проводят в течение всего периода риска инфицирования;
- герпес генитальный первичный — по 200 мг 5 р/сут в течение 5–10 сут, при рецидиве — по 200 мг 5 р/сут в течение 5 сут. Для профилактики — по 200 мг 4 р/с или по 400 мг 2 р/сут в течение 6–12 мес; на фоне иммунодефицита — по 400 мг 4 р/сут в течение всего периода риска инфицирования;
- простой герпес кожи и слизистых оболочек, генитальный герпес (первичный и рецидивирующий); локализованный опоясывающий лишай (вспомогательное лечение): крем

или мазь наносят на пораженные участки 5 р/сут (как можно раньше после начала инфекции). Курс лечения — не менее 5 сут, максимум — 10 сут.

Детям:

- инфекции, вызванные Herpes simplex: внутрь. 1 мес–2 года: по 100 мг 5 р/сут в течение 5 сут (при возникновении новых поражений на фоне терапии лечение следует продолжить, при иммунодефиците или нарушении всасывания необходимо удвоить дозу). 2–18 лет: по 200 мг 5 р/сут в течение 5 сут (при возникновении новых поражений на фоне терапии лечение следует продолжить, при иммунодефиците или нарушении всасывания необходимо удвоить дозу); в/в капельно. Новорожденные (диссеминированная герпесвирусная инфекция): по 20 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 сут (21 день — при вовлечении ЦНС). 1–3 мес: по 20 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 сут (21 день — при вовлечении ЦНС). 3 мес–2 года: по 250 мг/м² каждые 8 ч в течение 5 сут (при иммунодефиците следует удвоить дозу). 12–18 лет: по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 5 сут (при иммунодефиците следует удвоить дозу);
- профилактика герпесвирусной инфекции у детей с иммунодефицитом: внутрь 1 мес–2 года: по 100–200 мг 4 р/сут. 2–18 лет: по 200–400 мг 4 р/сут;
- герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек: мазь наносят на пораженные участки тела каждые 4 ч в течение 5–10 сут, начиная с первых признаков заболевания.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к валацикловиру).

Относительные: дегидратация, почечная недостаточность, неврологические нарушения (в т.ч. в анамнезе), вызванные в/в введением цитотоксических препаратов, кормление грудью.

Побочные эффекты

При в/в введении — флебит; ОПН, гематурия; анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; сыпь, головная боль, головокружение, атаксия, тремор, судороги, сонливость, кома, делирий, психоз, галлюцинации, нарушение зрения; гипербилирубинемия, бессимптомное изменение функциональных проб печени; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гемолиз; гипотензия; лихорадка; крапивница, сыпь, анафилаксия, отеки, мультиформная эритема, синдром Стивена–Джонса, токсический эпидермальный некролиз; лимфаденопатия; при наружном применении: болезненность, жжение, покалывание, зуд, кожная сыпь, вульвит; при субконъюнктивальном применении: жжение в месте нанесения, блефарит, конъюнктивит, поверхностная кератопатия.

Взаимодействие

Зидовудин — возникновение усталости.

Интерферон альфа — риск развития почечной недостаточности.

Микофеноловая кислота — взаимное подавление элиминации (особенно на фоне ХПН).

Нефротоксичные препараты — увеличение вероятности развития почечной недостаточности.

Пробеницид — увеличение токсического эффекта ацикловира

Б

**Белара®**

Контрацептивное средство комбинированное
(эстроген + гестаген).

Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп (Германия)
произведено Грюненталь ГмбХ,
Германия, 52078, Аахен, Циглерштрассе, 6

Действующее вещество

30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Фармакодинамика

Длительное применение препарата Белара® приводит к уменьшению секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и, следовательно, подавлению овуляции, пролиферации эндометрия и его секреторной трансформации. Одновременно изменяются свойства слизи цервикального канала, что сопровождается затруднением прохождения сперматозоидов через цервикальный канал и нарушением их подвижности. Входящий в состав препарата Белара® хлормадинона ацетат — прогестаген, обладающий антиандрогенными свойствами. Его действие основывается на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, исключая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов. Помимо надежного противозачаточного действия, положительное действие препарата Белара® проявляется в нормализации менструального цикла, снижении выраженности проявления предменструального синдрома, частоты возникновения железодефицитной анемии, дисменореи, функциональных кист яичников, эктопической беременности, злокачественных образований эндометрия и яичников, некоторых форм доброкачественных заболеваний молочных желез и воспалительных заболеваний органов малого таза.

Показания к применению

Пероральная контрацепция.

Способ применения и дозы

Таблетки Белара® следует принимать внутрь (предпочтительно в одно и то же время). Необходимо принять первую таблетку в 1-й день менструального цикла и продолжить их прием ежедневно по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Затем сделать 7-дневный перерыв, в течение которого должно начаться менструальноподобное кровотечение. После 7-дневного перерыва следует возобновить прием таблеток Белара® из следующего блистера, независимо от того, прекратилось менструальноподобное кровотечение или нет. Таблетки необходимо выдавливать из блистера и проглатывать цели-

ком, выбирая ту таблетку, которая маркирована соответствующим днем недели. Выбор таблеток определяется направлением стрелки на упаковке.

Противопоказания

Беременность или подозрение на нее, период кормления грудью; наличие тромбозов (венозных и артериальных) в настоящее время или в анамнезе; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; курение в возрасте старше 35 лет; планируемое хирургическое вмешательство и период иммобилизации; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; неконтролируемая артериальная гипертензия; гепатиты; желтуха; нарушение функции печени в настоящее время или в анамнезе; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; генерализованный зуд и желтуха (холестаза), особенно в период предыдущей беременности или терапии эстрогенами; синдром Дубина-Джонсона; синдром Ротора; состояния/заболевания, сопровождающиеся нарушением оттока желчи; наличие в настоящее время или анамнезе опухоли печени (доброкачественных или злокачественных); выраженные боли в эпигастрии; увеличение печени или симптомы внутрибрюшного кровотечения; порфирия; наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе в анамнезе, или подозрение на них; выраженные нарушения метаболизма липидов; панкреатиты в настоящее время или анамнезе в сочетании с гипертриглицеридемией; мигрень или частые приступы головных болей; острые сенсорные нарушения, двигательные нарушения (парез, парез); эпилепсия; тяжелая депрессия; отосклероз во время предыдущих беременностей; кровотечение из влагалища или аменорея неясной этиологии, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные действия

Препарат хорошо переносится. Наиболее частыми побочными действиями являются кровотечения прорыва и кровянистые выделения из влагалища, головная боль и болезненность молочных желез (мастодиния).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 21 таблетке в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги или полипропилена/алюминиевой фольги. 1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Более подробная информация: см. инструкцию по медицинскому применению препарата.

Регистрационное удостоверение: П № 014429/01 от 24.12.2008

Бензидамин (Benzydamine)

Нестероидные противовоспалительные средства

Гель для наруж. прим. 5% — 50 г: *Тантум*

Табл. для рассас. 3 мг: *Тантум верде*

Р-р для мест. прим. 0,15% — 120 мл: *Тантум верде*

Спрей для мест. прим. дозир. 0,255 мг/доза — 30 мл: *Тантум верде*

Показания и способы применения

- Воспалительные заболевания влажной слизистой (грибковые и трихомонадные инфекции, воспаление в области зева матки).
- Воспалительные заболевания полости рта, ЛОР-органов, калькулезное воспаление слюнных желез у детей.

Взрослым:

- интравагинально. 500 мг порошка растворяют в 500 мл воды. Для разового спринцевания используют 140 мл полученного раствора. Раствор используют слегка подогретым, 1–2 р/сут. Процедуру проводят в положении лежа, жидкость должна оставаться во влажной в течение нескольких минут.

Детям:

- аэрозоль для местного применения. До 6 лет: по 1 дозе на каждые 4 кг массы тела (максимально — 4 дозы) каждые 1,5–3 ч. 6–12 лет: по 4 дозы каждые 1,5–3 ч.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, детский возраст до 12 лет (раствор для полоскания рта), фебрилитетонурия (таблетки для рассасывания).

Относительные: кормление грудью.

Побочные эффекты

Аллергические реакции: эритема, сыпь, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация; сонливость; местные реакции (онемение тканей и/или чувство жжения в ротовой полости, сухость во рту); нефротоксический эффект.

См. также *диклофенак*.

Взаимодействия

См. *диклофенак*.

Бензилпенициллин (Benzylpenicillin, Penicillin G)

Антибиотики-пенициллины природные

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 300 тыс.; 500 тыс.; 600 тыс.; 1 млн.; 1,2 млн ЕД: *Бензилпенициллин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250 тыс., 500 тыс., 1 млн ЕД: *Бензилпенициллин калия, Бензилпенициллина натриевая соль*

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 250 тыс., 500 тыс., 1 млн ЕД: *Бензилпенициллин калия, Бензилпенициллина натриевая соль*

Пор. для приг. р-ра для инъек. 500 тыс.; 1 млн: *Бензилпенициллин-КМП*

Пор. для приг. сусп. для в/м введ. 3 млн МЕ: *Прокаи пенициллин G 3 мега*

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Гнойно-воспалительные заболевания в акушерско-гинекологической практике (послеродовый эндометрит), лечение гинекологических инфекций.
- Сифилис (первичный, вторичный нейросифилис).
- Гонорея.
- Сепсис, септицемия, пиемия; септический эндокардит: острый и подострый.
- Перитонит, профилактика инфекционных осложнений при аппендэктомии.
- Лечение или профилактика инфекций стрептококка группы В у новорожденных.

Взрослым:

- послеродовый эндометрит — пенициллин в/в 3–5 млн МЕ каждые 6–8 ч, сочетание с аминогликозидом, клиндамицином, цефокситимом;
- первичный и вторичный сифилис: в/м 1 млн МЕ/сут, 15 сут; в/м 600 тыс. МЕ/сут; нейросифилис: ежедневные в/в 6-часовые инфузии по 30 млн МЕ, 10 сут более эффективны, чем 4-часовые по 20 млн МЕ/сут, 3 нед);
- гонорея — в/м 4,5 млн МЕ/сут в сочетании с пробеницидом; уретрит: в/м 4,8 млн МЕ/сут, в сочетании с пробеницидом; гонококковый тендосиновит и артрит: в/в по 1 млн МЕ каждые 3 ч курс 3 сут;
- сепсис (в сочетании с аминогликозидами): в/в, в/м, 20–30 млн МЕ/сут, 480 тыс. МЕ/кг/сут, кратность 4 р/сут или 0,7–1,7 млн МЕ/кг 3 р/сут; септический эндокардит: острый и подострый — 10–20 млн ЕД/сут;
- перитонит (в/в, в сочетании с аминогликозидами, метронидазолом: 600 тыс. МЕ 4 р/сут; профилактика инфекционных осложнений при аппендэктомии: в/в, 400 000 МЕ/кг во время операции, в сочетании с хлорамфениколом, затем — каждые 4–24 ч или 200 000 МЕ/кг/сут, 8 р/сут в сочетании с тобрамицином). При в/м и в/в применении при легком течении инфекции: 1–2 млн ЕД 4 р/сут, среднетяжелом течении — 2,5–5 млн ЕД 4 р/сут; при тяжелых инфекциях — 10–20 млн ЕД/сут, до 40–60 млн ЕД (газовая гангрена). Эндолюмбально вводят при инфекционных энцефалитах, миелитах, и воспалении мозговых оболочек. П/к применяют для обкалывания инфильтратов — 100 000–200 000 ЕД в 1 мл 0,25%–0,5% раствора прокаина. В серозные полости вводят в концентрации: 10 000–20 000 ЕД/мл, затем — в/м введение. При нагноительных процессах в легких вводят раствор препарата интратрахеально (после тщательной анестезии зева, гортани и трахеи) — взрослым 100 000 ЕД в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Детям:

- в/в медленным болюсом или инфузионно. Недоношенным или новорожденным до 7 дней 50 мг/кг каждые: 12 ч. Новорожденные 7–28 дней: 50 мг/кг каждые 8 ч.

Беременность: с осторожностью.

нение с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год). Кандидозный баланит.

- Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД.
- Микозы кожи.
- Глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием терфенадина или астемизола; период лактации.

С осторожностью

Детям до 3-летнего возраста рекомендуется применение флуконазола в виде раствора для инфузий, сиропа, или порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, а не твердых лекарственных форм; беременность.

Применение при беременности и в период лактации

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза применения для матери значительно превышает возможный риск для плода. Поскольку концентрация флуконазола в грудном молоке и в плазме одинакова, применять препарат в период лактации — противопоказано.

Способ применения и дозы

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции.

Взрослым и детям старше 15 лет (массой тела более 50 кг):

- При вагинальном кандидозе флуконазол — однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза — 150 мг 1 раз в месяц. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 месяцев. Некоторым больным может потребоваться более частое применение флуконазола.
- При баланите, вызванном *Candida*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.
- При микозах кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи и кожи паховой области — 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 р/сут. Длительность терапии составляет 2–4 недели, однако, при микозах стоп, возможна более длительная терапия (до 6 недель).
- При отрубевидном лишае — 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 недель. Некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 р/сут в течение 2–4 недель.
- При онихомикозе рекомендуемая доза флуконазола составляет 150 мг 1 раз в неделю. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя. Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3–6 мес и 6–12 мес соответственно. Скорость роста ногтевых пластин у разных людей может варьировать.
- При кандидозе слизистых оболочек у детей флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3 мг/кг, в следующих средних дозах:

в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) — в 1-й день 100–150 мг, далее — по 50 мг; в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) — в 1-й день 100–200 мг, далее — по 100 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) — в 1-й день 100–150 мг, далее — по 50–100 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 30–40 кг) — в 1-й день 250–300 мг, далее — по 100–150 мг. Длительность терапии — не менее 3 недель.

- Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, флуконазол назначается однократно в суточной дозе 3–12 мг/кг, в следующих средних дозах: в возрасте 3–6 лет (масса тела 15–20 кг) — 50–250 мг, в возрасте 7–9 лет (масса тела 21–29 кг) — 50–300 мг; в возрасте 10–12 лет (масса тела 30–40 кг) — 100–350 мг; в возрасте 12–15 лет (масса тела 40–50 кг) — 100–400 мг. Длительность терапии — до устранения индуцированной нейтропении.

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Применение у пожилых людей. При отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

Побочное действие

Микофлюкан, как правило, хорошо переносится.

Аллергические реакции: кожная сыпь, редко — мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса–Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактикоидные реакции (в том числе ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, редко — судороги.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко — нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в том числе с летальным исходом.

Со стороны органов кроветворения: редко — лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала Q-T, мерцание/трепетание желудочков.

Прочие: редко — нарушение функции почек, алоpecia, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое. Промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в

течение 3 ч снижает концентрацию флуконазола в плазме крови приблизительно на 50%.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

Отпускаются из аптек без рецепта врача.

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабора-торис Лтд»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел: (495) 795-39-39, 783-29-01

факс: (495) 795-39-08

Более подробную информацию по препарату см. Инструкцию по применению.

Регистрационный номер: П №014389/01

Мифепристон (Mifepristone)

Антигестагены

Таб. 10 мг: *Агеста, Гинепристон*

Таб. 50 мг: *Гинестрил, Мифепристон*

Таб. 200 мг: *Мифегин, Мифепристон, Мифолиан, Пенкрофтон*

Показания и способы применения

- Медикаментозное прерывание маточной беременности на сроке ≤ 49 сут (в комбинации с мизопростолом).
- Подготовка и индукция родов при доношенной беременности.
- Лейомиома матки (размером до 12 нед беременности).
- Экстренная (посткоитальная) контрацепция (в течение 72 ч после полового акта без предшествующего применения контрацептивных средств или методов, а также при неудачном их применении, в том числе ошибка при применении календарного метода, неудачное прерывание полового акта, разрыв или сползание презерватива).
- Лечение и профилактика кровотечений, вызванных прогестогенными контрацептивами.

Взрослым:

- медикаментозное прерывание маточной беременности: внутрь, 600 мг (3 таблетки по 200 мг), однократно в 1-й день, затем (при отсутствии аборта) 400 мкг (2 таблетки по 200 мкг) мизопростола, однократно в 3-й день. Пациентка должна находиться под наблюдением медицинского персонала в течение ≥ 2 ч после применения. Через 36–48 ч после приема мифепристона пациентка должна пройти УЗИ-контроль. Через 8–14 сут повторно проводят клиническое обследование и УЗИ, а также определяют уровень β -ХГЧ для подтверждения произошедшего выкидыша. При отсутствии эффекта от применения препарата на 14-й день (неполный аборт или продолжающаяся беременность) проводят вакуум-аспирацию с последующим гистологическим исследованием аспириата;

- подготовка и индукция родов при доношенной беременности: внутрь, в присутствии врача, 200 мг однократно. Через 24 ч — повторный прием 200 мг. Через 48–72 ч проводят оценку состояния родовых путей и при необходимости вводят простагландины или окситоцин;
- лейомиома матки: внутрь, 50 мг 1 р/сут, длительность лечения — 3 мес;
- экстренная контрацепция: внутрь, за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи (в ближайшие 72 ч после незащищенного контрацепцией полового акта), 10 мг (вне зависимости от фазы м.ц.);
- лечение и профилактика кровотечений, вызванных прогестагенными контрацептивами — 50 мг однократно внутрь.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан для лечения лейомиомы матки и при посткоитальной контрацепции, а также для прерывания беременности, не подтвержденной клиническими исследованиями или превышающей по сроку 42 сут после прекращения менструации, или развившейся после отмены гормональной контрацепции, или для подготовки и индукции родов при недоношенной или переношенной беременности

Противопоказания

Абсолютные: геморрагические состояния, хроническая надпочечниковая недостаточность и длительная терапия ГК, эктопическая беременность (не прерывает), недиагностированные образования яичников, гиперчувствительность к мифепристону, мизопростолу или другим простагландинам, наличие установленного ВМК (необходимо удалить до начала процедуры), порфирия, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, тяжелая экстрагенитальная патология, воспалительные заболевания женских половых органов (для прерывания беременности), гестоз тяжелой степени (для подготовки и индукции родов), преэклампсия (для подготовки и индукции родов), эклампсия (для подготовки и индукции родов), субмукозное расположение миоматозных узлов (для лечения лейомиомы матки), большие размеры лейомиомы (>12 нед беременности) — для лечения лейомиомы матки, опухоли яичников (для лечения лейомиомы матки), гиперплазия эндометрия (для лечения лейомиомы матки), кормление грудью (для лечения лейомиомы матки и при посткоитальной контрацепции).

Относительные: анемия, курение у женщин старше 35 лет, тяжелой анемия, нарушения гемостаза, гипокоагуляции, хронической патологии сердечно-сосудистой системы (в том числе АГ), печени, дыхательной системы, почек, инсулинзависимом сахарном диабете.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: снижение концентрации гемоглобина, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, диарея, диспепсия.

Со стороны дыхательной системы: синусит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, тревога, астения, бессонница, обмороки, беспокойство.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, эпилепсия (для эндолумбального введения), гиперкалиемия, аритмии (для калиевой соли).

Относительные: кормление грудью.

Побочные эффекты

Иногда: аллергические реакции: анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), эксфолиативный дерматит (покраснение кожи, появление чешуек); проявления, сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница — 1,1–5%¹⁸, зуд кожи; психические нарушения (тревога, спутанность сознания, агитация, депрессия, галлюцинации, страх смерти); псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile* (сильные спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, возможен кровавый понос, лихорадка), может возникнуть через несколько недель после окончания применения препарата; интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь); лейкопения и нейтропения (боль в горле, повышенная температура);

Редко: судорожные припадки (высокие дозы или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); диарея, тошнота, рвота; головная боль, кандидоз полости рта (болезненность языка и слизистой полости рта, белые наложения), вагинальный кандидоз (вагинальный зуд и выделения).

Взаимодействие

Аминогликозиды — значительная взаимная инактивация, синергизм по противомикробной активности, интервал между введениями должен составлять не менее 1 ч, вводить в разные участки тела.

Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты, калиевые добавки — риск гиперкалиемии при использовании бензилпенициллина калиевой соли.

Кислоты, щелочи, окисляющие вещества в растворах углеводов с щелочным значением рН — быстрая инактивация бензилпенициллина натриевой соли.

Метотрексат — снижение клиренса метотрексата за счет конкуренции препаратов за канальцевую секрецию, увеличение его токсичности.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции пенициллина, увеличение его концентрации в крови и риска токсического действия.

**Блеомицин
(Bleomycin)**

Антрациклины, противоопухолевые средства

Леоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 15 МЕ: *Бленамакс*

Леоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 5 мг: *Блеомицетина гидрохлорид*

Леоф. для приг. р-ра для инъек. 15 мг: *Блеоцин*

Показания и способы применения

- Рак шейки матки.
- Рак вульвы.

Взрослым:

▪ рак шейки матки — в/м, в/в, п/к по 0,25–0,5 ЕД/кг (основания) или 10–20 ЕД/м² 2 р/нед каждые 3–4 нед.; в/в капельно (в виде 24-часовой инфузии) по 0,25 ЕД/кг (основания) или 15 ЕД/м² в 1–4-й день (5-й день); в/а в виде регионарной инфузии по 30–60 ЕД/сут (основания) в течение 1–24 ч. Максимальная суммарная доза — 500 тыс. МЕ;

▪ рак вульвы: в/м, в/в, п/к по 0,25–0,5 ЕД/кг (основания) или 10–20 ЕД/м² 2 р/нед каждые 3–4 нед.; в/в капельно (в виде 24-часовой инфузии) по 0,25 ЕД/кг (основания) или 15 ЕД/м² в 1–4-й день (5-й день). Максимальная суммарная доза — 500 тыс. МЕ.

Детям:

▪ дозы для детей соответствуют таковым для взрослых.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, ХПН; дыхательная недостаточность (фиброз легких, хроническая интерстициальная пневмония); декомпенсированная ХСН; тяжелая миелосупрессия (количество лейкоцитов — менее 2×10^9 /л, тромбоцитов — менее 100×10^9 /л); острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий герпес); кормление грудью.

Относительные: лучевая терапия или химиотерапия в анамнезе, курение (в т.ч. в анамнезе), нарушение функций печени и легких, болезнь Рейно или другие заболевания периферических сосудов, тяжелое нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 25–35 мл/мин, пожилой возраст.

Побочные эффекты

Гематологические: миелосупрессия; со стороны сердечно-сосудистой системы: плевроперикардит, сосудистая токсичность (в виде церебрального артериита, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда или тромботической микроангиопатии, синдрома Рейно), вазоспазм, легочно-сердечный коллапс, кровотечения, флебит, тромбоз; со стороны ЖКТ: рвота, потеря аппетита, стоматит, тошнота, диарея; со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит, прогрессирующий в фиброз легких (частота выше у пациентов в возрасте более 70 лет и суммарной дозе блеомицина, превышающей 400 ЕД, но описан и при введении низких доз, от 20 до 60 ЕД, особенно у пациентов, получавших другие противоопухолевые средства или лучевую терапию на область грудной клетки). У выживших пациентов восстановление параметров функций легких происходит в течение 2 лет. Описаны случаи возникновения аллергического пневмонита, развивающегося при применении низких суммарных доз блеомицина. Ранними признаками легочной токсичности считают снижение диффузионной емкости легких и незначительные хрипы. При рентгенографии органов грудной клетки обнаруживают неспецифичное очаговое повышение плотности паренхимы (обычно в нижних легочных полях), а также снижение общей и жизненной емкости легких. При подозрении на развитие легочной токсичности лечение немед-

ленно прекращают, назначают преднизолон (в дозе 0,5 мг/кг ежедневно, в сочетании с применением антибактериальных препаратов); со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность; со стороны нервной системы: гиперестезия кожи и дистальных (ногтевых) фаланг, головная боль, головокружение, обморочные состояния; дерматологические: слезисто-кожная токсичность, изменения и отторжение ногтей, гиперемия кончиков пальцев, склеродермия, дерматит, алопеция; со стороны органа зрения: конъюнктивит; со стороны репродуктивной системы: вульвит, супрессия гонад (аменорея или азооспермия), особенно при использовании в комбинации с алкилирующими агентами; эффекты зависят от дозы и длительности терапии и могут быть необратимы; прочие: лихорадка или озноб, гепатотоксичность, снижение массы тела, суперинфекции, локальные боли при внутривенном введении, локальные боли или жжение в течение 24–48 ч в месте введения с последующим (в течение 1–2 нед) почернением, образованием струпа и заживлением без образования рубца в течение 2–3 нед (при местном внутривенном введении).

Взаимодействие

Химически несовместим: с растворами эссенциальных аминокислот, рибофлавином, дексаметазоном, фуросемидом и другими веществами, содержащими в молекуле сульфгидрильные группы, двух- и трехвалентные катионы (особенно меди).

Винкристин — последовательное применение до введения блеомицина блокирует клетки в фазе митоза, что может повысить их чувствительность к блеомицину; часто используют в составе режимов химиотерапии.

Другие противоопухолевые средства или лучевая терапия — возможно усиление токсичности блеомицина (в т.ч. миело-, желудочно-кишечной и легочной токсичности, редко развивающихся при монотерапии препаратом) при параллельном применении; может потребоваться коррекция дозы блеомицина.

Общие анестетики — возможно быстрое повреждение паренхимы легкого у пациентов, ранее получавших блеомицин, вследствие блеомициноусловленного повышения чувствительности легочной паренхимы к кислороду даже при небольшой концентрации последнего во вдыхаемом воздухе, что может приводить к развитию фиброза легких в послеоперационном периоде.

Филграстин, другие цитокины и лекарственные средства, обладающие токсическим влиянием на легкие — повышение вероятности легочной токсичности.

Цисплатин — возможно замедление клиренса блеомицина вследствие цисплатиноусловленного нарушения функций почек, усиление токсичности препарата (в т.ч. легочной); при частом применении следует комбинировать с осторожностью.

При смешивании с аминифиллином, аскорбиновой кислотой, бензилпенициллином, гидрокортизоном, карбенициллином, метотрексатом, митомицином, цефазолином, цефалотином, тербуталином происходит инактивация блеомицина.

Бромокриптин (Bromocriptine)

Агонисты дофаминовых D-рецепторов

Табл. 2,5 мг — 6; 12 кг: Бромокриптин-Рихтер
Табл. 2,5 мг: Бромэргон, Парлодел, Парлодел.

Показания и способы применения

- Пролактинзависимые дисменорея, аменорея, женское бесплодие.
- Нейролептическая аменорея.
- Симптоматическая гиперпролактинемия (прием контрацептивов, гипотензивных и психотропных средств).
- Послеродовый (пуэрперальный) мастит.
- Непуэрперальный мастит.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Циклическая и нециклическая мастопатия.
- Предменструальный синдром.
- Пролактинома.
- Необходимость подавления лактации (после родов, аборт, при доброкачественном заболевании молочных желез).

Взрослым:

- пролактинзависимые дисменорея, аменорея, женское бесплодие — 1,25–2,5 мг 2 р/сут; курс лечения — 3–6 мес;
- нейролептическая аменорея — по 7,5 мг/сут в течение 6 нед;
- симптоматическая гиперпролактинемия — 1,25–2,5 мг 2–3 р/сут в течение нескольких месяцев;
- послеродовый (пуэрперальный) мастит — 2,5 мг 3 р/сут. При исчезновении симптомов после трехдневного лечения, его прекращают, при неэффективности — продолжают в течение 11 сут (по 2,5 мг 2 р/сут);
- непуэрперальный мастит — 2,5 мг 3 р/сут в течение 3 сут, затем — 11 сут по 2,5 мг 2 р/сут. Для предотвращения рецидивов — по 2,5 мг/сут в течение 6 мес;
- фиброзно-кистозная мастопатия — 2,5 мг 2–3 р/сут в течение 3 мес;
- циклическая и нециклическая мастопатия — 2,5 мг 2 р/сут в течение периода овуляции;
- предменструальный синдром — 1,25–2,5 мг 2 р/сут с 10–14-го дня м.ц. до начала менструации;
- пролактиннома — 5–15 мг/сут, при необходимости суточную дозу увеличивают до 60 мг;
- необходимость подавления лактации (после родов, аборт, при доброкачественном заболевании молочных желез) — 2,5 мг 2 р/сут в течение 2 нед–6 мес.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, гестоз, АГ в послеродовом периоде, эссенциальный и семейный тремор, хорея Геттингтона, заболевания сердечно-сосудистой системы, аритмии, эндогенные психозы, АГ, артериальная гипотензия, печеночная недостаточность, язвенные поражения ЖКТ.

Относительные: паркинсонизм с признаками деменции, кормление грудью (препарат проникает в молоко), одновременное назначение гипотензивных средств.

Побочные эффекты

Редко: судороги, галлюцинации, дискинетические расстройства; инфаркт миокарда, инсульт; при длительном применении — синдром Рейно; назначении высоких доз (паркинсонизм): спутанность сознания, выделение СМЖ из носовых ходов, обморочные состояния, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение (черный кал, кровь в рвотных массах), ретроперитонеальный фиброз (боль в животе, снижение аппетита, боль в спине, тошнота рвота, слабость, учащенное мочеиспускание); интерстициальная болезнь легких, плевропульмональный фиброз с одышкой, болью в груди, кашлем, и легочным фиброзом, при назначении около 62 мг/сут при болезни Паркинсона. Симптомы могут разрешиться после отмены, но функциональные дыхательные изменения и умеренная одышка может продолжаться до 6 мес; тошнота, рвота, головокружение; редко — ортостатическая гипотензия. Запоры, сонливость, головная боль, психомоторное возбуждение, психозы, снижение остроты зрения, сухость во рту (кариес, болезни пародонта, оральные кандидоз, дискосформ), заложенность носа, аллергические реакции, кожная сыпь, судороги в икроножных мышцах.

Взаимодействие

Алкоголь — дисульфамидоподобные реакции: боль в груди, гиперемия кожного покрова, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, пульсирующая головная боль, нечеткое зрение, слабость, судороги.

Бутерофеноны — снижают эффективность бромокриптина.

Галоперидол, рисперидон и другие антипсихотики — препятствуют эффекту бромокриптина.

Гипотензивные препараты — усиление гипотензии.

Ингибиторы MAO, фуразолидон, прокарбазин, селегилин, алкалоиды спорыньи, локсапин, метилдофа, метоклопрамид, молиндон, резерпин — риск развития побочных эффектов.

Кларитромицин, эритромицин, олеандомицин — увеличение концентрации бромокриптина.

Леводопа — усиление эффекта (следует уменьшить дозу леводопы).

Оральные контрацептивы — ослабление их эффекта.

Ритонавир — увеличение концентрации бромокриптина в три раза (следует уменьшить дозу бромокриптина на 50%).

Фенилпропаноламин и другие симпатомиметики — риск гипертензии и инсульта.

Бусерелин (Buserelin)

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, противоопухолевые средства

Лиоф. для приг. сусп. для в/м введ. пролонг. дейст. 3,75 мг: *Бусерелин-депо*

Спрей наз. дозир. 2 мг/мл — 8,5; 17,5 мл: Бусерелин

Спрей наз. дозир. 0,15 мг/доза — 17,5 мл: Бусерелин

Показания и способы применения

- Рак молочной железы.
- Гормонозависимая патология репродуктивной системы, обусловленная абсолютной или относительной гиперэстрогенией: эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды), миома матки, гиперплазия эндометрия.
- Бесплодие (индукция овуляции при проведении экстракорпорального оплодотворения или неэффективности кломифена).
- Центральное преждевременное половое созревание.

Взрослым:

- при метастатическом раке молочной железы комбинация бусерелина и химиотерапией в режимах САФ (циклофосфамид, доксорубин, адриамицин, фторурацил) и СМФ (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) обеспечивает более надежное подавление функции яичников, при этом депо-форма эффективнее назальной;
- при распространенном рецепторположительном раке молочной железы у пациентки в пременопаузе комбинирование бусерелина с тамоксифеном превосходит применение бусерелина и тамоксифена в монотерапии. В последнем случае бусерелин по эффективности сопоставим с тамоксифеном и обеспечивает частоту ответов 28–48%, медиану безрецидивной выживаемости 9,7 мес (против 6,3 и 5,6 мес, соответственно, $p=0,03$), медиану общей выживаемости 3,7 лет (против 2,5 и 2,9 лет, соответственно, $p=0,01$) и актуаральную пятилетнюю выживаемость 34,2% (95% ДИ 20,4–48,0%) против 14,9% (ДИ 3,9–25,9% и 18,4%, 95% ДИ 7,0–29,8%, соответственно);
- эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии — в/м в дозе 4,2 мг однократно каждые 4 нед. Лечение начинают в первые 5 сут м.ц; длительность — 4–6 мес.; интраназально в дозе 150 мкг в каждый носовой ход 3 р/сут. Длительность лечения — 4–6 мес (при более длительной терапии повышается риск развития остеопороза); имплантат: подкожно содержимое аппликатора (6,3 мг) вводят в боковую поверхность живота 1 раз в 2 мес;
- миома матки — в/м в дозе 4,2 мг однократно каждые 4 нед. Лечение начинают в первые 5 дней м.ц. Продолжительность терапии: перед операцией — 3 мес, в остальных случаях — 6 мес;
- лечение бесплодия — в/м однократно в дозе 4,2 мг, во второй день м.ц.; интраназально по 600 мкг/сут (в дозе 150 мкг в носовой ход 4 р/сут через равные промежутки времени). Препарат начинают применять с середины лютеиновой фазы м.ц. (с 21–24-го дня цикла) до дня введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина. На этом фоне при достижении блокады синтеза эстрадиола со 2–5-го дня менструальноподобного кровотечения осуществляют стимуляцию препаратами гонадотропинов по стандартным схемам. При выраженной блокаде репродуктивной системы

и слабом ответе яичников на стимуляцию овуляции препаратами гонадотропинов суточную дозу препарата следует уменьшить до двух доз в день или увеличить дозу гонадотропинов; п/к по 200–500 мкг/сут до угнетения гипофиза (обычно — 1–3 нед). Возможно повышение дозы бусерелина до 300 мкг 4 р/сут (при интраназальном применении) и 500 мкг 2 р/сут (при п/к применении).

Детям:

■ эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, состояние после орхидэктомии (дальнейшее снижение уровня тестостерона при использовании депо-формы невозможно), беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Гематологические: тромбоцитопения, лейкопения; со стороны сердечно-сосудистой системы: сердццебиение, повышение артериального давления, тромбозомболия легочной артерии; со стороны дыхательной системы: сухость, саднение в носу, носовые кровотечения; со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, жажда, запор; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нервозность, нарушение сна, усталость, сонливость, снижение памяти и способности к концентрации внимания, эмоциональная лабильность, волнение, развитие депрессии или ухудшение ее течения, шум в ушах, нарушение слуха; дерматологические: жжение, зуд, покраснение, отечность в месте введения, ослабление или усиление роста волос на голове и на теле; со стороны органа зрения: нарушение зрения, чувство давления на глазное яблоко; гиперчувствительность: аллергические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок, анафилактоидные реакции; со стороны репродуктивной системы: супрессия секреции тестостерона приводит к нарушению фертильности. Вероятность ее восстановления после отмены препарата не определена, но может быть обратима при использовании других аналогов рилизинг-фактора лутропина; канцерогенность (мутатенность): у крыс при ежедневном п/к введении в дозе 0,2–1,8 мкг/кг признаки канцерогенности не обнаружены. Не мутагенен в бактериальных тестах (Эймса, *Salmonella typhimurium* и *E. coli*) и клетках млекопитающих (в микроядерном тесте на мышцах); прочие: преходящее местное обострение заболевания, приливы, импотенция или снижение либидо, отечность или нагрубание молочных или грудных желез, отеки стоп или нижних конечностей, лимфедема, потливость, гинекомастия, сухость влагалища, боли в низу живота, деминерализация костной ткани, менструальноподобное кровотечение, увеличение или уменьшение массы тела, боли в спине и суставах, транзиторное повышение активности кислой фосфатазы в крови с ее последующим снижением до исходной (или ниже) к 4-й неделе лечения, повышение концентрации тестостерона в крови в течение 1-й недели терапии с последующим снижением до значений, характерных для кастрации, ко 2–4-й неделе (у мужчин), снижение толерантности к

глюкозе, гипергликемия, изменения липидного профиля, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови.

Взаимодействие

Снижает эффект пероральных сахароснижающих средств.

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими половые гормоны (например, в режиме индукции овуляции), может способствовать развитию СГЯ.

Бутоконазол (Butoconazole)

Противогрибковые средства

Крем вагин. 20 мг/г — 5 г: Гинофорт

Показания и способы применения

■ Кандидоз влагалища, вызванный *Candida albicans*.

Взрослым:

■ интравагинально. Содержимое одного аппликатора (около 5 г) вводить во влагалище в любое время суток однократно.

Детям:

■ эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, менструальный период.

Относительные: кормление грудью.

Побочные эффекты

Зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции; болезненность и отек слизистой оболочки влагалища, боли/спазмы в нижней части живота.

Взаимодействие

Алфентанил, элетриптан — снижение клиренса данных средств.

Астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид — повышение их уровня в крови, удлинение интервала Q-T (возможна внезапная аритмическая смерть) — совместное применение противопоказано!

Аторвастатин, ловастатин, симвастатин — повышение их концентраций в плазме, развитие рабдомиолиза. Совместное применение противопоказано!

Будесонид, дексаметазон, метилпреднизолон — замедление метаболизма данных ГК.

Буспирон — значительное увеличение концентрации буспирона в крови.

Бусульфам, доцетаксел, алкалоиды барвинка — ингибирование метаболизма данных средств.

Варфарин — усиление антикоагулянтного действия.

Гипогликемизирующие средства (препараты сульфонилмочевины, например, глибенкламид) — повышение их концентрации в крови, развитие гипогликемии.

Дигоксин — повышение концентрации в крови и токсичности.

Дизопирамид — риск удлинения интервала Q-T.

Индинавир, ритонавир, саквинавир — взаимное увеличение плазменных концентраций.

Макролиды (эритромицин, кларитромицин) — повышение концентрации и токсичности итраконазола.

Полиеновые противогрибковые средства, включая амфотерицин В — снижение активности полиеновых антибиотиков.

Рифампин, изониазид — снижение уровня азолов в крови, неэффективность или обострение инфекции.

Фенитоин — повышение его концентрации в крови, эффективности и токсичности.

Хинидин — повышение его уровня в крови и риска сердечно-сосудистых осложнений — совместное применение противопоказано!

Циклоспорин, такролимус — повышение их токсичности.

В

Вагинорм-С® (Vaginorm-S)

Аскорбиновая кислота вагинальная форма/
антисептики.

Acidi ascorbinici

Вагинорм-С®

Аскорбиновая кислота

Форма выпуска и состав

Таблетки вагинальные. 1 таблетка содержит:
Активное вещество: аскорбиновая кислота
250 мг. Вспомогательные вещества: поли-
метилсилоксан 10 мг, лактозы моногидрат 670 мг,
гипромеллоза 60 мг, магния стеарат 10 мг

Механизм действия

Аскорбиновая кислота снижает рН среды во
влагалище, тем самым ингибирует рост анаэ-
робных бактерий и способствует восстановле-
нию и поддержанию нормальных показателей
рН и флоры влагалища (*Lactobacillus acidophi-
lus*, *Lactobacillus gasseri*). Таким образом, при
снижении рН влагалища в течение нескольких
дней происходит выраженное подавление роста
анаэробных бактерий, а также восстановление
нормальной флоры (*Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus gasseri).

Фармакокинетика

В системном кровотоке обнаруживается в незначительном количестве, выводится через почки.

Показания

- Хронический или рецидивирующий вагинит (бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит), обусловленный анаэробной флорой.
- Для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища.

Противопоказания

- Гиперчувствительности к любому из компонентов.
- Кандидозный вульвовагинит.

Применение при беременности и лактации

Не противопоказан во время беременности и лактации.

Способ применения и дозы

Интравагинально. 1 вагинальную таблетку вводят во влагалище, лежа на спине при слегка согнутых ногах 1 раз вечером перед сном. Курс лечения составляет 6 дней. Возможны повторные курсы лечения.

При необходимости курс терапии возможно продлить на более длительный срок.

Побочное действие

Препарат хорошо переносится.

Очень редко ($< 1/10000$) — гиперчувствительность к одному из компонентов препарата.

Редко ($< 1/100$, $\geq 1/1000$ случаев) возможно жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы.

Особые указания

Препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища.

Перерывы в применении Вагинорма С в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны.

Такие проявления, как жжение и зуд могут быть обусловлены наличием сопутствующей асимптоматической грибковой инфекцией. Поэтому при появлении данных симптомов следует провести анализ для исключения грибковой инфекции.

Регистрационное удостоверение:
ЛСР-005889/08

Валацикловир (Valacyclovir)

Средства лечения герпетических
инфекций

Табл. п.о. 500 мг: Валтрекс

Показания и способы применения

- Опоясывающий лишай.
- Заболевания кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (в т.ч. генитальный герпес), и профилактика рецидивов заболеваний, вызванных этим вирусом.
- Инфекции у детей с иммунодефицитом, вызванные вирусом *Varicella zoster*.
- Профилактика ЦМВ-инфекции после пересадки почки у детей.

Взрослым:

- опоясывающий лишай — по 1 г 3 р/сут в течение 7 сут. При опоясывающем лишае на фоне ХПН — по 1 г каждые 12 ч при КК 30–49 мл/мин, 1 р/сут — при КК 10–29 мл/мин, и по 500 мг 1 р/сут — при КК менее 10 мл/мин;
- заболевания кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса — по 500 мг 2 р/сут. При профилактике рецидивов прием препарата начинают в продромальном периоде или сразу после возникновения первых симптомов и продолжают в течение 5, при необходимости — 10 сут. При генитальном герпесе — по 500 мг каждые 12 ч (КК — 30–49 мл/мин) или 1 р/сут (КК — менее 30 мл/мин).

При назначении пациенту гемодиализа препараты принимают после его проведения.

Детям:

- инфекции у детей с иммунодефицитом — внутрь. 12–18 лет: по 1 г 3 р/сут в течение 7 сут;
- профилактика ЦМВ-инфекции — внутрь 12–18 лет: по 2 г 4 р/сут в течение 90 сут. Прием начинают в течение 72 ч после трансплантации.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к ацикловиру), трансплантация костного мозга, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции.

Относительные: дегидратация, почечная недостаточность, неврологические нарушения (в т.ч. в анамнезе), вызванные приемом цитотоксических препаратов (при в/в введении), кормление грудью, детский возраст.

Побочные эффекты

ОПН, гематурия; анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; сыпь, головная боль, головокружение, атаксия, тремор, судороги, сонливость, кома, делирий, психоз, галлюцинации, нарушение зрения; гипербилирубинемия, бессимптомное изменение функциональных проб печени; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гемолиз; гипертензия, тахикардия; лихорадка; крапивница, анафилаксия, отеки, мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонса, токсический эпидермальный некролиз; лимфоаденопатия.

Взаимодействие

Зидовудин — возникновение усталости.

Интерферон альфа — риск развития почечной недостаточности.

Микофеноловая кислота — взаимное подавление элиминации (особенно на фоне ХПН).

Нефротоксические препараты — увеличение вероятности развития почечной недостаточности.

Пробеницид — увеличение токсического эффекта валацикловира.

Винбластин (Vinblastine)

Алкалоиды, противоопухолевые средства

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 5 мг: *Винбластин-ЛЭНС, Винбластин-Риттер, Розевин*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 10 мг: *Винбластин-Тева*

Показания и способы применения

- Рак молочной железы.
- Опухоли трофобласта (при резистентности к стандартной терапии).
- Герминогенные опухоли яичника.
- Опухоли яичка и яичника.
- Рак почки.
- Лимфогранулематоз.
- Неходжкинские лимфомы.
- Саркома Капоши.
- Гистиоцитоз.
- Грибовидный микоз.

Взрослым:

- индукция ремиссии: в/в по 0,1 мг/кг (3,7 мг/м²) ежедневно; при удовлетворительной переносимости (количество лейкоцитов на 7-й день после инъекции — более 4×10^9 /л) дозу постепенно увеличивают на 0,05 мг/кг (1,8–1,9 мг/м²) до снижения количества лейкоцитов до 3×10^9 /л, уменьшения размеров опухоли или достижения максимальной дозы 0,5 мг/кг (18,5 мг/м²). Обычно терапевтическая доза варьирует в пределах 0,15–0,2 мг/кг (5,5–7,4 мг/м²). Поддержание ремиссии: в/в, на 0,05 мг/кг меньше окончательной индукционной дозы, каждую неделю или внутрь по 10 мг 1–2 р/мес;

- при метастатическом раке молочной железы комбинация винбластина (по 1,2 мг/м² в 1–5-й день) и митоксантрона (по 10 мг/м²) обеспечивает частоту ответов 18% (32% — у пациентов, ранее не получавших доксорубин), стабилизации процесса — 10% (8% — у пациентов, ранее не получавших доксорубин) и медиану времени до прогрессирования — 23–27 нед, что приблизительно сопоставимо по эффективности с монотерапией этими препаратами, а комбинация винбластина, метотрексата, циклофосфамида и фторурацила — частоту ответов 43,9% и медиану выживаемости — более 12 мес.

Детям:

- индукция ремиссии: в/в в дозе 2,5 мг/м² (0,075 мг/кг), ежедневно. При хорошей переносимости (число лейкоцитов на 7-й день после инъекции более 4×10^9 /л) дозу постепенно повышают на 1,25 мг/м² до снижения количества лейкоцитов до 3×10^9 /л, уменьшения размеров опухоли или достижения максимальной дозы 7,5 мг/м² (в монотерапии — 12,5 мг/м²). Поддержание ремиссии: в/в, на 1,25 мг/м² меньше окончательной индукционной дозы, ежедневно.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим алкалоидам барвинка розового), острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий герпес), тяжелая миелосупрессия (лейкопения менее 4×10^9 /л, гранулоцитопения менее $0,75 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения менее 120×10^9 /л), опухолевая инфильтрация костного мозга, кормление грудью.

Побочные эффекты

Гематологические: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ, тахикардия, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда, ОНМК, болезнь Рейно (усиление выраженности); со стороны дыхательной системы: острая дыхательная недостаточность, бронхоспазм, прогрессирующая одышка, фарингит; со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, стоматит, кишечное кровотечение, геморрагический колит, кровотечение из ранее существовавших пептических язв, снижение аппетита, диарея, запор, боли в животе, паралитическая кишечная непроходимость, язвенное поражение ЖКТ; со стороны мочевыделительной системы: гиперурикемия или мочекишечная нефропатия, задержка мочи (особенно у пожилых пациентов); со стороны нервной системы:

нейротоксичность (центральная, периферическая, автономная, VIII пары черепных нервов); дерматологические: целлюлит (при экстравазации), изъязвления кожи, воспаление, флебит и некроз в месте инъекции, алопеция; со стороны репродуктивной системы: супрессия гонад (амеория или азооспермия), особенно в комбинации с алкилирующими агентами; эффекты зависят от дозы и длительности лечения и могут быть необратимы; канцерогенность (мутагенность): исследования канцерогенности винбластина не проводились, но вторичные злокачественные опухоли — потенциальный отсроченный побочный эффект многих противоопухолевых препаратов. Неясно, связано ли это с их мутагенным или иммуносупрессивным действием. Неизвестно влияние дозы и длительности лечения, но предполагается повышение риска при длительном применении. У крыс и мышей введение максимально переносимой и половины максимально переносимой дозы винбластина в течение 6 мес привело лишь к незначительному повышению вероятности развития вторичных злокачественных опухолей; прочие: боли в костях или области опухоли, синдром неадекватной секреции АДГ, астения, светобоязнь, носовые кровотечения.

Взаимодействие

Общие для всех противоопухолевых средств — см. *фторурацил*.

Аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, колхицин, пробенецид, сульфинпразон — винбластин может повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, что может потребовать коррекции дозы противодагрического препарата. Ввиду риска развития мочекишечной непроходимости при применении противодагрических средств, для предупреждения и лечения винбластинобусловленной гиперурикемии предпочтительнее применение аллопуринола.

Ингибиторы цитохрома СYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, флуконазол, эритромицин) — замедление метаболизма винбластина с повышением его токсичности.

Парацетамол — повышение токсичности при параллельном назначении с комбинацией винбластина и интерферона альфа.

Комбинация циклоспорина и эритромицина — развитие выраженных токсических симптомов при комбинировании с винбластином, разрешающихся после отмены эритромицина и рецидивирующих при его повторном назначении.

Митомидин — развитие острого РДС (цианоз, диспноэ), часто с образованием инфильтратов в легких и возникновением пневмонии после инфузии митомидина и дальнейшего введения винбластина.

Блеомицин — описаны летальные исходы, обусловленные осложнениями со стороны дыхательной системы, а также сосудистая токсичность и синдром Рейно при параллельном применении с винбластином и другими алкалоидами барвинка розового. Введение винбластина перед блеомицином может усиливать эффекты последнего.

Интерферон альфа — развитие тяжелой миелосупрессии при комбинировании с высокими дозами винбластина.

Винбластин может усиливать внутриклеточное накопление метотрексата.

Винкристин (Vincristine)

Алкалоиды, противоопухолевые средства

Р-р для в/в введ. 50 мкг/мл — 1; 2 мл: Веро-Винкристин

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 1 мг: Винкристин-Рихтер

Р-р для в/в введ. 1 мг/мл — 1 мл: Винкристин-Рихтер

Р-р для в/в введ. 1 мг/мл — 1; 2; 5 мл: Винкристин-Тева

Показания и способы применения

- Рак молочной железы.
- Рак яичника (эпителиальный).
- Герминогенные опухоли яичников и яичек.
- Рак шейки матки.

Взрослым:

- при адьювантной терапии рака молочной железы с наличием регионарных метастазов комбинация винкристина (по 0,625 мг/м² в 1–10-ю неделю), циклофосфамида (в дозе 60 мг/м² ежедневно в течение одного года), метотрексата (в дозе 15 мг/м² еженедельно в течение одного года), фторурацила (в дозе 300 мг/м² еженедельно в течение одного года) и преднизона (по 30 мг/м² в 1–14-й дни, по 20 мг/м² в 15–28-й дни и по 10 мг/м² в 29–42-й дни) обеспечивает 20-летнюю выживаемость 40% (49% — среди пациенток в пременопаузе, 31% — при поражении четырех и более лимфатических узлов);
- при метастатическом раке молочной железы комбинация *CMFVP* (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон) обеспечивает частоту ответов 35% (полных — 21,8%) и медиану длительности ответа 11,2 мес и сопоставима по эффективности с комбинацией доксорубина и циклофосфамида (32%, 6,4% и 7,7 мес, соответственно) при несколько меньшей токсичности, а добавление винкристина к монотерапии доксорубином не улучшает результаты лечения;
- при раке яичника III–IV стадии комбинация винкристина, циклофосфамида и доксорубина достоверно уступает комбинации цисплатина, доксорубина и циклофосфамида в частоте ответов (54,8% против 82,9%), медиане безрецидивной (10 мес против 14 мес) и общей (15 мес против 24 мес) выживаемости;
- при местнораспространенном раке шейки матки комбинация винкристина, блеомицина, митомидина и цисплатина, применяемая после сочетанной лучевой терапии, повышает частоту ответов до 72% без влияния на пятилетнюю выживаемость (43–52%) и обеспечивает частоту рецидивов вне поля облучения 17–25%;
- при распространенном плоскоклеточном раке шейки матки комбинация винкристина, доксорубина и фторурацила обеспечивает частоту ответов 10%, а сочетание винкристина и циклофосфамида — частоту ответов 20%, медиану длительности ответа 7,2 мес и медиану выживаемости у ответивших 8,3 мес.

Детям:

■ в/в по 1,5–2 мг/м² однократно еженедельно в течение 4–6 сут. При массе тела менее 10 кг: в/в в дозе 50 мг/кг однократно еженедельно.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим алкалоидам барвинка розового), острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай, текущие или недавно перенесенные), грибковой или бактериальной природы; лейкопения менее 4×10^9 /л, гранулоцитопения менее $0,75 \times 10^9$ /л; тромбоцитопения менее 120×10^9 /л; нейродистрофические заболевания (в частности, демиелинизирующая форма синдрома Шарко–Мари–Тута); беременность, кормление грудью.

Относительные: печеночная недостаточность, угнетение костно-мозгового кроветворения, предшествующая химио- или лучевой терапия, невропатия в анамнезе, острые инфекционные заболевания, пожилой возраст.

Побочные эффекты

Гематологические: анемия, лейкопения, тромбоцитопения; со стороны сердечно-сосудистой системы: лабильность артериального давления, стенокардия, инфаркт миокарда (у больных, ранее получавших лучевую терапию на область средостения); со стороны ЖКТ: выраженный запор, стоматит, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, снижение аппетита, боли в животе, паралитическая кишечная непроходимость, некроз и (или) перфорация стенки тонкой кишки, спазм гладкой мускулатуры органов ЖКТ; со стороны дыхательной системы: острая дыхательная недостаточность, одышка, бронхоспазм (особенно при сочетании с митомицином); со стороны мочевыделительной системы: снижение или повышение мочеиспускания; болезненное или затрудненное мочеиспускание, повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, гиперурикемия или мочекишечная нефропатия, задержка мочи (вследствие атонии мочевого пузыря, обусловленной автономной невропатией); со стороны нервной системы: прогрессирующая нейротоксичность, головная боль; дерматологические: целлюлит (при экстравазации), флебит, некроз тканей (при экстравазации), алопеция; гиперчувствительность: анафилаксия, ангионевротический отек, кожные высыпания; со стороны репродуктивной системы: супрессия гонад (аменорея или азооспермия), особенно при комбинации с алкилирующими агентами; канцерогенность/мутагенность: вторичные злокачественные опухоли — потенциальный отсроченный побочный эффект многих противоопухолевых препаратов. Неясно, связано ли это с их мутагенным или иммуносупрессивным действием. Известно влияние дозы и длительности лечения, но предполагают повышение риска при длительном применении. В исследованиях на мышках и крысах при внутрибрюшинном введении признаки канцерогенности не обнаружены; прочие: синдром неадекватной секреции АДГ, снижение массы тела, лихорадка.

Взаимодействие

Аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон, блокаторы канальцевой секреции — винкристин может повышать концентрацию мочевой кислоты в крови, что может потребовать

коррекции дозы противоподагрического средства; для предупреждения и лечения винкристин-обусловленной гиперурикемии предпочтительнее назначать аллопуринол, что связано с риском развития мочекишечной нефропатии при применении противоподагрических средств.

Аспарагиназа — усиление нейротоксичности; целесообразно вводить аспарагиназу через 12–24 ч после винкристина (нейротоксичность выражена в меньшей степени).

Блеомицин — введение винкристина перед блеомицином способствует блокаде митоза опухолевых клеток и делает их более чувствительными к блеомицину; это терапевтическое преимущество часто используют в клинической практике.

Винкристин фармацевтически несовместим с раствором фуросемида (образование осадка).

Доксорубин — усиление миелосупрессии; рекомендовано избегать таких комбинаций.

Ингибиторы цитохромов P450 CYP3A — замедление метаболизма винкристина и повышение его токсичности.

Итраконазол (в т.ч. в комбинации с нифеидипином) — усиление токсичности винкристина у детей (в связи с угнетением цитохромов P450 со снижением клиренса винкристина).

Нейротоксичные средства (алтретамин, аминогликозиды [при парентеральном или местном применении на поврежденную слизистую оболочку], антиконвульсанты [производные гидантоина], аспарагиназа, винкристин, гидроксифлорохин, дидагозин, дисульфирам, доцетаксел, залцитабин, изониазид, имипенем, интерфероны альфа, капреомицин, карбамазепин, карбоплатин, линкозамиды, препараты лития, мексилетин, метотрексат [при внутриболоочном введении], метронидазол, нитрофурантоин, оксалиплатин, пенициллины [при парентеральном применении], пиридоксин [при длительном применении в высоких дозах], полимиксины [при парентеральном применении], ставудин, такролимус, тетрациклин, флударабин, хинидин, хинин, хлорамфеникол [при системном применении], хлорохин, циклосерин, циклоспорин, циластатин, ципрофлоксацин, дисплатин, цитарабин, этамбутол, этионамид) или облучение спинного мозга — суммирование нейротоксичности.

Фенитоин, карбамазепин (индукторы CYP3A4) — увеличение клиренса виблостина на 63%; клиническое значение не изучено.

Винпоцетин (Vinpocetine)

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

Табл. 5 мг: Веро-Винпоцетин, Винпоцетин, Винпоцетин-АКОС, Винпоцетин-АКРИ, Винпоцетин-Акри, Винпоцетин-Дарница, Винпоцетин-Сар, Винцетин, Винпоцетин-Рос, Кавинтон

Табл. 10 мг: Винпоцетин форте, Кавинтон Форте, Телектол

Конц. для приг. р-ра для инф. 5 мг/мл — 2 мл: Бравинтон, Винпоцетин, Винпоцетин-АКОС, Винпоцетин-Сар, Кавинтон, Кавинтон

Показания и способы применения

- Вегетососудистые нарушения в климактерическом периоде.

Взрослым:

- Внутрь по 5–10 мг 3 р/сут. Поддерживающая доза — 5 мг 3 р/сут в течение длительного времени. В острой фазе заболевания препарат вводят в/в капельно. Начальная суточная доза — 20 мг (растворить в 500–1000 мл инфузионного раствора). При хорошей переносимости в течение 3–4 сут дозу повышают до максимальной (1 мг/кг/сут). Курс лечения — 10–14 сут.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность.

Относительные: ИБС (тяжелое течение), тяжелые нарушения ритма (парентеральное введение), геморрагический инсульт (острейший период — 5–7 дней).

Побочные эффекты

Иногда: снижение артериального давления; при парентеральном введении: головокружение, чувство жара, гиперемия лица, тошнота, тромбозы в месте введения.

Редко: тахикардия, экстрасистолия, замедление внутрижелудочковой проводимости.

Взаимодействие

Гепарин натрия — фармацевтическая несовместимость, риск развития геморрагических осложнений.

Г

**Ганиреликс
(Ganerelix)**

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Р-р для п/к введ. 50 мкг/мл — 0,5 мл: Ор-галутран**Показания к применению**

- Профилактика преждевременного пикового повышения секреции ЛГ у женщин при индукции овуляции (суперовуляции) в программах лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Взрослым:

- п/к, совместно с препаратом ФСГ. Контролируемую стимуляцию овуляции препаратом ФСГ начинают на 2–3-й день менструального или менструальноподобного цикла. Ганиреликс 0,25 мг вводят на 6-й день применения препарата ФСГ. В случае повышенной реакции яичников на стимуляцию для предупреждения преждевременного повышения ЛГ лечение ганиреликсом начинают с 5-го дня применения ФСГ. В случае медленного роста фолликулов введение можно начинать позднее 6-го дня применения ФСГ. Ганиреликс и ФСГ должны вводиться приблизительно в одно и то же время. ЛС не должны смешиваться в одном шприце, и для их введения должны выбираться разные участки тела. Ежедневное применение ганиреликса должно продолжаться до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания**

Гиперчувствительность (в т.ч. к любому др. гонадотропин-рилизинг фактору и его аналогам); печеночная и/или почечная недостаточность; кормление грудью.

Побочные эффекты

Головная боль, головокружение, слабость, недомогание; тошнота, боль в животе; синдром гиперстимуляции яичников (боль в низу живота, рвота, диарея, увеличение яичников, увеличение массы тела, олигурия, диспноэ), внематочная беременность, самопроизвольный аборт; аллергические реакции; местные реакции (гиперемия, зуд, припухлость в месте инъекции).

Взаимодействие

Не описано.

**Гардасил®
(Gardasil®)**

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Вакцина против вируса папилломы человека
квадривалентная рекомбинантная
(типов 6, 11, 16, 18)

Форма выпуска и состав

Во флаконах или одноразовых шприцах.

Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества — иммуногены: рекомбинантные антигены: L1 белок вируса папилломы человека в следующих соотношениях: тип 6 (20 мкг), тип 11 (40 мкг), тип 16 (40 мкг), тип 18 (20 мкг).

Иммунобиологические свойства

Проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ — 6, 11, 16 и 18 — в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. Вакцина Гардасил® обладает практически 100% эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.

Показания к применению

Вакцина Гардасил® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18:

- рака шейки матки, вульвы и влагалища;
 - генитальных кондилом (*condiloma acuminata*).
- Предраковых диспластических состояний:
- аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
 - цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3);
 - внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3);
 - внутриэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3);
 - цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1).

Противопоказания

Гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введение последующей дозы вакцины противопоказано.

С осторожностью

Вакцину Гардасил® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови.

Применение в педиатрии

У детей в возрасте до 9 лет безопасность и эффективность вакцины Гардасил® не оценивалась.

Беременность и лактация

Потенциальное воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. В связи с этим в случае наступления беременности до завершения 3-х дозового курса вакцинации рекомендуется прекратить введение вакцины до разрешения беременности.

Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим женщинам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В.

Способ применения и дозы

Вакцину Гардасил® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную область бедра. **Не вводить внутривенно.**

Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0 – 2 – 6 мес):

Первая доза — в назначенный день.

Вторая доза — через 2 мес после первой.

Третья доза — через 6 мес после первой.

Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес, после первой прививки, а третья — через 3 мес после второй прививки.

Побочное действие

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции выражаются в покраснении, припухлости, болезненности и зуде в месте введения. Наиболее характерными общими реакциями являются головная боль, кратковременное повышение температуры тела. Отмечены отдельные случаи гастроэнтерита и воспаления органов малого таза. Возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц.

Предупреждения

Подкожное и внутрикожное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний.

Условия хранения

При температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке и при визуальном изменении физических свойств суспензии.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Адрес изготовителя

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды / Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands.

Представительство компании: «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.»

121059, Москва, Россия, Площадь Европы 2, Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло. тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Регистрационный номер:

ЛС-002293 от 24 ноября 2006 года

Гексикон® Д

(Hexicon D)

ОАО «НИЖФАРМ» (Россия)

Хлоргексидин

Антисептическое средство

Форма выпуска и состав**Суппозиторий вагинальные**

Один суппозиторий содержит: активное вещество — хлоргексидина биглюконат — 8 мг (хлоргексидина биглюконат используют в виде полуфабриката-раствора с концентрацией 20%); вспомогательные вещества — основа для суппозитория: макрогол-1500 (полиэтиленоксид-1500), макрогол-400 (полиэтиленоксид-400) — достаточное количество до получения суппозитория массой 1,50 г.

Фармакологическое действие

Гексикон® Д — антисептический препарат для местного (интравагинального) применения, активен в отношении простейших, грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, в том числе в отношении *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Herpes simplex* II типа. К препарату слабочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Гексикон® Д не нарушает функциональную активность лактобацилл.

Фармакокинетика

Системная абсорбция при интравагинальном применении незначительная.

Показания к применению

Препарат Гексикон® Д, суппозитории вагинальные, показан для местного лечения инфекций половой сферы у детей, применяется в детской гинекологии у девочек с 6 мес. и до наступления менархе.

Лечение вульвовагинитов (в том числе неспецифических, смешанных, гонорейных, трихомонадных), бактериального вагиноза.

Профилактика венерических заболеваний (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз), инфекционно-воспалительных осложнений в детской гинекологии (например, перед оперативным лечением гинекологических заболеваний).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы

Предварительно освободив суппозиторий от контурной ячейковой упаковки, вводят его во влагалище в положении лежа на спине.

Для лечения: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.

Для профилактики венерических заболеваний: 1 суппозиторий не позднее 2 часов после полового акта.

Побочное действие

Крайне редко (менее чем в 0,1% случаев) возможны аллергические реакции, зуд, проходящие после отмены препарата.

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

Особые указания

Гексикон® Д сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.

Суппозитории имеют уменьшенный размер, созданный специально для лечения девочек.

Форма выпуска

Суппозитории вагинальные 8 мг. 5 суппозитория помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной ламинированной полиэтиленом. Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель ОАО «НИЖФАРМ», Россия

603950, г. Нижний Новгород

ГСП-459, ул. Салганская, 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

Интернет: <http://www.nizhpharm.ru>

Гексикон®**(Hexicon)**

ОАО «НИЖФАРМ» (Россия)

Хлоргексидин

Антисептическое средство

Форма выпуска и состав**Суппозитории вагинальные № 1, № 10**

Один суппозиторий содержит: в качестве активного вещества — хлоргексидина биглюконат — 16 мг и вспомогательные вещества: макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500), макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) — достаточное количество до получения суппозитория массой 3,10 г.

Фармакологические свойства

Гексикон® — антисептический препарат для местного применения, активен в отношении простейших, грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, в т.ч.: *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Herpes-virus*. К препарату слабочувствительны некоторые

штаммы *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий, грибы. Гексикон® не нарушает функциональную активность лактобацилл. Сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.

Фармакокинетика

При интравагинальном применении практически не всасывается, системного действия не оказывает.

Показания к применению

Лечение бактериального вагиноза, кольпитов (в том числе неспецифических, смешанных, трихомонадных), эрозий шейки матки инфекционного генеза.

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве-гинекологии (перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родами и абортom, до и после установки внутриматочной спирали (ВМС), до и после диатермокоагуляции шейки матки, перед внутриматочными исследованиями).

Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес и др.).

Для девочек до наступления возраста менархе рекомендуется применять Гексикон® Д, суппозитории вагинальные, 8 мг.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и лактации

Возможен прием во время беременности, в период лактации.

Способ применения и дозы

Интравагинально. Перед применением суппозиторий освобождают от контурной упаковки.

Для лечения: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней.

Для профилактики инфекций, передаваемых половым путем: 1 суппозиторий не позднее 2 часов после незащищенного полового акта.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции, зуд, проходящие после отмены препарата.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Изготовитель ОАО «НИЖФАРМ», Россия

603950, Нижний Новгород

ГСП-459, ул. Салганская, 7

факс (8312) 30-72-28

тел (8312) 78-80-88

Интернет: <http://www.nizhpharm.ru>

Гентамицин**(Gentamicin)**

Антибиотики-аминогликозиды

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 80 мг: Гентамицин, Гентамицина сульфат

Р-р для в/в и в/м введ. 40 мг/мл — 1; 2 мл: Гентамицин, Гентамицин-К, Гентамицин-Ферейн

Р-р для в/в и в/м введ. 40 мг/мл — 2 мл: *Гентамицина сульфат*
Аэр. для наруж. прим. 0,1% — 60 г: *Гентамицин*
Мазь для наруж. прим. 1% — 15 г; 0,1% — 10; 15; 25 г; 0,1% — 28; 150 кг: *Гентамицин*
Мазь для наруж. прим. 0,1% — 15 г: *Гентамицин-АКОС*
Губка 62,5; 125 мг: *Гентацикол*

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой.
- Послеродовой эндометрит.
- Осложненные урогенитальные инфекции (инфекции мочевыводящих путей у беременных).
- Абдоминальные инфекции, в т.ч. неонатальный сепсис.

Взрослым:

- послеродовой эндометрит: в/в 1,5 мг/кг или 60–80 мг каждые 6 или 8 ч 2 мг/кг каждые 12 ч, в/м по 60–80 мг каждые 8 ч — в сочетании с клиндамицином;
- инфекции мочевыводящих путей у беременных: в/в, по 1,75 мг/кг/сут, каждые 8 ч, первая инъекция 2 мг/кг/сут, возможно сочетание с цефазолином или ампициллином; пиелонефрит: 1,5 мг/кг, в/в или в/м, с цефокситином; цистит: в/м, 120 мг/сут; 3 мг/кг/сут, 6,5 сут; уретрит: в/м, 240 мг, однократно; простатит, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей при нормальной почечной функции: 1 р/сут, 120–160 мг, 7–10 сут; гонорея — 240–280 мг однократно;
- перитонит: 2,5–5 мг/кг каждые 8–12 ч, в сочетании с клиндамицином; цирроз: в сочетании с ампициллином, 10–14 сут;
- интервал между введением средних доз гентамицина (в часах) определяется по формуле: интервал (ч) = концентрация креатинина (мг/100 мл) × 8; при тяжелом течении инфекций рекомендовано назначение меньших разовых доз с большей кратностью; снижение величины разовой дозы должно бытькратно отношению рассчитанного по приведенной выше формуле интервала к величине нормального интервала между введениями (8 ч). Доза должна быть подобрана таким образом, чтобы C_{max} не превышала 12 мг/мл (снижение риска развития нефро-, ото- и нейротоксичности); при отеках, асците, ожирении дозу определяют по «идеальной» массе тела. При нарушении функции почек и проведении гемодиализа рекомендуемые дозы после сеанса 1–1,7 мг/кг (в зависимости от тяжести инфекции).

Детям:

- осложненные урогенитальные инфекции: режим многократного дозирования (в/м или медленные в/в инъекции более 3–5 мин). 1 мес–12 лет: 2,5 мг/кг каждые 8 ч. 12–18 лет: 2 мг/кг каждые 8 ч; режим однократного дозирования (в/в инфузии). 1 мес–18 лет: 7 мг/кг каждые 24 ч;
- неонатальный сепсис: режим многократного дозирования. Новорожденные менее 29 недель гестации: 2,5 мг/кг каждые 24 ч. Новорожденные 29–35 нед гестации: 2,5 мг/кг каждые 18 ч. Новорожденные >35 нед гестации: 2,5 мг/кг каждые 12 ч; режим расширенного интервала

дозирования путем медленных в/в инъекций или инфузий. Новорожденные <32 недель гестации: 4–5 мг/кг каждые 36 ч. Новорожденные >32 нед гестации: 4–5 мг/кг каждые 24 ч.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, ХПН с азотемией и уремией. Подозрение на перфорацию барабанной перепонки (при местном применении).

Относительные (в т.ч. при местном применении на обширных поверхностях кожи): миастения, паркинсонизм, ботулизм, дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

Нефротоксическое действие: олигурия, протеинурия, микрогематурия, в редких случаях — почечный тубулярный некроз; нарушения обмена электролитов.

Нейротоксическое действие: парестезии, онемение, подергивание мышц, судороги, галлюцинации, летаргия, депрессия; нервно-мышечная блокада: слабость, затруднение дыхания; головная боль, сонливость, у детей — психоз.

Ототоксическое действие: снижение слуха, звон, гудение, ощущение «закладывания» в ушах, необратимая глухота.

Токсическое действие на вестибулярный аппарат: головокружение, координаторные нарушения.

Гиперчувствительность: кожная сыпь, зуд, в т.ч. при местном применении, лихорадка, ангионевротический отек, эозинофилия.

Прочие: потеря аппетита, тошнота, рвота, стоматит; повышение активности «печеночных» аминотрансфераз, гипербилирубинемия; анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, пурпура; изменение лабораторных показателей: у детей — гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagnesемия; развитие суперинфекции; содержащийся в ампулах натрия бисульфит может обуславливать развитие у больных аллергических осложнений, особенно у больных с аллергологическим анамнезом; атрофия или некроз подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций; раздражение менингеальных оболочек, арахноидит, полирадикулит, венитрикулит после интратекального, интрацистернального и интравентрикулярного введения (изолированные сообщения). При сочетании интратекального и системного введения гентамицина — судороги ног, лихорадка, сыпь, припадки; нейромышечная блокада, паралич дыхательных мышц, ототоксичность и нефротоксичность — при местной ирригации или аппликации гентамицина во время оперативных вмешательств.

Взаимодействие

β-лактамы антибиотики — значительная взаимная инактивация (особенно при почечной недостаточности), интервал между введениями >1 ч, вводить в разные участки тела.

Аминогликозиды — снижают почечную экскрецию зальцитабина; фармацевтически несовместимы с другими средствами (в т.ч. с другими аминогликозидами, амфотерицином В, гепарином, капрезомином, фуросемидом, натрия гидрокарбонатом, некоторыми растворами для

парентерального питания; с лекарственными препаратами с непостоянным рН, например, солями эритромицина; при одновременном применении двух и более препаратов, капреомицин — высокий риск токсических эффектов.

Бифосфонаты — выраженная гипокальциемия.

Метоксифлуран или **полимиксины** для парентерального применения и другие лекарственные средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (галоенизированные углеводороды в качестве средств для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами) — увеличивают риск возникновения нефроксического действия и остановки дыхания.

Прочие средства, оказывающие нефротоксическое (ванкомицин, некоторые цефалоспорины, циклоспорин, цисплатин, флударабин), **ототоксическое** (этакриновая кислота, фуросемид) действие — риск нефротоксического или ототоксического действия, глухоты. «Петлевые» диуретики — снижение канальцевой секреции гентамицина.

Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу — усугубление нервно-мышечной блокады, слабость скелетной мускулатуры, угнетение дыхания.

Гестринон (Gestrinone)

Гестагены

Капс. 2,5 мг: Неместран

Показания и способы применения

■ Эндометриоз с сопутствующим бесплодием.

Взрослым:

■ начальная суточная доза 400 мг, в дальнейшем — до 800 мг, курс лечения — 6 мес; в качестве предоперационной подготовки — 300–400 мг/сут за 1–2 мес до операции. Внутрь, 2,5 мг в 1-й и на 4-й день м.ц.; затем по установленным дням 2 р/нед в течение 6 мес. Если пропущен прием очередной дозы препарата, то его следует принять как можно быстрее, после чего продолжить курс по установленной схеме. Если пропущен прием двух или более доз, то курс прерывается (возобновление возможно в 1 день м.ц.).

Детям:

■ эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, кормление грудью, острая сердечная недостаточность; декомпенсированные заболевания печени, почек, сосудов; нарушения обмена веществ и/или тромбофилия в анамнезе.

Относительные: мигрень.

Побочные эффекты

Пигментация кожи, акне, себорея, гипертрихоз, задержка жидкости, увеличение массы тела, уменьшение объема молочных желез, понижение тембра голоса, снижение либидо, «приливы» крови к лицу, кровянистые выделения из матки в

первые недели приема; головная боль, повышенная возбудимость, раздражительность, депрессия, судороги; повышение активности «печеночных» трансаминаз, диспепсия, тошнота.

Взаимодействие

Рифампицин и противоэпилептические лекарственные средства — ускоряют метаболизм гестринона.

Гинекохель

Средства лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Капли для приема внутрь гомеопатические — 30 мл: Гинекохель

Показания и способы применения

■ Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза у женщин: аднексит, оофорит, сальпингит, сальпингоофорит, параметрит, миометрит, эндометрит, кольпит, вагинит.

■ Аменорея, бесплодие (в составе комбинированной терапии).

Взрослым:

■ внутрь, по 10 кап. 3 р/сут, в острых случаях — по 10 кап. каждые 15 мин в течение 2 ч. Капли растворить в 100 мл воды и медленно выпить.

Детям:

■ эффективность и безопасность не установлены.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания щитовидной железы.

Побочные эффекты

Аллергические реакции.

Взаимодействие

Не описано.

Гозерелин (Goserelin)

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, противоопухолевые средства

Капс. для п/к введ. пролонг. дейст. 3,6; 10,8 мг: Золадекс

Показания и способы применения

■ Рак молочной железы.

■ Уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия.

■ Эндометриоз: уменьшение болей, количества и размеров очагов.

■ Фиброма матки, сопровождающаяся анемией, перед оперативным вмешательством.

■ Угнетение функций гипофиза при подготовке к стимуляции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении.

Взрослым:

■ рак молочной железы (в качестве паллиативной терапии, у женщин в пре- и перименопаузе, в виде имплантата, содержащего 3,6 мг препарата): п/к (в переднюю брюшную стенку), каждые 4 нед;

- уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия (в виде имплантата, содержащего 3,6 мг): п/к (в переднюю брюшную стенку) каждые 4 нед (в количестве 1–2 введения). После введения первой дозы абляции эндометрия выполняют в течение 4 нед, при введении двух доз — в течение 2–4 нед после введения второй дозы;
- эндометриоз: уменьшение болей, количества и размеров очагов (имплантат, содержащий 3,6 мг препарата): п/к (в переднюю брюшную стенку) каждые 4 нед в течение 6 мес. Безопасность применения в течение 6 мес и более не определена;
- фиброма матки, сопровождающаяся анемией (имплантат, содержащий 3,6 мг препарата): подкожно (в переднюю брюшную стенку) каждые 4 нед; перед оперативным вмешательством в комбинации с антианемическими средствами в течение 3 мес (не более);
- угнетение функций гипофиза (имплантат, содержащий 3,6 мг препарата): п/к (в переднюю брюшную стенку) (3,6 мг основания) с последующим мониторингом концентрации эстрадиола в плазме крови, до показателя, соответствующего ранней фолликулиновой фазе (обычно — в течение 7–21 сут), после чего назначают ФСГ до адекватного развития фолликула. В дальнейшем ФСГ отменяют и назначают хорионический гонадотропин, индуцирующий овуляцию.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кормление грудью, детский возраст (до 14 лет).

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии или сердцебиение, стенокардия или инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз, нестабильность артериального давления, нарушения периферического кровообращения, усугубление ХСН, повышение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы: обострение хронической обструктивной болезни легких, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор, снижение аппетита, диарея.

Со стороны нервной системы: парестезии, обмороки, головная боль, головокружение, нарушения сна, чрезмерная утомляемость или слабость, депрессия, нарушения мозгового кровообращения, синдром сдавления спинного мозга.

Дерматологические: реакции в месте инъекции.

Со стороны органов зрения: помутнение зрения.

Гиперчувствительность: анафилактические реакции.

Со стороны репродуктивной системы: нарушение фертильности у мужчин и женщин, аменорея (прекращение менструаций) или кровомазание, транзиторное обострение эндометриоза, вагинит, уменьшение размеров яичек, сухость слизистой оболочки влагалища.

Прочие: боли в мышцах, костях или суставах, андрогенные эффекты, приливы, снижение либидо, отечность или набухание молочных или грудных желез, гинекомастия (у мужчин), отеки

стоп или нижних конечностей, импотенция, преходящее местное обострение рака простаты железы: транзиторные боли в области опухоли или метастатических очагов, боли в костях, увеличение массы тела, гиперкальциемия, подагра, усиление потоотделения, апоплексия гипофиза (описан один случай), повышение активности кислой фосфатазы, АЛТ, АСТ, повышение концентрации кальция в плазме крови, эстрадиола (у женщин при раке молочной железы), холестерина ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, тестостерона в плазме крови (у мужчин в течение первой недели лечения), снижение минеральной плотности костной ткани.

Взаимодействие

См. бусерелин.

Гопантенвая кислота (Gopantenic acid)

Ноотропы

Табл. 250; 500 мг: Гопантам; Пантогам, Пантокальцин

Табл. 250 мг: Кальция гопантенат

Сироп 100 мг/мл — 100 мл: Пантогам

Показания и способы применения

- Перинатальная энцефалопатия.

Детям:

- ежедневно по 0,25–0,5 г 3–6 р/сут в течение 1–4 мес.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Гиперчувствительность, острые тяжелые заболевания почек.

Побочные эффекты

Аллергические реакции (ринит, конъюнктивит, кожные высыпания).

Взаимодействие

Барбитураты — усиление их действия.

Глицин — усиление действия гопантенной кислоты.

Противосудорожные, ноотропные препараты, средства, стимулирующие ЦНС, местные анестетики (прокаин) — усиление их эффекта.

Гормель СН

Средства лечения дисменореи

Капли для внутреннего применения — 30 мл:

Гормель

Показания и способы применения

- дисменорея (в составе комплексной терапии).

Взрослым:

- внутрь, за 30 мин до или через 1 ч после приема пищи, по 10 кап. (растворить в 100 мл воды) 3 р/сут.

Детям:

- эффективность и безопасность не установлены.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Аллергические реакции.

Взаимодействие

Не описаны.

Д

Дакарбазин
(Dacarbazine)

Алкилирующие агенты, противоопухолевые средства

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 100; 200 мг: Дакарбазин Лаксема, Дакарбазин-ЛЭНС
Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г; 100; 200; 500 мг: Дакарбазин Медак**Показания и способы применения**


■ Саркомы мягких тканей.

Взрослым:■ в/в по 250 мг/м² в 1–4-й дни в комбинации с циклофосфамидом (в дозе 500–600 мг/м² в 1-й день), винкристином (по 1,5 мг/м² в 1-й и 5-й дни; максимальная доза — 2 мг) и доксорубицином (в дозе 50 мг/м² в первый день) каждые 3–4 нед. После достижения максимальной пожизненной дозы доксорубицина его заменяют на дактиномицин (в дозе 2 мг/м² в 1-й день) — режим *CYVADIC*; в монотерапии применяют в дозе 200–250 мг/м² ежедневно в течение 5 сут с интервалом 3 нед.**Детям:**

■ эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания****Абсолютные:** гиперчувствительность, кормление грудью, тяжелое угнетение костно-мозгового кровообращения, тяжелая почечная и (или) печеночная недостаточность, сочетание с лучевой терапией.**Относительные:** миелодепрессия (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой и химиотерапии), острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), сопутствующая лучевая терапия.**Побочные эффекты****Со стороны системы крови:** анемия, лейкопения (тяжелая, вплоть до фатальной), тромбоцитопения (тяжелая, вплоть до фатальной).**Со стороны ЖКТ:** тошнота, рвота, анорексия, стоматит, диарея.**Со стороны нервной системы:** онемение, парестезии лица, головная боль, помутнение зрения, эпилептические припадки, спутанность сознания.**Дерматологические:** флебиты, некроз тканей (при экстравазации), алопеция, солнечные ожоги.**Гиперчувствительность:** анафилактические реакции, гиперемия лица, кожные высыпания.**Со стороны репродуктивной системы:** супрессия гонад с развитием аменореи или азооспермии

(выраженность зависит от дозы и длительности лечения, может быть необратимой).

Канцерогенность (мутатогенность): исследования канцерогенности дакарбазина на человеке не проводились, но вторичные злокачественные опухоли — потенциальный отсроченный побочный эффект многих противоопухолевых препаратов. Неясно, связано ли это с их мутатогенным или иммуносупрессивным действием. Неизвестно влияние дозы и длительности лечения, но предполагается повышение риска при длительном применении. Оказывает выраженное канцерогенное действие в экспериментах на животных, вызывает пролиферативные изменения эндотелия (в т.ч. саркомы) у крыс, ангиосаркому селезенки у мышей.**Прочие:** гепатотоксичность, гриппоподобный синдром, артериальная гипотензия, транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации мочевины в крови.**Взаимодействие****Аллопуринол** — усиление гипоурикемического эффекта при параллельном использовании (вследствие дакарбазининдуцированного ингибирования ксантиноксидазы).**Псорален** — возможно усиление фотосенсибилизирующего действия.**Фенобарбитал, азатиоприн, меркаптопурин** — усиление эффекта (в т.ч. токсического).**Индукторы цитохрома Р450** (аминоглутетимид, барбитураты [особенно фенобарбитал], глутетимид, гризеофульвин, трава зверобоя, карбамазепин, невирапин, окскарбазетин, примидон, рифабутин, рифамицин, фенилбутазон, фенитоин и, возможно, другие гидантоины, эфавиренз, этанол при хроническом употреблении) — возможно ускорение метаболизма дакарбазина и усиление его токсических эффектов; может потребоваться коррекция дозы последнего.Раствор дакарбазина **химически несовместим** с гепарином натрия, гидрокортизоном, цистеином, лидокаином и натрия гидрокарбонатом. **Депантол®**
(Depanhol)
ОАО «НИЖФАРМ», РоссияДекспантенол+хлоргексидин
Стимулятор репарации тканей**Форма выпуска и состав**
Суппозиторий вагинальный № 10

Один суппозиторий содержит: декспантенола (D-пантенола) — 0,1 г, хлоргексидина биг-

люконата (хлоргексидина) — 0,016 г, полиэтиленоксидной основы (макрогол 1500, макрогол 400) — достаточное количество для получения суппозитория массой — 3,0 г.

Фармакологические свойства

Депантол® — комбинированный препарат для местного применения, оказывающий регенерирующее, антисептическое, метаболическое действие. Хлоргексидин, входящий в состав препарата, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; дрожжи, дерматофиты, простейшие (*Trichomonas vaginalis*). К препарату слабобчувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Декспантенол, входящий в состав препарата, стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

Депантол® не нарушает функциональную активность лактобацилл. Сохраняет активность (хотя и несколько сниженную) в присутствии крови, гноя.

Показания к применению

Лечение острых и хронических вагинитов; эндо/экзоцервицитов, в том числе осложненных эктопией шейки матки.

Лечение истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии).

Препарат применяется для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки после деструктирующих методов лечения (диатермокоагуляции, криодеструкции, лазеродеструкции), в послеоперационном, послеродовом периодах.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и лактации

Депантол® разрешен к применению в период беременности и лактации.

Способ применения и дозы

Применяют интравагинально. Перед применением суппозиториев освобождают от контурной упаковки.

Вводить по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, в течение 7–10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции, зуд, жжение, проходящие после отмены препарата.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Изготовитель ОАО «НИЖФАРМ», Россия

603950, Нижний Новгород

ГСП-459, ул. Салганская, 7

факс (831) 430-72-28

тел (831) 278-80-88

интернет: www.nizhpharm.ru

Диазепам (Diazepam)

Транквилизаторы

Табл. по 2; 5 мг: Анаурин

Табл. по 5 мг: Релиум; Седуксен; Сибазон; Сибазон-Ферейн

Табл. по [для детей] 1 мг: Сибазон

Р-р для в/в и в/м введ. 5 мг/мл — 2 мл: Анаурин; Релианиум; Седуксен, Сибазон

Р-р для инъекц. 0,5% — 2 мл: Сибазон

Показания и способы применения

■ Психосоматические расстройства в акушерстве и гинекологии: климактерические и менструальные расстройства, гестоз.

■ Преэклампсия, эклампсия.

■ Облегчение родовой деятельности, преждевременные роды (только в конце III триместра беременности), преждевременное отслоение плаценты.

■ Тревожные расстройства у детей.

Взрослым:

■ психосоматические расстройства: в/м, в/в, 2–5 мг 2–3 р/сут;

■ преэклампсия: начальная доза — 10–20 мг в/в, затем по 5–10 мг внутрь 3 р/сут; эклампсия: во время криза: в/в 10–20 мг, затем при необходимости в/в струйно или капельно, не более 100 мг/сут;

■ облегчение родовой деятельности: в/м, начальная доза — 20 мг, через 1 ч введение той же дозы повторяют; поддерживающие дозы — от 10 мг 4 раза до 20 мг 3 р/сут; при раскрытии шейки матки на 2–3 пальца: в/м, 20 мг; при преждевременной отслойке плаценты лечение проводят без перерывов до созревания плода.

Детям:

■ 30 дней и старше: необходима индивидуальная коррекция дозы (для стерильной эмульсии). В/в введение (в т.ч. стерильной эмульсии) у детей рекомендуется осуществлять в течение 3 мин и вводимая доза не должна превышать 250 мкг (0,25 мг)/кг. Повторное введение возможно через 15–30 мин; через еще 15–30 мин возможно третье введение. При неэффективности третьего введения рекомендуется смена лечения.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность к диазепаму или любому другому бензодиазепину, или любому компоненту лекарственной формы; ЗУГ (острый приступ или предрасположенность); острые интоксикации препаратами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС (в т.ч. наркотические анальгетики и снотворные средства); острая дыхательная недостаточность, беременность (особенно I триместр), кормление грудью; возраст <6 мес (для приема внутрь), ≤30 дней (для в/м и в/в введения).

Относительные: кома, шок, миастения, острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), тяжелая ХОБЛ (прогрессирование дыхательной недостаточности).

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия/сердцебиение, гипотензия, остановка сердца (при парентеральном применении, особенно у пожилых, тяжело больных, в т.ч. ХОБЛ, при нестабильной гемодинамике или превышении скорости в/в введения).

Со стороны ЖКТ: боли или спазмы в животе, запор, диарея, сухость во рту или нарастающая жажда, тошнота или рвота, изжога, снижение аппетита, икота, тошнота, рвота.

Со стороны дыхательной системы: апноэ, усиление бронхиальной секреции или повышенное слюноотделение, нарушение ФВД.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения мочевыделения, нарушение функции почек.

Со стороны нервной системы: антероградная амнезия, тревожность, спутанность сознания (особенно у пожилых и при поражении головного мозга), депрессия, нарушения когнитивных функций, включая манию, деперсонализацию или дезориентацию, снижение способности к концентрации внимания, нарушения поведения, включая странное поведение или снижение сдерживания, экстрапиримидные и дистонические расстройства, парадоксальные реакции, включая возбуждение, агрессивное поведение, галлюцинации, гнев или враждебность, бессоницу, необычное возбуждение, раздражительность, нервозность (требуют отмены препарата), судороги, атаксия (особенно у детей и ослабленных пациентов), головокружение, сонливость, в т.ч. дневная при использовании в качестве снотворного (особенно у пожилых и ослабленных пациентов, дозозависима и более выражена при начальной терапии и может уменьшаться при ее продолжении), невнятная речь, изменения либидо, эйфория, головная боль, тремор, необычная слабость или утомляемость.

Со стороны органов зрения: помутнение или другие изменения зрения.

Дерматологические: флебиты или венозные тромбозы (при парентеральном введении).

Гиперчувствительные: аллергические реакции (кожный зуд, кожные высыпания — очень редко).

Со стороны репродуктивной системы: дисменорея.

Прочие: нарушение функции печени, мышечная слабость, мышечный спазм, психологическая или физиологическая зависимость, толерантность (особенно при длительной или высокодозной терапии), мышечная слабость (чаще при комбинировании с наркотиками, барбитуратами или алкоголем), снижение массы тела.

Взаимодействие

Антагиды — замедление абсорбции диазепама без влияния на ее степень.

Ингибиторы СУРЗА — повышение концентрации и потенциальной токсичности диазепама.

Зидовудин — комбинирование с бензодиазепинами может, теоретически, конкурентно ингибировать глюкоронирование в печени и снизить клиренс зидовудина с повышением его токсичности.

Изониазид — возможно снижение элиминации диазепама с повышением его концентрации в плазме крови, может потребоваться коррекция доз.

Ингибиторы MAO, аналгетики, психостимуляторы — снижение активности диазепама.

Ингибиторы цитохрома СУР2С19 (диметидин, пероральные контрацептивы, эритромицин, дисульфирам, флуоксетин, изониазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота, хинидин, транилципромин) — снижение скорости элиминации диазепама.

Индукторы цитохрома СУР2С19 (рифампицин, карбамазепин) — повышение скорости элиминации диазепама (бензодиазепинов). Концентрация карбамазепина может повышаться. Рекомендуется мониторинг концентрации карбамазепина в плазме крови.

Итраконазол, кетоконазол — комбинирование с бензодиазепинами противопоказано.

Клозапин — описаны случаи коллапса, в некоторых случаях сопровождающегося нарушением или остановкой дыхания, при комбинировании с бензодиазепинами. Следует комбинировать с осторожностью, медленно титруя дозу клозапина. Некоторые клиницисты рекомендуют отменить бензодиазепины на ≥ 1 нед до назначения клозапина.

Леводопа — бензодиазепины могут снижать терапевтический эффект леводопы.

Низкополярные сердечные гликозиды — возможно увеличение концентрации последних в плазме крови и развитие дигиталисной интоксикации (в результате конкуренции за связь с белками плазмы)².

Омепразол — возможно замедление элиминации диазепама при параллельном применении.

Опиоидные анальгетики — при комбинировании с бензидиазепинами дозу опиоидного анальгетика следует снизить на $\geq 1/3$ и далее повышать с небольшим инкрементом.

Пластиковые трубки инфузионных систем — диазепам прилипает к пластиковым трубкам инфузионных систем, при необходимости в/в введения через трубку его следует производить максимально ближе к вене.

Раствор диазепама для инъекций **несовместим** с любыми водными растворами.

Средства, характеризующиеся развитием привыкания, особенно угнетающие ЦНС — повышение риска привыкания, следует комбинировать с осторожностью.

Стерильная эмульсия диазепама **несовместима** с морфином и гликопирролатом.

Теофиллин (в низких дозах) — возможно уменьшение или извращение седативного действия.

Фармацевтически **несовместим** в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Фентанил и его производные — уменьшение дозы фентанила и его производных, необходимых для индукции анестезии, и уменьшение времени нахождения в сознании при индукции; возможно также снижение риска осложнений, требующих оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде, однако такие выгоды необходимо тщательно соотносить с потенциальным риском тяжелой гипотензии, обусловленной снижением системной сосудистой резистентности, угнетения дыхания и удлинения времени выхода из наркоза, особенно при в/в введении бензодиазепина.

Флувоксамин — снижение клиренса диазепама и десметилдиазепама и нарушение психомоторного статуса; комбинировать не рекомендуется.

Дидрогестерон (Didrogesterone)

Гестагены

Табл. п.о. 10 мг: *Дюфастон*.

Показания и способы применения

- Бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью.
- Гестагенная недостаточность (привычный и угрожающий выкидыш, дисменорея).
- Эндометриоз.
- Вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами).
- Дисфункциональная метроррагия; предменструальный синдром; заместительная гормонотерапия в период менопаузы (в качестве гестагена), профилактика побочного действия эстрогенов на эндометрий в период постменопаузы.

Взрослым:

- дозировка устанавливается индивидуально и зависит от характера и степени тяжести заболевания. При бесплодии, вызванном лютеиновой недостаточностью, — внутрь, по 10 мг/сут с 14-го по 25-й день м.ц. Курс лечения — 6 последовательных циклов, в случае наступления беременности терапию продолжают в течение первых месяцев по 10 мг 2 р/сут до 20 нед беременности;
- при угрожающем выкидыше назначают в разовой дозе 40 мг, затем по 10 каждые 8 ч до исчезновения симптомов;
- при привычном невынашивании — 10 мг 2 р/сут до 20 нед;
- предменструальный синдром — 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день м.ц.;
- при дисменорее — по 10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц.;
- при эндометриозе — по 10 мг 2–3 р/сут с 5-го по 25-й день м.ц. или непрерывно;
- при нерегулярном менструальном цикле — по 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день м.ц.;
- при аменорее по 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й м.ц. в комбинации с эстрогенным ЛС 1 р/сут с 1-го по 25-й день м.ц.;
- при дисфункциональных маточных кровотечениях для остановки кровотечения — по 10 мг 2 р/сут в течение 5–7 сут; после остановки кровотечения для его профилактики — по 10 мг 2 р/сут с 11-го по 25-й день м.ц.;
- для заместительной гормональной терапии в комбинации с эстрогенами при непрерывной схеме приема эстрогенов — по 10 мг/сут в течение 14 сут 28-дневного м.ц.; при циклической схеме приема эстрогенов — в той же дозе в течение последних 12–14 сут приема эстрогенов;
- если биопсия или УЗИ свидетельствует о недостаточной реакции на прогестеронный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, период лактации.

Относительные: кожный зуд, время предшествующей беременности.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: в единичных случаях — гемолитическая анемия.

Гепатобилиарная система: редко — нарушения функции печени (сопровождающиеся слабостью, недомоганием, желтухой, абдоминальной болью).

Со стороны репродуктивной системы: в редких случаях — прорывные кровотечения.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, зуд, крапивница, очень редко — ангионевротический отек.

Прочие: периферические отеки.

Взаимодействие

См. прогестерон.

Диклофенак (Diclofenac)

Нестероидные противовоспалительные средства

Табл. п.к.о. 50 мг: *Биоран, Диклоген, Диклоран, Диклофенак*

Табл. п.к.о. 25 мг: *Вольтарен, Диклофенак*

Табл. пролонг. дейст. п.о. 100 мг: *Вольтарен, Диклонат П, Диклоран СР, Диклофенак, Диклофенак-Акри ретард*

Табл. пролонг. дейст. п.к.о. 100 мг: *Диклоген, Диклофенак, Диклофенак ретард Оболенское*
Табл. покрытые п.к.о. 25; 50 мг: *Диклофенак Штада, Диклофенак-ратиофарм, Диклофенак-УБФ*

Табл. покрытые п.к.о. 25 мг: *Ортофен, Ортофена таблетки покрытые оболочкой 0,025, Ортофер*

Табл. п.к.о. [для детей] 15 мг: *Ортофен*

Табл. покрытые п.к.о. 50 мг: *Наклофен*

Табл. пролонг. дейст. п.п.о. 100 мг: *Диклофенак, Наклофен СР*

Табл. пролонг. дейст. 100 мг: *Диклофенак*

Табл. п.п.о. 12,5 мг: *Вольтарен Акти*

Пор. для внутр. р-ра для пр. внут. 50 мг — 0,9 г: *Вольтарен рапид*

Табл. п.о. 50 мг: *Вольтарен рапид, Диклофенак, Раптен рапид*

Табл. п.о. 25 мг: *Диклофенак*

Табл. пролонг. дейст. 75; 150 мг: *Диклак.*

Капс. с модиф. высв. 75 мг: *Наклофен Дуо*

Табл. п.с.о. 12,5 мг: *Раптен рапид*

Р-р для в/м введ. 25 мг/мл — 3 мл: *Биоран, Вольтарен, Диклак, Диклоген, Диклонат, Диклоран, Диклофенак, Ортофен*

Р-р для в/в и в/м введ. 25 мг/мл — 3 мл: *Диклонат П, Диклофенак-АКОС*

Р-р для в/м введ. 37,5 мг/мл — 2 мл; 37,5 мг/мл — 2 мл: *Диклофенак-ратиофарм*

Р-р для иньек. 25 мг/мл — 3 мл: *Наклофен*

Гель для наруж. прим. 1% — 15; 30 г: *Биоран*

Гель для наруж. прим. 1% — 20; 50 г: *Вольтарен Эмульгель*

Гель для наруж. прим. 5% — 50; 100 г: *Диклак*

Гель для наруж. прим. 1% — 40; 100 г: *Диклобене*

Гель для наруж. прим. 1% — 20; 30 г: *Дикловит*

Гель для наруж. прим. 1% — 30; 50 г: *Диклоген*
Гель для наруж. прим. 1% — 60 г: *Диклонат П, Наклофен*
Гель для наруж. прим. 1% — 20; 50 г: *Диклоран*
Гель для наруж. прим. 1% — 15; 20; 25; 30; 50 г: *Диклофенак*
Гель для наруж. прим. 1% — 20; 30; 40; 50 г: *Диклофенак-Акри*
Гель для наруж. прим. 5% — 25; 30; 50; 100 г: *Диклофенак*
Гель для наруж. прим. 1% — 15; 20; 30; 40; 50 г: *Диклофенак-Фаркос*
Мазь для наруж. прим. 1% — 30 г: *Диклофенак, Диклофенак-АКОС*
Мазь для наруж. прим. 1% — 20; 30; 40; 50 г: *Диклофенак-МФФ*
Аэр. для наруж. прим. 1% — 50 мл: *Доросан*
Мазь для наруж. прим. 2% — 30 г: *Ортофен*
Супп. рект. 25; 50; 100 мг: *Вольтарен, Диклофенак-Альтфарм*
Супп. рект. 50; 100 мг: *Диклак, Диклофенак, Диклофенак Штада, Диклофенак-ратиофарм*
Супп. рект. 50 мг: *Дикловит, Диклонат П, Диклофенак-МФФ, Наклофен*

Показания и способы применения

- Альгодисменорея.
- Воспалительные процессы в области малого таза, в т.ч. аднексит.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
- Болевой синдром слабой и умеренной интенсивности, лихорадочный синдром; боль и воспаление при поражении мягких тканей у детей.

Взрослым:

- 50–100 мг при первых симптомах альгодисменореи. При необходимости дозу повышают в течение нескольких м.д. до 150 мг/сут. Прием внутрь во время или сразу после еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Назначают по 25–50 мг 2–3 р/сут. По достижении терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают и переходят на поддерживающее лечение в дозе 50 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 150 мг;
- с целью предотвращения послеоперационных болей в/в капельно 25–50 мг в течение 15–60 мин. В дальнейшем инфузию продолжают со скоростью 5 мг/ч (до достижения максимальной суточной дозы — 150 мг);
- для лечения острых состояний или купирования обострения хронического заболевания возможно также однократное в/м введение диклофенака с дальнейшим переходом на таблетированные формы (с учетом максимальной суточной дозы — 150 мг — в т.ч. и в день инъекции). Инъекционный раствор вводят глубоко в мышцу. Курс лечения не должен превышать 2 нед. При ректальном применении начальная доза составляет 100–150 мг/сут на 2–3 приема; в нетяжелых случаях и при длительном лечении доза составляет 75–100 мг/сут. Суточную дозу определяют с учетом принятого внутрь.

Детям:

- внутрь. 6 мес–18 лет: назначают по 0,3–1 мг/кг; в/м или в/в 2–18 лет: назначают по 0,3–1 мг/кг 1–2 р/сут (но не чаще).

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные (прием внутрь, парентеральное введение, применение в виде суппозиториев): гиперчувствительность, «аспириновая триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, ренидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда), бронхиальная астма; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; нарушения кровотечения; кормление грудью; младший детский возраст; геморрой, проктит (при ректальном применении); нарушение целостности кожных покровов (при наружном применении).

Относительные: индуцируемые острые печеночные порфирии, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН;

Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: абдоминальные спазмы и боли, диарея, диспепсия, вздутие живота, кровотечение из прямой кишки, колит или его обострение, желудочно-кишечное кровотечение, гастродуоденальные язвы, желудочно-кишечные язвы [в т.ч. пищеводные, желудочные (пептические) язвы], множественные желудочно-кишечные язвы и перфорации уже существующих поражений сигмовидной кишки (дивертикулов, карциномы), панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, цистит, частые позывы к мочеиспусканию, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, олигурия/анурия, ухудшение работы почек или почечная недостаточность, отеки.

Со стороны репродуктивной системы: кровотечение из влагалища, необычно обильные менструации.

Со стороны нервной системы: асептический менингит, периферическая невропатия, судороги, психотические реакции, депрессия, забывчивость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия или ее обострение, сердечные аритмии, боли в груди, застойная сердечная недостаточность или ее обострение, повышение АД.

Со стороны кроветворных органов: агранулоцитоз (гранулоцитопения), анемия, апластическая анемия (панцитопения), кровоподтеки (экхимозы) и гематомы, носовое кровотечение, гемолитическая анемия, лейкопения (нейтропения), тромбоцитопения.

Со стороны гепатобилиарной системы: токсический гепатит или желтуха.

Реакции гиперчувствительности: анафилактическая или анафилактоидная реакции, ангионевротический отек (отек Квинке), бронхоспастическая аллергическая реакция, отек гортани.

Аллергические реакции: зуд, кожные высыпания, буллезная сыпь (волдыри), крапивница, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Джонсона.

Другие: афтозный стоматит, отек губ и языка, одышка или затруднение дыхания; токсическая амблиопия, диплопия, затуманенность зрения или другие его нарушения, скотомы; снижение или другие нарушения слуха, звон или шум в ушах.

Взаимодействие

Антикоагулянты прямого (гепарин) и **непрямого действия** (производные кумарина и индандио-на), тромболитики (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа), антиагрегантные средства — повышение риска развития НПВС-индуцированных язв ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения.

Диуретики — ослабление диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффекта, повышение риска развития почечной недостаточности.

Антигипертензивные средства — уменьшение или полное нивелирование антигипертензивного эффекта.

Кальцийсберегающие диуретики — повышение риска возникновения гиперкалиемии.

Совместное применение двух или более НПВС, особенно с ацетилсалициловой кислотой — повышение риска проявления токсичности в отношении ЖКТ, особенно образования язв и развития кровотечений другой локализации. Одновременный прием двух и более НПВС (за исключением комбинации с ацетилсалициловой кислотой в малых дозах) категорически противопоказан.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, пликмицин, вальпроевая кислота — повышение риска развития кровотечений различной локализации и/или НПВС-индуцированных желудочно-кишечных язв и кровотечений.

Циклоспорин — повышение его концентрации в плазме и увеличение риска проявления нефротоксичности.

Средства с нефротоксическими свойствами, в т.ч. препараты золота — повышение риска нежелательного действия этих средств на почки.

Метотрексат — снижение степени связывания с белками плазмы крови и почечной экскреции; повышение токсичности, особенно при внутривенном влинии метотрексата в больших дозах. Рекомендуется отменять НПВС за некоторое время (с учетом периода полувыведения) до начала лечения метотрексатом; при необходимости совместного приема требуется мониторинг концентрации метотрексата в крови.

Пробенецид — повышение концентрации НПВС в крови, увеличение как эффективности, так и их токсичности.

Ацетилсалициловая кислота — снижение биодоступности диклофенака.

Соли лития — повышение концентрации ионов лития в крови.

Доксициклин (Doxycycline)

Антибиотики-тетрациклины

Капс. 50; 100; 200 мг: Доксициклин-Ферейн

Капс. 100 мг: Доксициклин

Капс. 100; 200 мг: Доксициклина гидрохлорид

Табл. п.о. 100 мг: Доксициклина гидрохлорид

Табл. 100; 200 мг: Кседоцин

Табл. дисп. 100 мг: Юнидокс солютаб

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 100 мг: Видоциклин, Доксициклина гидрохлорид, Доксициклин-Ферейн

Показания и способы применения

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые чувствительными микроорганизмами.
- Простатит, цистит, уретроцистит, уретрит, хламидиоз, урогенитальный микоплазмоз, эндометрит, эндометрит, острый орхит, эпидидимит.
- Сепсис.
- Профилактика инфекций после медицинского аборта.

Взрослым:

- простатит: 14 дней каждого месяца на протяжении 3 мес; цистит: 300 мг однократно 3–7 дней; 100 мг 2 р/сут, 10 сут; урогенитальный микоплазмоз: 100 мг 2 р/сут, 7 сут; эндометрит, эндометрит: 100 мг 2 р/сут, в сочетании с цефокситимом; 100 мг/сут; острый орхит, эпидидимит: 14 дней каждого месяца — 3 мес; острый неосложненный уретрит — курсовая доза 0,5 г (1-й прием — 0,3 г, последующие два — 0,1 г с интервалом 6 ч) или 0,1 г/сут до излечения, при осложненных формах курсовая доза — 0,8–0,9 г, на 6–7 приемов (0,3 г — 1-й прием, затем с интервалом 6 ч). Максимальные суточные дозы — до 300 мг/сут или до 600 мг/сут в течение 5 дней при тяжелых гонококковых инфекциях;
- профилактика: 0,1 г за 1 ч до аборта и 0,2 г — через 30 мин после. При угревой сыпи — 0,05 г в день, 6–12 нед.

Детям:

- инфекции мочеполовой системы: 12–18 лет: внутрь 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг ежедневно (при серьезных инфекциях — 200 мг/сут); негонококковый уретрит (в т.ч. хламидийный): 12–18 лет: 100 мг 2 р/сут в течение 7 сут; воспалительные заболевания тазовых органов: 12–18 лет: 100 мг 2 р/сут в течение 14 сут.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая ХПН с азотемией и уремией.

Относительные: миастения, паркинсонизм, ботулизм, дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

В целом — см. тетрациклин.

Симптомы поражения ЖКТ: тошнота и рвота; диарея.

Взаимодействие

В целом — см. тетрациклин.

Антикоагулянты — снижение протромбиновой активности плазмы, необходимость снижения дозы антикоагулянтов.

Метоксифлуран — тяжелый нефротоксический эффект.

Доксорубицин (Doxorubicin)

Противоопухолевое средство, антибиотик

Лиоф. для приг. р-ра для внутрисос. и внутрипуз. введ. 10; 50 мг: *Адрибластин быстрорастворимый, Доксорубицин Лахема, Доксорубицин-Лэнс, Доксорубицин-Тева, Синдрокосин*

Лиоф. для приг. р-ра для внутрисос. и внутрипуз. введ. 10 мг: *Доксорубифер, Доксорубицина гидрохлорид, Доксорубицин-Ферейн, Растосцин*

Конц. для приг. р-ра для внутрисос. и внутрипуз. введ. 2 мг/мл — 5; 25; 75 мл: *Доксорубицин-Лэнс*

Конц. для приг. р-ра для внутрисос. и внутрипуз. введ. 2 мг/мл — 5; 25 мл: *Доксорубицин-Эбеве*

Конц. для приг. р-ра для внутрисос. и внутрипуз. введ. 2 мг/мл — 10; 25 мл: *Келикс*

Показания и способы применения

- Рак молочной железы.
- Рак яичников (эпителиальный).
- Опухоли трофобласта.
- Рак эндометрия.
- Рак шейки матки.
- Доксорубицин-чувствительные опухоли у детей.

Взрослым:

- рак молочной железы: в/в в дозе 45–60 мг/м² (в 1-й день) в комбинации с циклофосфамидом (в/в в дозе 400–600 мг/м² в 1-й день) каждые 3 нед — режим АС; в/в в дозе 50 мг/м² (в 1-й день) в комбинации с циклофосфамидом (в/в в дозе 500 мг/м² в 1-й день) и фторурацилом (в/в по 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед — режим ФАС; в/в по 30 мг/м² (в 1-й и 8-й дни) в комбинации с циклофосфамидом (в/в по 100 мг/м² внутрь в 1–14-й дни) и фторурацилом (в/в по 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед — режим САВ; в/в в дозе 50 мг/м² в комбинациях с паклитакселом (см. паклитаксел), доцетакселом и циклофосфамидом (см. доцетаксел);
- рак яичников: в/в в дозе 45–50 мг/м² в комбинации с цисплатином и циклофосфамидом (см. цисплатин);
- рак эндометрия: в/в в дозе 45–50 мг/м² в комбинации с цисплатином и циклофосфамидом (см. цисплатин);
- рак шейки матки: в/в в дозе 30 мг/м² в комбинации с метотрексатом, винбластином и цисплатином (см. цисплатин).

Детям:

- в/в в дозе 30 мг/м² 1 р/сут в течение трех дней каждые 4 нед.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антраценоидам); кормящие грудью; введение в мочевого пузыря: инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции и воспаление мочевого пузыря и мочевыводящих путей.

Относительные: угнетение костно-мозгового кроветворения (в т.ч. инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия), паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый) — риск развития тяжелого генерализованного заболевания; подагра (в т.ч. в анамнезе), уратный нефролитиаз (в т.ч. в анамнезе), заболевания сердца (кардиотоксическое действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: лейкопения, инфекции, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, мукозиты.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: транзиторные изменения на ЭКГ, снижение высоты комплекса QRS, кардиотоксичность.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперурикемия, мочекишечная нефропатия, покраснение мочи, исчезающее в течение 48 ч, при внутрипузырном введении — цистит, уретрит, гематурия, геморрагический цистит.

Дерматологические: алоpecia, покраснение, целлюлит, некроз тканей, флебосклероз, повышенная чувствительность к солнечному облучению, рецидивы постлучевой эритемы, гиперпигментация кожи стоп, ладоней и ногтей.

Гиперчувствительность: аллергические реакции (кожный зуд или высыпания, озноб, лихорадка), анафилаксия (стридор).

Со стороны репродуктивной системы: супрессия гонад (азооспермия, аменорея), которая может быть необратимой.

Взаимодействие

Аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон — доксорубицин может повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме, что может потребовать коррекции дозы противодагрического препарата; для предупреждения и лечения доксорубициноусловленной гиперурикемии предпочтительнее применять аллопуринол ввиду риска возникновения мочекишечной нефропатии при применении противодагрических средств.

Даунорубицин — доксорубицин увеличивает вероятность развития кардиотоксичности у пациентов, ранее получавших даунорубицин; доксорубицин нельзя назначать пациентам, получившим максимальную суммарную дозу даунорубина или доксорубина.

Другие противоопухолевые препараты: стрептозоцин (увеличивает период полувыведения доксорубина; рекомендовано снижение дозы последнего), метотрексат (нарушение функции печени и усиление токсичности), циклоспорин (увеличение миелотоксичности и нейротоксичности), циклофосфамид, дактиномицин, митоминин, паклитаксел, трастузумаб, лучевая терапия на область средостения — при параллельном применении — усиление кардиотоксичности; рекомендовано не превышать суммарную дозу доксорубина 400 мг/м²; комбинация с циклофосфаном может потенцировать развитие геморрагического цистита.

При смешивании с цефалотином, дексаментозоном, диазепамом, гидрокортизоном, фуросемидом, гепарином натрия выпадает осадок, с флорурацилом и аминофиллином — доксорубин разрушается (цвет раствора изменяется с красного на фиолетовый).

Дюфастон® (Duphaston®)

Solvay Pharmaceuticals (Нидерланды)
Дидрогестерон

Форма выпуска и состав

Табл., п.о. пленочной

1 табл. содержит:

активное вещество: дидрогестерон — 10 мг; вспомогательные вещества: лактоза, желатин, крахмал, тальк, магния стеарат.

Фармакологические свойства

- Дидрогестерон — это прогестаген, активный при приеме внутрь, который полностью обеспечивает наступление фазы секреции секреции в эндометрии.
- Показан во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона.
- Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоستيероидной и термогенной активностью, не оказывает влияния на показатели коагуляции. Не влияет отрицательно на метаболизм углеводов и функцию печени. При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции.

Показания

Прогестероновая недостаточность

Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона:

- эндометриоз;
- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
- угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона);
- предменструальный синдром;
- дисменорея, нерегулярные менструации;
- вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами);
- дисфункциональные маточные кровотечения.

Заместительная гормональная терапия

Для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках ЗГТ у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

Противопоказания

Гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата.

С осторожностью: кожный зуд во время предшествовавшей беременности.

В настоящее время нет данных об отрицательном действии дидрогестерона у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Применение во время беременности и лактации

Препарат может применяться во время беременности (см. показания к применению).

Дидрогестерон выделяется с материнским молоком. Грудное вскармливание во время приема Дюфастона не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь.

Эндометриоз — 10 мг 2–3 р/в сут с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно.

Бесплодие (обусловленное лютеиновой недостаточностью) — 10 мг в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение 6, как минимум, следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном abortе.

Угрожающий abort — 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов.

Привычный abort — 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы.

Предменструальный синдром — 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

Дисменорея — 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла.

Нерегулярные менструации — 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла менструации.

Аменорея — эстрогенный препарат 1 раз в день с 1-го по 25-й день цикла вместе с 10 мг Дюфастона 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

Дисфункциональные маточные кровотечения (для остановки кровотечения) — 10 мг 2 раза в день в течение 5 или 7 дней.

Дисфункциональные маточные кровотечения (для предупреждения кровотечения) — 10 мг 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

ЗГТ в сочетании с эстрогенами.

При непрерывной схеме приема эстрогенов — по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в день в течение 14 дней в рамках 28 дневного цикла.

При циклической схеме приема эстрогенов — по 1 таблетке дидрогестерона 10 мг в день в течение последних 12–14 дней приема эстрогенов. Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствует о недостаточной реакции на прогестагенный препарат, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг.

Взаимодействие

Случаи несовместимости с другими лекарственными средствами неизвестны.

Индукторы микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) могут ускорять метаболизм дидрогестерона и снижают эффект.

Особые указания

У некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата.

И

Изоконазол
(Isaconazole)

Противогрибковые средства

Крем 1% — 20; 50 г: Травоген

Показания и способы применения

- Инфекционно-воспалительные заболевания влажной кожи.

Взрослым:

- вводят глубоко во влажную кожу в положении лежа 1 р/сут (вечером). Курс лечения — 3 сут.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: с осторожностью.**Противопоказания****Абсолютные:** гиперчувствительность.**Относительные:** кормление грудью.**Побочные эффекты**

Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактикоидные и аллергические реакции (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница); головкружение, головная боль, сонливость; тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксическое действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность; гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q-T, судороги, пируэтная тахикардия; местные: зуд, ощущение жжения во влажной коже, сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Взаимодействие

См. флуконазол.

Изопринозин®**(Isoprinosine®)**Тева Фармацевтические Предприятия
Лтд., Израиль

Произведено Фармацевтический завод

Тева Прайвэт Ко Лтд., Венгрия

Инозин пранобекс

Иммуностимулирующее средство

Химическое название

Инозин (гипоксантин-рибозид): пара-ацетиламинобензойная кислота (ацедобен); N,N-диме-

тиламино-2-пропанол (димепранол) = 1 : 3 : 3 комплекс.

Код АТХ J05AX05**Форма выпуска и состав***Продолговатые таблетки белого цвета или почти белого цвета с риской на одной стороне.*В одной таблетке содержится: **Активное вещество:** Изопринозин — 500 мг.**Вспомогательные вещества:** Магния стеарат, повидон, крахмал, маннитол.

10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в картонной пачке вместе с

Фармакологические свойства

Иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием.

Фармакологическое действие определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров.

Стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и плиморфно-ядерных клеток. Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения.

Фармакокинетика

Препарат хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Быстро подвергается метаболизму и выделяется через почки. Метаболизируется по циклу, типичному для пуриновых нуклеотидов с образованием мочевой кислоты. Не обнаружено кумуляции препарата в организме. Элиминация препарата и его метаболитов из организма наступает в течение 48 часов.

Показания к применению

- Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся развитием: *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, подострым склеротизирующим панэнцефалитом, острым вирусным энцефалитом (*H. Simplex*, *Epstein-Barr* и *morbilli*).
- *Condiloma acuminatum*.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Мочекаменная болезнь.
- Подагра.
- Аритмии.
- Хроническая почечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают после еды, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая доза детям и взрослым составляет 50 мг/кг в сутки, разделив на 3–4 приема.

Взрослым — по 6–8 таблеток в сутки; **детям** — по 1 таблетке на 10 кг/массы тела.

Как у взрослых, так и детей при тяжелых инфекционных заболеваниях доза может быть увеличена индивидуально под контролем врача до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов. Затем следует перерыв в течение 8 дней, далее повторный курс в течение 7–10 дней.

При необходимости дозы и длительность непрерывного курса могут быть увеличены, при обязательном соблюдении перерыва в приеме препарата в течение 8 дней. Длительное лечение проводится под врачебным контролем.

Продолжительность лечения

Острые заболевания: продолжительность лечения обычно 5–10 дней.

Лечение необходимо продолжать после уменьшения симптомов на протяжении 1–2 дней.

При вирусных заболеваниях: лечение необходимо продолжать после уменьшения симптомов на протяжении 1–2 недели по предписанию врача.

В случае болезни *Condyloma acuminatum* самостоятельно или в комбинации с другими общепринятыми схемами лечения назначают по 2 таблетки в 3 приема к течению 5 дней, далее с 3-х кратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес.

Побочное действие

Транзиторное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, которое нормализуется в ходе лечения или несколькими днями после окончания лечения. Редко наблюдаются:

- тошнота, рвота, боль в эпигастрии, понос, запор;
- в некоторых случаях может появляться временное повышение уровня в крови трансаминаз;
- сухость кожных покровов, аллергические заболевания (сыпь, зуд);
- головная боль, головокружение, нервозность, нарушение сна (сонливости, бессонница), вялость, чувство переутомления; полиурия;
- в редких случаях — боль в суставах, обостренные подagra, слабость.

Взаимодействие

Иммунодепрессанты, могут снижать эффективность действия препарата.

Особые указания

После 2-х недель применения следует провести контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. После 4-х недель применения целесообразно каждый месяц проводить контроль функций печени и почек (трансаминазы, креатинин, мочевая кислота).

У пациентов пожилого возраста нет необходимости изменения дозы.

Применение препарата в период беременности и лактации.

Не рекомендуется применять препарат во время беременности и в период кормления грудью, т.к. безопасность применения не установлена.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами

Нет специальных противопоказаний в отношении вождения транспортными средствами или управления машинами и механизмами.

Условия хранения

Список В. При температуре 15–25°C в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте.

Срок годности 5 лет.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Произведено Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко Лтд., Венгрия

Н – 4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия

Московское представительство

117246 Москва, Научный проезд, 8, офис 226

тел. (495) 721 17 39; 234-97-13

факс (095) 956 28 03; 234-97-11

Имипенем + Циластатин (Imipenem + Cilastatin)

Антибиотики-карбапенемы + блокаторы почечной дегидропептидазы

Пор. для приг. р-ра для инф. 500 мг + 500 мг:
Гримипенем, Имипенем и Циластатин Джодас, Имипенем и Циластатин Спенсер, Тиенан

Показания и способы применения

- Инфекции мочеполовой системы; гинекологические инфекции.
- Аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные инфекции, госпитальная септицемия у детей.

Взрослым:

- гонорейные уретрит и цервицит — 500 мг однократно, в/м в растворе лидокаина или воды для инъекций (осложненные: 1 г 3 р/сут; в/в 0,5 г каждые 6 ч; в/м 0,5 г 2 р/сут; в/в 0,5 г 2 р/сут, 5 сут;
- гинекологические инфекции: 0,5 г каждые 8 ч, 5 сут или каждые 8 ч.

Детям:

- в/в инфузия. Новорожденные (младше 7 дней): по 20 мг/кг каждые 12 ч. Новорожденные (7–21 дней): по 20 мг/кг каждые 8 ч. Новорожденные (21–28 дней): по 20 мг/кг каждые 6 ч. 1–3 мес: по 20 мг/кг каждые 6 ч. 3 мес–18 лет, весом менее 40 кг: по 15 мг/кг (до 500 мг) каждые 6 ч. 3 мес–18 лет, весом более 40 кг: по 1–2 г/сут в 3–4 приема, менее чувствительные организмы до 50 мг/кг (до 4 г/сут) в 3–4 приема.

Беременность: противопоказан (только по жизненным показаниям)

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к карбапенемам и др. β-лактамам антибиотикам), ранний детский возраст (до 3 мес); у детей — тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл); для суспензии при в/м инъекции, приготовленной с использованием лидокаина в качестве растворителя — гиперчувствительность к местным анестетикам амидной структуры (шок, нарушение внутрисердечной проводимости).

Относительные: заболевания ЦНС, кормление грудью, пожилой возраст.

Побочные эффекты

Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз (редко), эксфолиативный дерматит (редко), лихорадка, анафилактические реакции).

Токсическое действие на ЦНС (спутанность сознания, головокружение, судороги (особенно у больных с почечной недостаточностью и судорогами в анамнезе), дрожь — эффект дозозависимый), миоклония, психические нарушения, галлюцинации, парестезии.

Тромбофлебит (в месте инъекции), гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения.

Реакции на скорость инфузии (головозкружение, потливость, тошнота).

Псевдомембранозный колит (сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка).

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, редко гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, ОПН (редко).

Органы кроветворения и система гемостаза: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, базофилия, снижение Hb, удлинение ПВ, положительная реакция Кумбса.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЦФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации азота мочевины; прямой положительный тест Кумбса.

Прочие: кандидоз, нарушение вкуса.

Взаимодействие

Вальпроаты — снижение концентрации вальпроатов.

Ганцикловир — повышение риска генерализованных судорог.

Пробенецид — небольшое уменьшение почечной экскреции иминопенама. Совместное применение не рекомендовано.

Индометацин (Indomethacin)

Нестероидные противовоспалительные средства

Табл. п.к.о. 25 мг: *Индометацин, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез*

Табл. пролонг. дейст. 75 мг: *Метиндол*

Гель для наруж. прим. 1% — 50; 100 г: *Индобене*
Гель для наруж. прим. 5; 10% — 40 г: *Индометацин*

Мазь для наруж. прим. 10% — 30 г: *Индометацин-Биосинтез*

Мазь для наруж. прим. 10% — 40 г: *Индометацин, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез*

Супп. рект. 50 мг: *Индометацин 50 Берлин-Хеми, Индометацин Софарма, Индометацин-Альтфарм, Индометацин-Биосинтез*

Супп. рект. 100 мг: *Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин Софарма, Индометацин-Альтфарм, Индометацин-Биосинтез*

Показания и способы применения

■ Болевой синдром: головная (в т.ч. при менструальном синдроме) боль; альгодисменорея; роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).

■ Воспалительные процессы в области малого таза, в т.ч. аднексит.

■ Открытый артериальный проток у новорожденных.

Взрослым:

■ **внутрь** таблетки принимают во время или после еды, запивая молоком. Начальная доза составляет 25 мг 2–3 р/сут; при необходимости дозу увеличивают до 50 мг 3 р/сут. **Таблетки ретард** (75 мг) принимают 1–2 р/сут. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. По достижении выраженного эффекта лечение необходимо продолжить в течение 4 нед в той же или уменьшенной дозе. При длительном применении максимальная суточная доза составляет 75 мг. Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса назначают в/м по 60 мг 1–2 р/сут. Продолжительность курса в/м инъекций — 7–14 сут, в дальнейшем переходят на таблетированные формы или ректальные суппозитории. Ректальные суппозитории вводят после освобождения кишечника, по возможности глубоко в прямую кишку, по 50 мг 1–3 р/сут или 100 мг перед сном (для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса). Для поддерживающего лечения назначают по 50–100 мг однократно на ночь. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Детям:

■ в/в, длительность инфузии не менее 20–30 мин. Новорожденные в возрасте менее 48 ч: начальная однократная доза составляет 200 мкг/кг, затем при нормальном диурезе вводят 2 дозы по 100 мкг/кг с интервалом 12–24 ч; в случае необходимости курс может быть повторен через 48 ч. Новорожденные в возрасте 2–7 дней: начальная однократная доза составляет 200 мкг/кг, затем при нормальном диурезе вводят еще 2 дозы по 200 мкг/кг с интервалом 12–24 ч; в случае необходимости курс может быть повторен через 48 ч. Новорожденные в возрасте старше 7 дней: начальная однократная доза составляет 200 мкг/кг, затем при нормальном диурезе вводят еще 2 дозы по 250 мкг/кг с интервалом 12–24 ч; в случае необходимости курс может быть повторен через 48 ч. В некоторых случаях требуется изменить режим дозирования: первая доза составляет 100 мкг/кг, затем вводят еще 5 доз с интервалом 24 ч.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: прием внутрь, парентеральное введение, применение в виде суппозиториев — гиперчувствительность, «аспириновая триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда), бронхиальная астма; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,

язвенный колит; кровотечение (внутричерепное, желудочно-кишечное), врожденные пороки сердца (тяжелая коарктация аорты, атрезия легочной артерии, тяжелые формы тетрады Фалло), ХСН, АГ, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная недостаточность, ХПН, отеки, гемофилия, гипокоагуляция, заболевания крови, нарушение цветового зрения, заболевания зрительного нерва, снижение слуха, патология вестибулярного аппарата; дефицит Г-6-ФД, ректальное кровотечение, проктит, геморрой (для ректального применения); наружное применение — гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, гипокоагуляция.

Относительные: гипербилрубинемия, тромбцитопения, эпилепсия, паркинсонизм, депрессия, кормление грудью, детский возраст.

Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: вздутие живота; колит или его обострение, энтероколит, региональный энтерит или его обострение, эзофагит, гастроэнтерит, желудочно-кишечные язвы [в т.ч. пищеводные, желудочные (пептические) язвы], кровотечение из прямой кишки, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные перфорации, множественные желудочно-кишечные язвы и перфорации уже существующих пораженных сигмовидной кишки (дивертикулов, карциномы), панкреатит.

Со стороны репродуктивной системы: кровотечение из влагалища, необычно обильные менструации.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, цистит, протеинурия, гиперкалиемия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, ухудшение работы почек или почечная недостаточность, задержка воды в организме и отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечные аритмии, боль в груди, застойная сердечная недостаточность или ее обострение, отек легких, повышение АД.

Со стороны нервной системы: сильная головная боль, особенно по утрам, головокружение, обмороки, забывчивость, депрессия, спутанность сознания, дизартрия, судороги, ощущение деперсонализации, психотические реакции, периферическая невропатия.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, кожные высыпания, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, узловатая эритема, синдром Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Кровотворные органы: агранулоцитоз (гранулоцитопения), анемия, апластическая анемия (панцитопения), тромбцитопения, ДВС-синдром, тромбоцитопения, петехии, кровоподтеки (экхимозы) и гематомы, носовые кровотечения, гемолитическая анемия, лейкопения (нейтропения).

Со стороны гепатобилиарной системы: токсические гепатит или желтуха.

Со стороны органов зрения: сетчаточные или макулярные нарушения, диплопия, затуманенность зрения или другие его нарушения, отложения на роговице, боль в глазах; звон или шум в ушах, снижение или другие нарушения слуха; афтозный стоматит.

Реакции гиперчувствительности: анафилактическая или анафилактоидная реакции, васкулит, ангионевротический отек (отек Квинке),

лихорадка, судороги или боль в мышцах, бронхоспастическая аллергическая реакция.

Взаимодействие

Общие для НПВС: см. диклофенак.

Ацетилсалициловая кислота — снижение биодоступности индометацина.

Дифлунисал — повышение концентрации индометацина в плазме крови; возможно фатальное желудочно-кишечное кровотечение.

Зидовудин — повышение токсичности обоих препаратов.

Соли лития — повышение концентрации ионов лития в крови до 50%.

Итраконазол (Itracozazole)

Противогрибковые средства

Капс. 100 мг: *Ирунин, Итразол, Итраконазол-ратиофарм, Миконихол, Орунгал, Орунгамин, Румикоз*

Капс. 100 мг — 0,5; 1; 2; 5 кг: *Орунит*

Р-р для пр. внут. 10 мг/мл — 150 мл: *Орунгал*

Табл. вагин. 200 мг: *Ирунин*

Показания и способы применения

■ Вульвовагинальный кандидоз (в т.ч. рецидивирующий).

■ Орофарингеальный кандидоз у детей.

Взрослым:

■ 200 мг 2 р/сут в течение 1 сут или по 200 мг 1 р/сут в течение 3 сут; интравагинально однократно вечером (перед сном), курс лечения — 7–14 сут.

Детям:

■ внутрь. 1 мес–12 лет: по 3–5 мг/кг/сут однократно; максимальная доза — 100 мг/сут (200 мг при нейтропении или СПИДе) в течение 15 сут. 12–18 лет: по 100 мг/сут (200 мг при нейтропении или СПИДе) в течение 15 сут.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, кормление грудью, застойная сердечная недостаточность, дисфункция желудочков.

Относительные: алкоголизм, нарушение функции печени, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения электролитного баланса, заболевания клапанов сердца, одновременный прием лекарственных средств, влияющих на сердечный ритм, цирроз печени, ХПН.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в т.ч. синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, повышение активности аминотрансфераз (гепатотоксическое действие), гепатит, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.

Местные: зуд, ощущение жжения во влагалище, сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Прочие: головокружение, головная боль, сонливость; гипокалиемия с развитием фибрилляций желудочков (особенно при применении в высоких дозах), периферические отеки; гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q-T, судороги, пируэтная тахикардия.

Взаимодействие

Алкалоиды спорыньи (дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэрготетрин) — риск возникновение эрготизма, совместное применение противопоказано.

Алфентанил, элетриптан — снижение их клиренса, увеличение эффектов и токсичности.

Астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин — увеличение их концентрации в крови, удлинение интервала Q-T (возможна внезапная смерть); одновременное применение противопоказано!

Антагонисты, блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы H⁺/K⁺-АТФазы (омепразол), антихолинергические средства, сукральфат — снижая кислотность ЖКТ, уменьшают всасывание итраконазола; следует разобщить прием на 2 ч.

Аторвастатин, ловастатин, симвастатин — повышение их концентраций в плазме, развитие рабдомиолиза. Совместное применение противопоказано!

Блокаторы кальциевых каналов (фелодипин, нифедипин, верапамил) — возникновение отеков, усиление отрицательного инотропного действия итраконазола^В.

Будесонид, дексаметазон, метилпреднизолон — замедление их метаболизма, усиление эффектов и токсичности.

Буспирон — значительное увеличение его концентрации в крови, усиление эффектов и токсичности.

Бусульфан, доцетаксел, алкалоиды барвинка — ингибирование их метаболизма, усиление эффектов и токсичности.

Варфарин — усиление антикоагулянтного действия.

Гипогликемизирующие средства (препараты сульфонилмочевины, например, глибенкламид) — повышение их концентрации в крови, развитие гипогликемии.

Диазепам, алпрозолам, мидазолам, триазолам — повышение их концентрации в крови, усиление и удлинение их седативного и спазмолитического действия.

Дигоксин — повышение концентрации в крови и токсичности.

Диданозин — снижение кислотности ЖКТ, ингибирование всасывания итраконазола; следует разобщить прием на 2 ч.

Дизопирамид — риск удлинения интервала Q-T.

Ингибиторы СУРЗА4 — увеличение плазменной концентрации вориконазола.

Индинавир, ритонавир, саквинавир — взаимное увеличение плазменных концентраций.

Индуторы СУРЗА4 — увеличение клиренса вориконазола.

Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин — снижение концентрации вориконазола в крови, терапевтическая неэффективность или обострение инфекции.

Макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин) — повышение концентрации и токсичности вориконазола, совместное применение нежелательно.

Невирапин — снижение биодоступности вориконазола.

Полиеновые противогрибковые средства (включая амфотерицин В) — снижение активности полиеновых антибиотиков.

Рифампицин, изониазид — снижение содержания азолов в крови, неэффективность или обострение инфекции.

Фенитоин — повышение его концентрации в крови, усиление эффективности и токсичности.

Хинидин — повышение его концентрации в крови и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Совместное применение противопоказано!

Циклоспорин, такролимус — усиление их токсичности.

К

**Каберголин
(Cabergoline)**

Агонисты дофаминовых D-рецепторов

Табл. 0,5 мг: Достинекс

Показания и способы применения

- Для предотвращения или подавления послеродовой лактации — по 1 мг внутрь однократно в течение 24 ч после родов.
- Гиперпролактинемия.
- Аменорея.
- Олигоменорея, ановуляция, галакторея, бесплодие, импотенция, снижение либидо у мужчин.

Взрослым:

- для предотвращения или подавления послеродовой лактации: 1 мг внутрь однократно в течение 24 ч после родов;
- гиперпролактинемия: 0,5 мг 2 р/нед в течение 12 нед;
- аменорея: 1,5 мг/нед в течение 24 нед;
- олигоменорея, ановуляция, галакторея, бесплодие, импотенция, снижение либидо у мужчин: 0,25 мг 2 р/нед.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания**

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к другим производным спорыньи); кормление грудью, послеродовой психоз (в анамнезе), послеродовая гипертензия, преэклампсия; детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность применения не установлена).

Относительные: заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. АГ, ИБС), синдром Рейно, ХПН, печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, тяжелые психические заболевания (в т.ч. в анамнезе).

Побочные эффекты

Иногда: астения, запоры, головокружение, дискомфорт после приема пищи, головная боль, тошнота.

Редко: боли в животе, анорексия, периферические и периорбитальные отеки, ортостатическая гипотензия и обмороки, диарея, сухость во рту, вздутие живота, общее недомогание (ринит, слабость, бессонница, депрессия, мышечные боли, парестезии, кожный зуд, сонливость, зубная боль, рвота, фурункулез, усиление либидо).

Взаимодействие

Нейролептики и дофаминовые антагонисты (метоклопрамид) — снижение их эффективности и ухудшение состояния. Необходима коррекция дозы каждого лекарственного средства.

**Кальция карбонат
(Calcium carbonate)**

Препараты кальция

Табл. шип. 1,25 г: Аддитива кальций

Показания и способы применения

- Остеопороз климатического и старческого.
- Остеомалация и рахит у детей (профилактика и лечение).

Взрослым:

- внутрь, запивая 200 мл воды, по 0,25–1,0 г 2–3 р/сут (таблетку сначала разжевать, а затем проглотить; шипучую таблетку растворить в стакане воды).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гиперкальциемия (гиперпаратиреозидизм, передозировка витамина D, костные метастазы), гиперкальциурия, нефролитиаз, ХПН, множественная миелома, саркоидоз, фенилкетонурия.

Побочные эффекты

Гиперсекреция желудочного сока — при использовании в высоких дозах или в течение длительного периода; задержка стула или диарея — при приеме больших доз; метаболический алкалоз — при приеме в больших дозах или при почечной недостаточности; гиперкальциемия, связанная с синдромом дискальциемии — при длительном применении, также может встречаться при приеме больших доз и/или при ХПН; почечные конкременты с клиникой затрудненного или болезненного мочеиспускания — при злоупотреблении или длительном применении; меловой привкус во рту — часто; метеоризм, тошнота, гастралгия.

Взаимодействие

Амфетамин, хиинидин — в дозах, ощелачивающих мочу: угнетение их почечной экскреции с повышением токсичности; коррекция дозы при одновременном назначении антацидов, изменении дозы или их отмене.

Витамин D — увеличение риска гиперкальциемии.

Диуретики, способствующие выведению калия (буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, индапамид, тиазидные диуретики), — гиперкальциемия (в больших дозах).

Кальцитонин, этидронат, галлия нитрат, памидронат, пликамидин — антагонизм с карбонатом кальция при лечении гиперкальциемии.

Кетоконазол, блокаторы H₂-рецепторов в средних или высоких дозах (80–150 ммоль), фенитон, препараты железа для перорального приема, тетрациклины — снижение и замедление абсорбции — разобщить прием во времени на 1–3 ч.

Лекарства в кишечнорастворимой оболочке, например, бисакодил — более раннее растворение оболочки и раздражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Мекамиламин — уменьшение скорости всасывания, увеличение его эффекта; одновременное назначение не рекомендуется.

Метенамин — снижение эффективности путем угнетения его превращения в формальдегид за счет ощелачивания мочи; одновременное назначение не рекомендуется.

Молоко, молочные продукты — длительный одновременный прием может вызвать синдром дискальциемии (молочно-щелочной).

Натрия бикарбонат, витамин D — синдром дискальциемии (молочно-щелочной) при длительном одновременном применении.

Натрия фторид — образование комплексов и уменьшение абсорбции.

Панкреолипаза — снижение ее эффективности.

Салицилаты — увеличение их почечной экскреции и уменьшение сывороточной концентрации за счет ощелачивания мочи; необходима коррекция дозы салицилатов при длительном приеме антацидов в больших дозах или их отмена, особенно у пациентов, получающих большие дозы салицилатов (например, при ревматоидном артрите или ревматической лихорадке).

Смола натрия полистирен-сульфоната (SPSR) — препятствует нейтрализации желудочного сока, возможен системный алкалоз; одновременное назначение не рекомендуется.

Средства, подкисляющие мочу (аммония хлорид, аскорбиновая кислота, калия или натрия фосфат, рацеметионин) — ослабление действия. Пациентам, получающим препараты для создания кислой реакции мочи, частый прием антацидов нежелателен, особенно в больших дозах.

Сукральфат — может связываться со слизистой оболочкой; рекомендуется прием антацида не менее чем за полчаса до или после сукральфата.

Фосфаты — повышение риска отложения кальция в мягких тканях.

Фторхинолоны — ощелачивание мочи уменьшает растворимость в ней ципрофлоксацина и норфлоксацина, особенно при pH мочи <7; при одновременном приеме необходимо исключить кристаллургию и признаки нефротоксичности.

Холиноблокаторы или другие средства с холиноблокирующей активностью — уменьшение их абсорбции, снижение эффективности, уменьшение почечной экскреции холиноблокаторов, увеличение частоты побочных эффектов холиноблокаторов; принимать через 1 ч после антацидов.

Целлюлозы натрия фосфат — уменьшение эффективности профилактики гиперкальциемии.

Цитраты — системный алкалоз.

Кальция пантотенат (Calcium pantothenate)

Пантотеновая кислота

Табл. 100 мг: Кальция пантотенат

Р-р для в/в и в/м введ. 100 мг/мл — 2 мл: Кальция пантотенат

Показания и способы применения

- Гестоз.
- Профилактика дефицита железа у детей.

Взрослым:

- внутри по 100–200 мг 2–4 р/сут (суточная доза — 0,4–0,8 г). Парентеральное введение — по 0,2–0,4 г (2–4 мл 10% раствора или 1–2 мл 20% раствора) 1–2 р/сут.

Детям:

- на первом году жизни — по 2–3 мг/сут, в возрасте 4–6 лет — по 3–4 мг/сут, в возрасте 7–10 лет — по 4–5 мг/сут. Дозы препарата для лечения дефицита зависят от степени тяжести последнего.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, изжога; при в/м инъекциях — болезненность и инфильтрат в месте введения (редко).

Взаимодействие

Сердечные гликозиды — повышение их кардиотонического эффекта.

Стрептомицин и другие противотуберкулезные препараты — уменьшение их токсического действия.

Кальция хлорид (Calcium chloride)

Регуляторы кальциево-фосфорного обмена

Р-р для пр. внут. 100 мг/мл — 100; 250 мл: Кальция хлорид

Р-р для пр. внут. [для детей] 50 мг/мл: Кальция хлорид

Р-р для в/в введ. 100 мг/мл — 2; 5; 10 мл: Кальция хлорид

Показания и способы применения

- Повышенная потребность в Ca^{2+} (беременность, кормление грудью, период усиленного роста организма).
- Кровотечения различной этиологии и локализации: легочные, желудочно-кишечные, носовые, маточные и др.
- Выраженное снижение АД на фоне дегидратации у детей (до определения лабораторных параметров).

Взрослым:

- в/в медленно (по 6–8 кап/мин), по 5–15 мл 10% раствора, разбавляя перед введением в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы; внутрь, после еды, в виде 5–10% раствора 2–3 р/сут. Взрослым по 10–15 мл на прием.

Детям:

- в/в, по 20–30 мл/кг. В дальнейшем дозировать в зависимости от лабораторных показателей, или внутр, по 5–10 мл 5–10% раствора 2–3 р/сут. Не назначать парентерально!

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам.

Относительные: гиперкальциемия, мочекаменная болезнь, саркоидоз, гипопаратиреоз, почечная недостаточность, нарушение функции почек, гликозидная интоксикация, дегидратация.

ция, нарушение электролитного баланса, диарея, синдром мальабсорбции, ахлоргидрия, гипохлоргидрия, нарушение работы сердца, фибрилляция желудочков.

Побочные эффекты

Гипотензия, покраснение, чувство жара, аритмии, тошнота или рвота, покраснение кожи, сыпь, боль или жжение в месте инъекции, потливость, покалывание; гиперкальциемический синдром (длительная тошнота и рвота, слабость), нефролитиаз; при приеме внутрь: изжога, боли в животе.

Взаимодействие

Алкоголь, кофеин (более 8 чашек кофе в сутки) — снижение абсорбции кальция.

Антациды, содержащие альбумин, — увеличение абсорбции альбумина.

Блокаторы кальциевых каналов — совместное введение может снижать фармакологические эффекты блокаторов кальциевых каналов всех типов.

Галлия нитрат — снижение эффектов галлия нитрата.

Гликозиды наперстянки (дигоксин и другие) — увеличение риска аритмий, требуется мониторинг ЭКГ.

Кальцитонин — прием кальция снижает антигиперкальциемический эффект кальцитонина, однако при лечении остеопороза и болезни Педжета дополнительное введение кальция необходимо для профилактики гипокальциемии.

Клетчатка, натрия фторид — снижение абсорбции кальция вследствие образования нерастворимых комплексных соединений.

Колекальциферол — увеличение абсорбции кальция, риск передозировки.

Молоко или молочные продукты, натрия гидрокарбонат — длительное применение кальциевых добавок может привести к алкалозу.

Недеполяризующие миорелаксанты — ослабление миорелаксирующего эффекта.

Препараты, содержащие магний, прочие препараты содержащие кальций — риск гипермагниемии или гиперкальциемии (особенно на фоне ХПН).

Препараты магния — снижение или устранение эффектов препаратов магния.

Ретинол — хроническая передозировка витамином А может привести к снижению оссификации и снижать эффекты кальциевых добавок.

Тиазидные диуретики — снижение экскреции кальция, риск гиперкальциемии.

Фенитоин, тетрациклины — снижение абсорбции фенитоина и кальция.

Эстрогены, эстроген-содержащие контрацептивы — увеличение абсорбции кальция.

Этидроновая кислота — снижение абсорбции этидроновой кислоты.

Показания и способы применения

■ Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в т.ч. смешанные аэробно-анаэробные инфекции тяжелого течения) у детей и взрослых.

■ Сепсис.

■ Инфекции мочевыводящих путей; органов малого таза.

Взрослым:

■ сепсис: в/в 450 мг/кг/сут; 10 г 4 р/сут;

■ инфекции мочевыводящих путей: в/в 270 мг/кг/сут, каждые 6 ч; 200 мг/кг/сут; пиелонефрит: 30 г/сут; бактериурия у беременных: внутрь, 7 сут), органов малого таза (цистит; гонорея: внутрь 5–10 г), — при тяжелых инфекциях — в/в капельно, 200 мг/кг/сут, при неосложненном течении — в/м, по 1–2 г каждые 6 ч; при гонорее — в/м, однократно мужчинам — 2 г, женщинам — 4 г. Больным с почечной недостаточностью увеличивают интервалы между введением.

Детям:

■ в/м 50–100 мг/кг/сут, в/в капельно — 250–500 мг/кг/сут. Кратность введения: каждые 6 ч в/м или в/в — новорожденные с массой тела до 2 кг: по 75 мг/кг каждые 12 ч в течение первой недели жизни, а затем — по 75 мг/кг каждые 8 ч. Новорожденные с массой тела 2 кг и более: по 75 мг/кг каждые 8 ч в течение первой недели, затем — по 75 мг/кг каждые 6 ч.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим β-лактамам антибиотикам), беременность, застойная сердечная недостаточность, АГ, бронхиальная астма, экзема, язвенный колит, энтерит, нарушение функции почек, ангионевротический отек, кровотечения (в т.ч. в анамнезе).

Побочные эффекты

Анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное сильное снижение артериального давления), эксфолиативный дерматит, проявления сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи; нарушение функции тромбоцитов или тромбоцитопения (увеличение времени кровотечения (>15 мин) в 82%); колит, вызванный *Clostridium difficile* (сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом), может возникать через несколько недель после окончания применения препарата; интерстициальный нефрит (лихорадка, уменьшение диуреза, кожная сыпь); лейкопения и нейтропения; боль в месте инъекции (редко — тромбоз флебит); судорожные припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы препарата, или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота); головная боль; кандидоз полости рта, влагалица (редко).

Взаимодействие

См. бензилпенициллин, также общие для антисинегнойных пенициллинов карбенициллина, азлоциллина, пиперациллина.

Антикоагулянты (производные кумарина или индандиола, гепарин) тромболитические средства — риск кровотечений. Совместное применение не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно ацетилсалициловая кислота),

Карбенициллин (Carbencillin)

Антибиотики-карбокспенициллины

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Карбенициллин

Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 1 г: Карбенициллин

дифлунисал в высоких дозах, салицилаты, препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов, сульфипиразон — риск гипопротромбинемии, язвенных поражений ЖКТ, кровотечений. Совместное применение не рекомендуется.

Аминогликозиды — при смешивании с пенициллинами происходит взаимная инактивация, интервал между введениями должен превышать 1 ч, вводить в разные участки тела; у больных с тяжелым нарушением функции почек происходит снижение концентрации аминогликозида в крови, при применении карбенициллина инактивация происходит в 4 раза быстрее, чем при применении пиперациллина^С.

Кетоконазол (Ketoconazole)

Противогрибковые средства

Табл. 200 мг: Кетоконазол, Микозорал, Низорал, Оронозол, Фунгинок, Фунгистаб

Табл. 200 мг — 1; 2; 5 кг: Кетоконазол

Мазь для наруж. прим. 2% — 15; 20; 30; 40; 50 г: Микозорал

Мазь для наруж. прим. 2% — 15; 30; 50 г: Себозол

Мазь для наруж. прим. 2% — 15 г: Микокет

Крем для наруж. прим. 2% — 15 г: Низорал

Супп. вагин. 200; 400 мг: Кетоконазол-Альтфарм, Ливарол

Шампунь 2% — 25; 60 г: Микозорал

Шампунь 2% — 25; 60 г: Низорал

Показания и способы применения

- Молочница, профилактика и лечение кандидоза ротовой полости у онкологических больных, получающих лучевую или химиотерапию.
- Хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз у детей и взрослых.

Взрослым:

- интравагинально по 400 мг/сут (1 свеча) в течение 3–5 сут. Максимальная суточная доза — 1 г (при системных микозах). Длительность лечения при системных микозах — 6 мес и более, при паракокцидиозе — 3–12 мес. Крем наносят 1 р/сут на пораженный участок кожи, захватывая здоровые участки на 2 см. Средняя продолжительность лечения кандидозов, плесневых микозов и отрубевидного лишая — 2–3 нед, дерматофитии — 2–6 нед, паховой эпидермофитии — 2–4 нед. При себорейном дерматите наносят 1–2 р/сут в течение 2–4 нед.

Детям:

- внутрь. 12–18 лет: по 400 мг 1 р/сут в течение 5 сут.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность, кормление грудью.

Относительные: одновременный прием потенциально гепатотоксичных средств, алкоголизм,

ахлоргидрия, гипохлоргидрия, детский возраст до двух лет (безопасность и эффективность применения не установлена), возраст старше 50 лет (женщины), недостаточность коры надпочечников и гипопифиза.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактикоидные и аллергические реакции (в т.ч. синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксическое действие (печеночно-клеточное и холестатическое; у одного из 10 тыс. пациентов, получающих лечение, наиболее опасен у женщин старше 40 лет), повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: гинекомастия, импотенция, нарушения менструального цикла.

Местные: зуд, жжение во влагалище, сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Прочие: гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия; гипокалиемия (у 2–6% больных) с развитием фибрилляций желудочков, периферические отеки; фотофобия

Взаимодействие

См. итраконазол, флуконазол.

Кетопрофен (Ketoprofen)

Нестероидные противовоспалительные средства

Аэр. для наруж. прим. 15% — 25 г: Артрозилен
Гель для наруж. прим. 2,5% — 30; 50 г: Артрум, Кетопрофен-Верте, Фастум, Феброфид, Флексен

Гель для наруж. прим. 5% — 30; 50 г: Артрозилен, Артрум, Быструмгель

Гель для наруж. прим. 2,5% — 40 г: Кетопрофен Врамед

Гель для наруж. прим. 2,5% — 50 г: Кетонал, Кетопрофен

Гран. для приг. р-ра для пр. внут. 80 мг — 2 г: ОКИ

Капс. 320 мг: Артрозилен

Капс. 50 мг: Кетонал, Флексен

Капс. с модиф. высв. 150 мг: Кетонал дуо

Крем для наруж. прим. 5% — 30; 50 г: Кетонал

Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 100 мг: Флексен

Р-р для в/в и в/м введ. 50 мг/мл — 2 мл: Кетонал

Р-р для в/в и в/м введ. 80 мг/мл — 2 мл: Артрозилен

Р-р для мест. прим. 16 мг/мл — 150 мл: **ОКИ**
Супп. рект. [для детей] 60 мг: **ОКИ**
Супп. рект. 100 мг: *Артрум, Кетонал, Флексен*
Супп. рект. 160 мг: *Артрозилен, ОКИ*
Табл. п.п.о. 100 мг: *Кетонал, Кетопрофен*
Табл. пролонг. дейст. 150 мг: *Кетонал*
Табл. с модиф. высв. 150 мг: *Кетопрофен МВ*

Показания и способы применения

- Альгодисменорея.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
- Воспалительные заболевания, боль, лихорадка у детей.

Взрослым:

- внутри во время еды: таблетки и капли для приема внутрь по 100 мг 3 р/сут; таблетки ретард — по 150 мг/сут на 2 приема с интервалом в 12 ч; капсулы — по 50 мг утром и днем, 100 мг вечером; гранулы — по 80 мг (содержимое одного пакетика) 2–3 р/сут; или в/м вводят по 100 мг 1–2 р/сут, в/в капельно — по 100–200 мг; раствор для в/в вливания готовят, растворяя препарат в 100–500 мл 0,9% раствора натрия хлорида; инфузии проводят только в условиях стационара, вливая не более 300 мг за 0,5–1 ч; лизиновую соль кетопрофена вводят в/м или в/в по 160 мг (2 мл раствора для инъекций) 1–3 р/сут; при электрофоретическом введении раствор наносят на отрицательный полюс; в виде ректальных суппозиториях принимают по 100–200 мг/сут.

Детям:

- ректальные суппозитории. С массой тела 15–30 кг: по 30 мг 2–3 р/сут. С массой тела более 30 кг: по 60 мг 2–3 р/сут; гранулы для приема внутрь. По 40 мг (половина содержимого одного пакетика) 2–3 р/сут.

Беременность: в III триместре — противопоказан, в I–II триместрах — с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, «аспиринная триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и средств пиразолонового ряда), бронхиальная астма; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит; гемофилия, гипокоагуляция, нарушения свертываемости крови, геморрагический васкулит; ХПН; детский возраст (до 6 лет); мокнущие дерматозы, экзема; инфицированные ссадины и раны.

Относительные: анемия, бронхиальная астма, курение, алкоголизм, алкогольный цирроз печени, гипербилирубинемия, печеночная недостаточность, сахарный диабет, ХСН, АГ, отеки, дегидратация, сепсис, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения, анемия), стоматит, пожилой возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

См. *ибупрофен*.

Взаимодействие

Общие для НПВС: см. *диклофенак*.

Ацетилсалициловая кислота — повышение плазменного клиренса кетопрофена.



Климадинон®

(Klimadynon®)

Лекарственный фитопрепарат
 компании «Бионорика АГ» Германия

Противоклимактерическое средство
 растительного происхождения

Формы выпуска и состав

Таблетки по 60 таб. в упаковке, раствор для перорального применения 50 мл во флаконе.

Таблетки содержат сухой экстракт корневища цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) — 20 мг, капли содержат жидкий экстракт корневища цимицифуги — 12 г, (что эквивалентно 2,4 г высушенного лекарственного растительного сырья).

Фармакологическое действие

Фитопрепарат, применяемый при климактерическом синдроме. Обладает эстрогеноподобным действием, проявляет седативные свойства, оказывает положительное терапевтическое воздействие на вегетативную нервную систему. Применение препарата способствует ослаблению или полному исчезновению симптомов недомогания в климактерический период. Экстракт корневища Цимицифуги рацемозы обладает доказанными положительными клиническими эффектами в отношении климактерических нарушений у женщин, положительно влияя на костный метаболизм. Уникальность экстракта цимицифуги BNO 1055 заключается в том, что его компоненты в эксперименте не связываются с эстрогенными рецепторами обоих типов α или β и по строению являются, в основном, терпеноидами. Это отличает Цимицифугу от «классических» фитоэстрогенов, которые обладают способностью связываться с рецепторами эстрогенов в эксперименте. Таким образом, принято говорить об «эстрогеноподобном действии» климадинона, а не о «фито-СЭРМ».

Применение климадинона позволяет устранить психоэмоциональные и вегетосудистые нарушения — приливы жара, головокружения, усиленное потоотделение, нарушение сна, депрессивные состояния, раздражительность. При длительной терапии отмечается положительное действие препарата на процессы пролиферации влагалищного эпителия, уменьшение сухости влагалища, положительного влияния на тонус мочевого пузыря. Климадинон хорошо переносится, не вызывает пролиферацию эндометрия, изменений в молочной железе и нарушении функции печени.

Показания к применению

Вегето-сосудистые расстройства в период менопаузы, пре- и постменопаузы (приливы, повышенная потливость, повышенная нервная возбудимость, лабильность настроения, нарушение сна, апатия и др.).

Побочные действия

Возможно: редко — боли в эпигастрии, увеличение массы тела, аллергические реакции; очень

редко — чувство напряжения в молочных железах, менструальноподобные кровотечения.

Противопоказания

Эстрогензависимые опухоли; непереносимость лактозы (для таблеток); алкоголизм (для капель для приема внутрь); индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях печени, эпилепсии, заболеваниях и травмах головного мозга (применение возможно только после консультации с врачом).

Способ применения и дозы

Назначают внутрь по 30 капель или по 1 таб. 2 р/сут в одно и тоже время (утром и вечером). Курс лечения длительный и определяется врачом. При применении в рекомендуемых дозах препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортом и работе с машинами.

Клиндамицин (Clindamycin)

Антибиотики-линкозамиды

Гель для наруж. прим. 1% — 30 г: Далацин

Капс. 150; 300 мг: Далацин

Капс. 150 мг: Клиндамицин

Капс. 75; 150 мг: Клиндафер

Крем вагин. 2% — 20; 40 г: Далацин, Клиндацин

Р-р для в/в и в/м введ. 150 мг/мл — 2; 4; 6 мл: Далацин Ц фосфат

Р-р для в/в и в/м введ. 150 мг/мл — 2 мл: Клиндамицин

Супп. вагин. 100 мг: Далацин, Клиндацин

Показания и способы применения

- Системное применение, бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Гинекологические заболевания: инфекции в области таза; послеродовой эндометрит; аднексит, кольпит; бактериальный вагиноз у беременных; абсцессы фаллопиевых труб и яичников; сальпингит; пельвиоперитонит; вагинит, вызванный чувствительными к препарату микроорганизмами.
- Перитонит у детей.

Взрослым:

- инфекции в области таза — 900 мг каждые 8 ч, в сочетании с гентамицином;
- послеродовой эндометрит: в/в 600 мг каждые 6 ч, 900 мг каждые 8 ч, в сочетании с гентамицином;
- бактериальный вагиноз у беременных: препарат резерва — 300 мг 2 р/сут, 7 сут;
- в/в, 600 мг каждые 8 ч, 7–60 сут; в сочетании с тобрамицином;
- вагинит, вызванный чувствительными к препарату микроорганизмами — интравагинально: по 1 дозе — 100 мг клиндамицина (1 аппликатор) на ночь, 3–7 сут; наружно, по 5 г 2% крема на ночь, 7 сут; препарат резерва.

Детям

Внутри. Новорожденные (младше 14 дней): по 3–6 мг/кг 3 р/сут. Новорожденные (14–28 дней): по 3–6 мг/кг 4 р/сут. 1 месяц–12 лет:

по 3–6 мг/кг 4 р/сут (при весе менее 10 кг минимальная доза 37,5 мг 3 р/сут). 12–18 лет: по 150–300 мг 4 р/сут, при тяжелых инфекциях по 450 мг 4 р/сут; глубокая в/м инъекция или в/в инфузия. 1 месяц–12 лет: по 15–25 мг/кг/сут в 3–4 приема, при тяжелых инфекциях до 40 мг/кг/сут в 3–4 приема. 12–18 лет: по 0,6–2,7 г/сут в 2–4 приема, при угрожающих жизни состояниях по 4,8 г/сут в несколько приемов. Однократная доза при в/м введении не более 600 мг (0,6 г), при в/в инфузии не более 1,2 г. Развести до концентрации не менее 6 мг/кг в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% глюкозе, вводить не менее 60 мин со скоростью 20 мг/кг/ч.

Беременность: противопоказан в I триместре (для вагинального крема), во II–III триместрах — с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, детский возраст (до 1 мес).

Относительные: миастения, бронхиальная астма, язвенный колит (в анамнезе), тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Системное применение: псевдомембранозный колит, реакции со стороны ЖКТ.

Гель для наружного применения: сухость, шелушение, раздражение, жжение, покалывание кожи.

Крем вагинальный: кольпит, цервицит, зуд половых органов, вызванные *Candida albicans*.

При быстрым в/в введении высоких концентраций: снижение артериального давления, головокружение, общая слабость, остановка сердца, апноэ.

Гиперчувствительность (кожная сыпь, зуд, полиморфная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса–Джонсона, анафилактикоидные реакции).

Реакции со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота, повышение активности аминотрансфераз.

Грибковые поражения: зуд заднего прохода, половых органов, суперинфекции.

Действие на нервную систему: головокружение, головная боль.

Другие: нейтропения (боль в горле, повышенная температура); тромбоцитопеническая пурпура или тромбоцитопатия; контактный дерматит.

Взаимодействие

Адсорбирующие и противодиарейные средства — уменьшение всасывания клиндамицина, принимать за 2 ч до или 3–4 ч после клиндамицина.

Гель для наружного применения: мыла, дезинфицирующие средства, содержащие абразивные/лекарственные средства, противоугревые препараты, вызывающие шелушение кожи (резорцин, салицилат, сера), спиртосодержащие препараты (лосьоны), косметические средства с высушивающим эффектом, изотретиноин — кумулятивный раздражающий эффект клиндамицина фосфата.

Опиоидные анальгетики — усиление угнетения дыхания.

Противодиарейные средства, подавляющие перистальтику кишечника — утяжеление тече-

ния псевдомембранозного колита, вследствие замедления выведения токсинов.

Средства для ингаляционного наркоза (хлороформ, циклопропан, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран, трихлорэтилен или средства, блокирующие нервно-мышечную передачу) — усиление блокады нервно-мышечной передачи, слабость скелетной мускулатуры, остановка дыхания.

Средства для лечения миастении — снижение эффектов (возможно, необходима коррекция дозы).

Хлорамфеникол (левомицетин) или **эритромицин** — уменьшение эффектов клонидина за счет вытеснения его из связей с субъединицей 50S-рибосом.

Кломифен (Clomifene, Clomiphene)

Антиэстрогены

Табл. 50 мг: Кломифен, Клостилбегит

Показания и способы применения

- Бесплодие: ановуляторное бесплодие (индукция овуляции).
- Дисфункциональная метроррагия (при терапии бесплодия нормализует менструальную функцию).
- Аменорея: дисгонадотропная форма; вторичная, постконтрацептивная.
- Галакторея на фоне опухоли гипофиза.
- Синдром поликистоза яичников (синдром Штейна-Левенталя).
- Диагностика нарушений гонадотропной функции гипофиза.

Взрослым:

- бесплодие: от 50 мг/сут перед сном, начиная с 5-го дня м.ц. (при отсутствии цикла — в любое время) в течение 5 сут, при отсутствии эффекта (отсутствие овуляции в течение 30 сут) увеличить дозу до 250 мг/сут и удлинить курс до 10–14 сут. Курсовая доза не более 1000 мг. При наличии овуляции, но отсутствии беременности, повторить прием той же самой дозы при следующем лечебном курсе. Если после вероятно состоявшейся овуляции нет менструального кровотечения, принять во внимание возможность беременности и перед новым курсом лечения эту возможность исключить;
- синдром поликистоза яичников: 50 мг/сут перед сном, начиная с 5-го дня м.ц. в течение 5 сут (при отсутствии цикла — в любое время), при отсутствии эффекта (овуляция не развивается в течение 30 сут) увеличить дозу до 250 мг/сут и удлинить курс до 10–14 сут;
- диагностика нарушений гонадотропной функции гипофиза: 50–150 мг/сут, начиная с 3–7 дня м.ц.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, метроррагия неясной этиологии, киста яичников, новооб-

разования половых органов, опухоль или недостаточность гипофиза, эндометриоз, недостаточность яичников на фоне гиперпролактинемии.

Относительные: депрессия, тромбофлебит, СПКЯ, фиброма матки (риск роста), нарушения зрения.

Побочные эффекты

Часто: киста яичника, увеличение размеров яичника, предменструальный синдром, фиброзное разрастание; риск рака яичников и многоплодной беременности, тромбоэмболия, увеличение грудных желез у мужчин.

Редко: гепатотоксичность, нарушение остроты зрения, диплопия, фотофобия, скотома.

При длительной терапии: часто: жар; редко: тяжесть в грудной клетке, гинекомастия, головкружение, головная боль, меноррагия, умственное отставание, тошнота, рвота, повышенная возбудимость и беспокойство, усталость, кошмары во сне.

Взаимодействие

Барбитураты, гризеофульвин, фенитоин — снижение активности клонидина.

Глюкокортикостероиды — усиление эффектов ГК.

Ралоксифен — совместное применение не рекомендуется.

Урсодезоксихолевая кислота — снижение эффектов.

Клонидин (Clonidine)

Агонисты центральных альфа₂-адрено- и имидазолиновых 11-рецепторов, гипотензивные средства

Р-р для в/в введ. 0,1 мг/мл — 1 мл: Клофелин

Табл. 0,15 мг: Клофелин

Табл. 75 мкг: Гемитон, Клофелин

Табл. пролонг. дейст. по. 0,3 мг: Клофелин

Показания и способы применения

- Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая гипертензия при почечной патологии и АГ тяжелого течения у детей).
- Дисменорея или менопауза (лечение вазомоторных симптомов).

Взрослым:

- внутрь 0,025 мг 2 р/сут в течение 14 сут до и в период менструаций, при менопаузе — внутрь 0,025–0,075 мг 2 р/сут.

Детям:

- внутрь. До 2 лет: сначала по 0,5–1 мкг/кг 3 р/сут, постепенно увеличить при необходимости. Максимально 25 мкг/кг в несколько приемов, не превышая 1,2 мг/сут, таблетку можно раскрошить или растворить в воде. Медленная в/в инъекция в течение 10–15 мин. 2–18 лет: 2–6 мкг/кг (максимально 300 мкг единовременно).

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, депрессия, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания арте-

рий, артериальная гипотензия, выраженная синусовая брадикардия, СССУ, АВ-блокада II–III степени, кардиогенный шок, одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола, кормление грудью.

Относительные: ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, ХПН; синдром Рейно, облитерирующий тромбангит, заболевания сосудов головного мозга, порфирия.

Побочные эффекты

Повышенная утомляемость, слабость, сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций, головокружение, беспокойство, тревожность, депрессия, яркие или «кошмарные» сновидения; сухость во рту при пероральном приеме, анорексия, тошнота, рвота, запоры, снижение желудочной секреции; снижение АД, ортостатическая гипотензия, брадикардия или тахикардия, сердцебиение, аритмия, изменения ЭКГ, синдром Рейно; импотенция, снижение либидо, задержка мочеиспускания; увеличение массы тела, переходящее повышение уровня глюкозы крови, гинекомастия; боли в суставах и мышцах; кожная сыпь, ангионевротический отек, алопеция.

Взаимодействие

β-Адреноблокаторы, сердечные гликозиды — повышение риска развития брадикардии и атриоventрикулярной блокады.

Вазодилаторы, мочегонные и антигистаминные препараты, другие гипотензивные средства — усиление гипотензивного эффекта клонидина.

НПВС, особенно индометацин — уменьшение антигипертензивной активности клонидина (уменьшение синтеза простагландинов почками).

Пирибедил — уменьшение его антипаркинсонического эффекта.

Симпатомиметики — снижение антигипертензивного эффекта клонидина.

Трициклические антидепрессанты, анорексигенные средства (за исключением фенфлурамина) **НПВС, симпатомиметики** — ослабление эффекта клонидина.

Фенфлурамин — увеличение гипотензивного эффекта.

Этанол, средства, угнетающие ЦНС — повышение угнетающего действия на ЦНС.

Клотримазол (Clotrimazole)

Противогрибковые средства

Гель вагин. 2% — 30 г: *Кандид*

Крем для наруж. прим. 1% — 10; 20 г: *Амиклон*

Крем для наруж. прим. 1% — 15; 20 г: *Имидил, Клотримазол*

Крем для наруж. прим. 1% — 20 г: *Кандид, Кандизол, Канестен, Канизон, Клотримазол, Фунгицип*

Крем вагин. 2% — 15; 20; 30 г: *Фунгинал*

Крем для наруж. прим. 1% — 30; 50 г: *Клотримазол*

Крем для наруж. прим. 1% — 30 г: *Кандибене*

Мазь для наруж. прим. 1% — 20; 40 г: *Клотримазол*

Мазь для наруж. прим. 1% — 15; 20; 30 г: *Клотримазол, Фунгинал*

Мазь для наруж. прим. 1% — 10; 20; 25; 40 г:

Клотримазол-Акри

Пор. для наруж. прим. 1% — 30 г: *Кандид*

Р-р для мест. прим. 1% — 15 мл: *Кандид*

Р-р для наруж. прим. 1% — 20 мл: *Кандид, Канизон*

Р-р для наруж. прим. 1% — 40 мл: *Кандибене*

Спрей для наруж. прим. 1% — 30 мл: *Канестен*

Табл. вагин. 100 мг: *Имидил, Кандибене, Кандид-В6, Кандизол, Канизон, Клотримазол, Клот-*

римазол-Акри, Фунгинал, Фунгицип

Табл. вагин. 200 мг: *Кандибене, Кандизол*

Табл. вагин. 500 мг: *Кандид, Кандизол*

Показания и способы применения

■ Кандидозный вульвит, вульвовагинит (в т.ч. у беременных), санация родовых путей перед родами.

■ Вагинальный кандидоз у детей.

Взрослым:

■ интравагинально. Крем или гель в дозе 5 г вводят глубоко во влагалище 1 р/сут в течение 3 сут. Кандидозный вульвит, баланит: 2–3 р/сут в течение 1–2 нед. Вагинальные таблетки — по 500 мг однократно (по 200 мг в течение 3 сут; по 100 мг в течение 6–7 сут). Санация родовых путей — однократное введение таблеток. Уретрит — инстилляции 1% раствора в течение 6 сут.

Детям:

■ наружно, наносить 2–3 р/сут на аногенитальную зону.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, менструальный период (для вагинальных форм).

Относительные: кормление грудью.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксическое действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз (15%), гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.

Местно: зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Прочее: гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.

Взаимодействие

См. *флуконазол, итраконазол*.

Колекальциферол (Colecalciferol)

Регуляторы кальциево-фосфорного обмена

Капли для пр. внут. 15 тыс МЕ/мл — 10 мл: *Аквадетрим*

Р-р для пр. внут. [масляный] 0,5 мг/мл — 10 мл: *Вигантол*

Р-р для в/м введ. и пр. внут. 200 тыс ЕД — 1 мл: *Витамин Д3 БОН*

Показания и способы применения

- Беременность (особенно при никотиновой и лекарственной зависимости, многоплодная беременность), кормление грудью; новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, при недостаточной инсоляции.
- Профилактики рахита детям грудного возраста.

Взрослым:

- комбинация с витамином К, курс 24 месяца.

Детям:

- см. эргокальциферол;
- капли для приема внутрь (1 кап = 500 МЕ) для профилактики рахита: начиная с 2 нед жизни, — ежедневно. Доношенным — по 500 МЕ/сут, недоношенным I степени — до 1000 МЕ/сут, II и III степени (исключая летние месяцы) — 1000–2000 МЕ/сут в 2–3 приема в течение 1–1,5 мес, затем переходят на поддерживающую терапию — 500 МЕ/сут) в течение 2 лет и в зимний период на 3 году жизни. Доза 5000 МЕ назначается только при выраженных костных изменениях. Через 3 мес после окончания первого курса детям из группы риска проводят повторный курс противорецидивного лечения по 2000–5000 МЕ/сут в течение 3–4 нед, за исключением летних месяцев.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперкальциемия, гипervитаминоз D, почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией.

Относительные: атеросклероз, саркоидоз или другие гранулематозы, ХСН, нефролитиаз в анамнезе, гиперфосфатемия, ХПН, кормление грудью, детский возраст.

Побочные эффекты

В целом: гипervитаминоз D, гиперкальциемия (гиперкальциурия).

Ранние: боль в костях, запор, диарея, дремота, сухость во рту, жажда, энурез, нерегулярные сердечбиения, потеря аппетита, металлический привкус, боль в мышцах, тошнота, рвота, зуд, необыкновенная усталость.

Поздние: потемнение мочи, конъюнктивит, снижение либидо, кальцификаты, повышение температуры, повышенное кровяное давление, повышенная чувствительность глаз к свету, раздражение глаз, летаргия, психоз, ринорея, снижение веса.

Взаимодействие

См. эргокальциферол.

Л

Левокарнитин (Levocarnitine)

Метаболические средства

Р-р для в/в введ. 100 мг/мл — 5 мл: *Карнитен, Элькар*

Р-р для в/в введ. 200 мг/мл — 5 мл: *Карнитен*

Р-р для пр. внут. 100 мг/мл — 10 мл: *Карнитен*

Р-р для пр. внут. 200 мг/мл — 25; 50; 100 мл: *Элькар*

Табл. жеват. 1 г: *Карнитен*

Показания и способы применения

- Заболевания и состояния, сопровождающиеся снижением аппетита, уменьшением массы тела и истощением.
- Новорожденные дети (недоношенные и родившиеся в срок): ослабление пищевого рефлекса (вялое сосание), гипотрофия, артериальная гипотензия, адинамия, состояние после асфиксии и родовой травмы; РДС; выхаживание недоношенных новорожденных, находящихся на полном парентеральном питании, и детей, которым производится гемодиализ; симптомокомплекс, сходный с синдромом Рейе (гипогликемия, гипокетонемия, кома), развивающийся у детей на фоне приема вальпроевой кислоты.

Взрослым:

- внутрь, по 2 г (2 чайной ложки) 2 р/сут за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью; в суточной дозе 4 г (4 чайной ложки) в течение 1–2 мес.

Детям:

- за 30 мин до кормления в разовой дозе 0,03–0,075 г (4–10 кап) 2 р/сут (суточная доза 0,06–0,15 г). Перед употреблением препарат разводят (3 мл 20% раствора в 200 мл 5% раствора декстрозы). Полученный раствор (в 1 мл — 5 мг препарата) назначают в разовой дозе 10–25 мл. Назначают с первого дня жизни или на 5-й день детям, перенесшим родовую травму и асфиксию, и далее в течение 2–6 нед, в период пребывания ребенка в стационаре и в домашних условиях. До 1 года: в разовой дозе 0,075 г (10 капель) 3 р/сут, в суточной дозе — 0,225 г, в виде добавки к сладким блюдам (кисель, компот, соки). 1–6 лет: в разовой дозе 0,1 г (14 капель) 2–3 р/сут, суточная доза — 0,2–0,3 г (также в составе сладких блюд). Курс лечения — 1 мес. 6–12 лет: в разовой дозе 100–200 мг (1/4 чайной ложки) 2–3 р/сут, в суточной дозе — 0,4–0,9 г. Курс лечения — 1 мес.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Аллергические реакции, гастралгия, диспепсия, мышечная слабость (у пациентов с уремией); при быстром введении (80 кап/мин и более) возможно возникновение болей по ходу вены, проходящих при снижении скорости введения.

Взаимодействие

Глюкокортикоиды — способствуют накоплению препарата в тканях (кроме печени), другие анаболики — усиливают эффект.

На фоне лечения вальпроевой кислотой повышается потребность в карнитине.

Левоноргестрел (Levonorgestrel)

Гестагены

Внутриматочная тер. сис. 20 мкг/сут: *Мирена*

Табл. 0,75 мг: *Постинор*

Табл. 1,5 мг: *Эскапел*

Показания и способы применения

- Экстренная посткоитальная контрацепция.
- Контрацепция.
- Меноррагия.
- Профилактика гиперплазии эндометрия на фоне заместительной терапии эстрогенами.

Взрослым:

- экстренная контрацепция: внутрь. Первую дозу (0,75 мг) необходимо принять как можно скорее, в течение 72 ч после полового акта, вторую дозу (1,5 мг) — через 12 ч после приема первой, или внутрь в дозе 500 мкг в комбинации с этинилэстрадиолом (в дозе 100 мкг). Принять как можно скорее, в течение 72 ч после полового акта, вторую дозу — через 12 ч после приема первой. Препарат не рекомендован для рутинного применения, в качестве постоянной и непрерывной контрацепции. Возможен прием не более четырех таблеток в месяц, в противном случае повышается частота возникновения побочных реакций. Неэффективен для прерывания имеющейся беременности;
- контрацепция: длительная (при невозможности использования внутриматочных средств и эстрогенсодержащих контрацептивов): 1 раз в 5 лет подкожно, хирургическим путем, во внутреннюю поверхность плеча по оригинальной методике вводят один набор из шести имплантатов; в качестве дополнительного средства у женщин, использующих негормональные методы контрацепции: внутрь (в виде драже) по 30 мкг/сут (1 драже) ежедневно в одно и то же время, начиная с 1-го дня м.ц. и используя

драже соответствующего дня недели из календарной упаковки). После завершения приема из первой упаковки его прием продолжают на следующий день из новой упаковки, начиная с драже соответствующего дня недели (в непрерывном режиме); внутрь в дозе 150–250 мкг (в составе монофазных комбинированных оральных контрацептивов); внутрь в дозе 50–125 мкг (в составе трехфазных комбинированных оральных контрацептивов); внутриматочно (в виде внутриматочной терапевтической системы). Женщинам детородного возраста систему рекомендуют вводить в течение 7 сут от начала м.ц., после искусственного аборта — сразу или после очередной менструации, после неосложненных родов — не ранее, чем через 6 нед. Замену ВМК на новый можно производить в любой день м.ц.;

- меноррагия: внутриматочно (в виде внутриматочной терапевтической системы). Женщинам детородного возраста вводят в течение 7 сут с начала м.ц., после искусственного аборта — сразу или после очередной менструации, после неосложненных самопроизвольных родов — не ранее чем через 6 нед. Замену системы на новую можно производить в любой день м.ц. При отсутствии эффекта в течение 3–6 мес назначают другое лечение;
- профилактика гиперплазии эндометрия: внутриматочно (в виде внутриматочной терапевтической системы). Женщинам детородного возраста вводят в течение 7 сут с начала м.ц., после искусственного аборта — сразу или после очередной менструации, после неосложненных самопроизвольных родов — не ранее, чем через 6 нед, в постменопаузе — в любое время. Замену системы можно производить в любой день м.ц.; внутрь в дозе 75–250 мкг в течение 10–12 сут 28-дневного цикла в комбинации с эстрогенами.

Беременность (диагностированная или предполагаемая): противопоказана.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Аллергия на арахис; гиперчувствительность к прогестинам; известные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез; острые заболевания печени (в т.ч. доброкачественные и злокачественные опухоли), желтуха, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора) (в т.ч. в анамнезе). Возможно нарушение метаболизма прогестинов; недиагностированные кровотечения из мочевыводящих путей; недиагностированные маточные или генитальные кровотечения; кормление грудью; эндометриоз, миома матки, эрозия шейки матки, отсутствие родов в анамнезе; герпетическая инфекция, нарушения жирового обмена; тромбозы или тромбозы (в анамнезе); внематочная беременность (в анамнезе); внутричерепная гипертензия (в т.ч. идиопатическая и в анамнезе); гепатоз беременных (в анамнезе); период полового созревания (для длительной контрацепции); ИБС, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе, для длительной контрацепции); сахарный диабет, сопровождающийся ангиопатией

(для длительной контрацепции); острые и подострые воспалительные заболевания внутренних и наружных половых органов (в т.ч. хронический сальпингоофорит, послеродовой эндометрит, септический выкидыш в течение трех последних месяцев, цервицит) и заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям (для применения в виде внутриматочных терапевтических систем); злокачественные опухоли тела и шейки матки (для применения в виде внутриматочных терапевтических систем); врожденные или приобретенные аномалии развития тела и шейки матки (в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки) — для применения в виде внутриматочных терапевтических систем; дисплазия шейки матки с признаками атипии (для применения в виде внутриматочных терапевтических систем).

Побочные эффекты

См. прогестерон.

Со стороны репродуктивной системы: снижение количества и изменение консистенции цервикальной слизи, влияние на фертильность, аменорея, дисменорея, метроррагия, кровомазание, изменение влагалищной секреции, боль в малом тазу и спине, бели, цервицит, экспульсия внутриматочных терапевтических систем, генитальные инфекции, увеличение размеров яичников или образование кист яичников, перфорация матки. После применения подкожных имплантатов левоноргестрела в течение одного года объем маточной кровопотери снижается в среднем с 31 до 24 мл/мес.

Прочие: тромбозы, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея, головная боль, изменения настроения, эмоциональная лабильность, утомляемость, мигрень, внутричерепная гипертензия, бульбоспинальный паралич, экзема, ухудшение переносимости контактных линз, гиперчувствительность, кожный зуд, высыпания, крапивница.

Взаимодействие

См. прогестерон.

Ампициллин, тетрациклин, гризефульвин — уменьшение эффекта левоноргестрела.

Индукторы печеночных ферментов (в т.ч. карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) — повышают концентрацию в крови глобулина, связывающего половые гормоны, значительно снижая содержание свободных прогестинов и эффективность подкожных имплантатов. Следует соблюдать осторожность при комбинировании с контрацептивами.

Левифлоксацин (Levofloxacin)

Фторхинолоны, противомикробные средства

Р-р для инф. 5 мг/мл — 100 мл: *Таваник, Элефлокс*

Табл. п.п.о. 250; 500 мг: *Глево, Левифлоксацин, Лефлобакт, Лефлоксин, Маклево, Таваник, Флексид, Флорацид, Элефлокс*

Показания и способы применения

- Инфекции мочевыводящей системы (бактериальные: неосложненные, вызванные *E. coli*, *K. Pneumoniae* или *Staphylococcus saprophyticus*, и осложненные, вызванные *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* или *P. aeruginosa*).

Взрослым:

- неосложненные: внутрь или в/в капельно (в течение >60 мин), 250 мг каждые 24 ч в течение 3 сут; осложненные: внутрь или в/в капельно (в течение >60 мин), 250 мг каждые 24 ч в течение 10 сут.

Детям:

См. ципрофлоксацин.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим фторхинолонам и другим химически сходным производным хинолона), эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами; кормление грудью, детский и подростковый возраст (<18 лет).

Побочные эффекты

См. ципрофлоксацин.

Взаимодействие

См. ципрофлоксацин.

Лейпрорелин (Leuprorelin, Leuprolide)

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, противоопухолевые средства

Лифоф. для приг. сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. дейст. 3,75 мг: Люкрин депо

Показания и способы применения

- Анемия, обусловленная лейомиомой матки (в комбинации с антианемическими средствами, перед оперативным вмешательством или в качестве альтернативы ему).
- Рак молочной железы (рецепторположительный, распространенный, в качестве паллиативной терапии, у женщин в пре- и перименопаузе).
- Центральное преждевременное половое созревание (идиопатическое или нейрогенное; при появлении вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет и у мальчиков младше 9 лет).
- Эндометриоз (уменьшение болей, количества и размеров очагов).
- Уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия.

Взрослым:

- анемия, обусловленная лейомиомой матки: в/м (в виде депо-формы) в дозе 3,75 мг 1 р/мес в течение 3 мес (не более), или в дозе 11,25 мг однократно. Лечение прекращают через 3 мес. Повторный курс лечения не рекомендован, но в случае его проведения необходимо предварительно убедиться в том, что минеральная плотность костной ткани соответствует нормальным значениям;
- рак молочной железы: 11,25 мг каждые 4 нед в течение двух лет;

- эндометриоз: в/м (в виде депо-формы) в дозе 3,75 мг 1 р/мес, или в дозе 11,25 мг 1 р/3 мес. Лечение следует начинать в первые 5 дней м.д. (для исключения беременности). Лечение проводят непрерывно в течение 6 мес. Повторные курсы обычно не назначают. При проведении последних необходимо предварительно убедиться в том, что минеральная плотность костной ткани соответствует нормальным значениям;

- уменьшение толщины эндометрия перед гистероскопической резекцией или абляцией эндометрия: в/м (в виде депо-формы) по 3,75 мг за 5–6 нед до оперативного вмешательства.

Детям:

- п/к, начальная доза — 50 мкг/кг/сут, однократно. При необходимости ее повышают на 10 мкг/кг/сут до необходимой поддерживающей дозы (выше — при меньшем возрасте ребенка). Дозу следует корректировать по мере увеличения массы тела, или в/м (в виде депо-формы), начальная доза — 7,5 мг каждые 4 нед (при массе тела менее 25 кг), 11,25 мг каждые 4 нед (при массе тела 25–37,5 кг), 15 мг каждые 4 нед (при массе тела более 37,5 кг). При необходимости дозу увеличивают до поддерживающей на 3,75 мг каждые 4 нед (максимум — до 15 мг каждые 4 нед), или в/м (в виде депо-формы), начальная доза — 300 мкг/кг каждые 4 нед. При ответе и хорошей переносимости лечение продолжают до периода желаемого возобновления полового созревания (обычно — до 11 лет для девочек и до 12 лет — для мальчиков). Нормальная функция гипофизарно-гонадной системы восстанавливается в течение 4–12 нед после отмены лечения.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аналогам рилизинг-факторов гонадотропина (бусерелину, гозерелину, лейпрорелину, трипторелину) или другим компонентам лекарственной формы (бензиловому спирту); выполненная хирургическая кастрация; гормононезависимый рак простаты; кормление грудью.

Побочные эффекты

Гематологические: транзиторное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов, самопроизвольно разрешающееся во время продолжения терапии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии или сердцебиение, стенокардия или инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит, изменения ЭКГ.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запор, изменение аппетита, вкуса, сухость во рту или гиперсаливация, жажда.

Со стороны нервной системы: парестезии, обмороки, изменения личности или настроения, головная боль, головокружение, нарушение сна, галлюцинации, депрессия, нарушение слуха, шум в ушах, синдром сдавления спинного мозга, повышение внутричерепного давления.

Дерматологические: реакции в месте инъекции, кожные высыпания, дерматит, кожный зуд, сыпь, экхимозы, акне (у женщин), алопеция.

Со стороны органов зрения: помутнение зрения, конъюнктивит.

Гиперчувствительность: анафилактические реакции. Пациенты, гиперчувствительные к другим аналогам рилизинг-факторов (бусерелину, гозерелину, трипторелину и др.), могут быть гиперчувствительны к лейпрорелину.

Со стороны репродуктивной системы: нарушения фертильности у мужчин и женщин (репродуктивная функция полностью восстанавливается после отмены лейпрорелина), маточное кровотечение, вагинальное отделяемое, аменорея или кровомазание, транзиторное обострение эндометриоза, вагинит, уменьшение размеров яичек, сухость слизистой оболочки влагалища.

Прочие: боли в мышцах, костях или суставах, андрогенный эффект, приливы, снижение либидо, отечность или нагрубание молочных или грудных желез, гинекомастия (у мужчин, отеки стоп или нижних конечностей, импотенция, проходящее местное обострение рака простаты, увеличение массы тела, усиление потоотделения, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, увеличение лимфатических узлов, повышение активности кислой и ЩФ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, увеличение концентрации эстрадиола, холестерина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, тестостерона в крови.

Взаимодействие

Не описано.



ЛивиаЛ®

(Livial)

Schering-Plough, часть корпорации MSD

Тиболол

Гестагены

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг, по 28 таблеток в блистере из ПВХ/AL. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Фармакологические свойства

Препарат ЛивиаЛ принадлежит к группе лекарственных средств, используемых при проведении так называемой заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и используется для лечения постменопаузальных симптомов.

Показания

- Лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов, и при переносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

Противопоказания

- Беременность и кормление грудью.
- Период менее года после последней менструации.
- Диагностированный (в том числе в прошлом — в анамнезе) рак молочных желез или подозрение на него.
- Диагностированные (в том числе в анамнезе) злокачественные эстрогенозависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них.

- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Нелеченная гиперплазия эндометрия.
- Идиопатическая (в анамнезе) или имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбофлебит, эмболия легких).
- Любые тромбоэмболические заболевания артерий в анамнезе (например, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака).
- Сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации.
- Острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме.
- Печеночная недостаточность.
- Порфирия.
- Отосклероз, возникший во время беременности или при лечении гормональными препаратами.
- Установленная повышенная чувствительность к препарату.

Способ применения и дозы

Препарат ЛивиаЛ предназначен для приема внутрь. Каждый день принимают по одной таблетке в одно и то же время, запивая водой или напитком.

Препарат ЛивиаЛ не следует принимать в период до истечения 12 месяцев после последней естественной менструации. Если препарат ЛивиаЛ начать принимать раньше указанного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища.

В случае возникновения каких-либо побочных эффектов, немедленно обратитесь к врачу.

Подобно любым другим лекарственным средствам, препарат ЛивиаЛ может оказывать побочное действие. Большинство побочных эффектов носят слабо выраженный характер.

Часто наблюдаемыми в клинических исследованиях побочными эффектами (возникающими у 1–10% женщин, принимавших препарат ЛивиаЛ) могут быть:

- боль внизу живота;
- кровянистые выделения/кровотечения из влагалища;
- усиление слизистых выделений из влагалища;
- увеличение массы тела;
- болезненность в молочных железах;
- усиление роста волос, в том числе и на лице;
- дискомфорт во влагалище, например, выделения, зуд и раздражение.

Взаимодействие

Поскольку препарат ЛивиаЛ оказывает влияние на свертывающую систему крови, может увеличиваться фибринолитическая активность крови, что способствует усилению действия антикоагулянтов. Этот эффект отмечен в отношении варфарина. Поэтому, одновременное применение препарата ЛивиаЛ и варфарина необходимо контролировать, особенно в начале и в конце лечения препаратом ЛивиаЛ, а доза варфарина должна быть соответствующим образом откорректирована.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Линэстренол (Lynestrenol)

Гестагены

Табл. 0,5 мг: *Экслотон*
Табл. 5 мг: *Оргаметрил*

Показания и способы применения

- Дисфункциональные маточные кровотечения.
- Аменорея (первичная, вторичная), олигоменорея.
- Эндометриоз.
- Рак эндометрия.
- Мастопатия.
- Предменструальный синдром.
- Отсрочка нормальной овуляции.
- Миома матки.
- Пероральная контрацепция в кормлении грудью или при противопоказаниях к назначению эстрогенов.

Взрослым:

- гестагены — препараты второго ряда — по 5 мг 2 р/сут (для закрепления эффекта первичного лечения).

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность, в т.ч. внематочная (в анамнезе): противопоказан.

Противопоказания

Тяжелые нарушения функции печени, внутрисечечный холестаз, врожденные нарушения обмена билирубина, маточные кровотечения неясной этиологии; зуд, отосклероз, сердечная недостаточность, АГ, депрессия, тромбофлебит; инсулинзависимый сахарный диабет, порфирия.

Побочные эффекты

Кровотечения прорыва, мажущие выделения из половых путей, гирсутизм, хлоазма, изменение либидо, тошнота, диарея, головная боль, головокружения, нервозность, депрессия; боль в груди, увеличение массы тела, снижение толерантности к глюкозе, изменение концентрации билирубина, протромбинового индекса, липопротеидного профиля, активности трансаминаз; генитальный кандидоз, акне, кожный зуд.

Взаимодействие

β-Адреноблокаторы, циклоспорин — линэстренол повышает их плазменную концентрацию.

Барбитураты, рифампицин, слабительные средства — снижение эффективности контрацепции.

Макролиды — увеличение риска токсического поражения печени при одновременном применении с линэстренолом.

Линкомицин (Lincomycin)

Антибиотики-линкозамиды

Капс. 250 мг: *Линкомицин*

Р-р для в/в и в/м введ. 300 мг/мл — 1; 2 мл: *Линкомицин, Линкомицина гидрохлорид*
Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 500 мг: *Линкомицина гидрохлорид*
Мазь для наруж. прим. 2% — 10; 15 г: *Линкомицин, Линкомицин-Акос*

Показания и способы применения

- Системное применение, бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами, прежде всего стафилококками и стрептококками, особенно вызванные микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам, а также при аллергии к пенициллинам.
- Послеоперационные гнойные осложнения.

Взрослым:

- в/в (капельно в течение 1 ч или более), в/м: по 0,6 г, 3 р/сут, через 8 ч; 1,8 г/сут (при тяжелых инфекциях — до 2,4 г); внутрь: за 1–2 ч до еды, запивая достаточным количеством воды, 1–1,5 г/сут, разовая доза — 0,5 г. Курс лечения: 7–14 сут (при остеомиелите — 3 нед и более). При длительных курсах лечения — контроль функции печени и почек. При почечно-печечной недостаточности: парентерально — 1,8 г/сут, интервал между введениями не менее 12 ч; профилактика: в/м 600 мг, в сочетании с аминогликозидом, за 2 ч до операции, затем каждые 8 ч, 3 сут или однократно.

Детям

- инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: 1 мес–18 лет: в/м 10 мг/кг каждые 12–24 ч; в/в капельно в течение как минимум 1 ч 3,3–6,7 мг/кг каждые 8 ч или 5–10 мг/кг каждые 12 ч; внутрь 7,5–15 мг/кг каждые 6 ч или 10–20 мг/кг каждые 8 ч.

Беременность: противопоказан (за исключением случаев, когда это необходимо по жизненным показаниям).

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; кормление грудью, ранний грудной возраст (до 1 мес).

Относительные: грибковые заболевания кожи, слизистой оболочки полости рта, влагалища; миастения (для парентерального введения).

Побочные эффекты

Псевдомембранозный колит (сильные боли в животе, диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка) 20% — отмена препарата; гиперчувствительность (кожная сыпь, зуд, полиморфная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса–Джонсона, анафилактикоидные реакции); нейтропения (боль в горле, повышенная температура); тромбоцитопеническая пурпура или тромбоцитопатия; реакции со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, повышение активности аминотрансфераз); грибковые поражения (зуд заднего прохода, половых органов); при быстром в/в введении высоких концентраций линкомицина — снижение артериального давления, головокружение, общая слабость, остановка сердца, апноэ; контактный дерматит или гиперчувствительность; псевдомембранозный колит (редко при нахожном применении); действие на ЦНС (головное головокружение, головная боль); нарушение функций ЖКТ, гиперчувствительность.

Взаимодействие

Адсорбирующие и противодиарейные средства — уменьшение всасывания линкомицина, принимать за 2 ч до или 3–4 ч после линкомицина.

Мазь для наружного: мыла, дезинфицирующие средства, содержащие абразивные/лекарственные средства, противогрибковые препараты, вызывающие шелушение кожи (резорцин, салицилат, сера), спиртосодержащие препараты (лосьоны), косметические средства с высушивающим эффектом, изотретиноин — кумулятивный раздражающий эффект линкомицина.

Опиоидные анальгетики — усиление угнетения дыхания.

Противодиарейные средства, подавляющие перистальтику кишечника — утяжеление течения псевдомембранозного колита, вследствие замедления выведения токсинов.

Растворы с щелочной средой — несовместимы с линкомицином (кислая среда).

Средства для ингаляционного наркоза (хлороформ, циклопропан, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран, трихлорэтилен или средства, блокирующие нервно-мышечную передачу) — усиление блокады нервно-мышечной передачи, слабость скелетной мускулатуры, остановка дыхания.

Средства для лечения миастении — снижение эффектов (возможно необходима коррекция дозы).

Хлорамфеникол (левомецетин) или эритромицин — уменьшение эффектов линкомицина за счет вытеснения его из связей с субъединицей 30S-рибосом.

Ломефлоксацин (Lomefloxacin)

Фторхинолоны, противомикробные средства

Табл. п.п.о. 400 мг: *Ксенаквин, Ломацин, Ломефлоксацин, Ломфлоркс, Лофокс*

Показания и способы применения

- Инфекции мочевыводящих путей: цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит; профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей при трансуретральных операциях.
- Гонорея.
- Хламидиоз.

Взрослым:

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей: 400 мг/сут в течение 3–5 сут; неосложненный острый цистит у женщин: 400 мг/сут в течение 3–7 сут; осложненные инфекции мочевыводящих путей: 400 мг/сут в течение 10–14 сут; профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей при трансуретральных операциях: 400 мг однократно за 2–6 ч до операции;
- гонорея: 200–400 мг/сут 2 сут или 600 мг однократно; хроническая гонорея: 600 мг/сут в течение 5 сут (на фоне специфической иммунотерапии);
- хламидиоз (в т.ч. хламидийный конъюнктивит и блефароконъюнктивит), урогенитальный хламидиоз (включая бактериально-хламидийную и гонорейно-хламидийную инфекции): 400–600 мг/сут, длительность курса лечения — до 28 сут; хламидийная инфекция у больных ревматизмом — 400 мг/сут, в течение 20 сут; хламидийный конъюнктивит — 400 мг/сут, курс лечения — до 10 сут., или внутрь, 1 р/сут, запивать полным стаканом воды. При КК менее 30 мл/мин и больным на гемодиализе начальная доза — 400 мг/сут, с последующим снижением до 200 мг/сут.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, кормление грудью, возраст до 18 лет (период формирования и роста скелета).

Относительные: церебральный атеросклероз, эпилепсия и другие заболевания ЦНС с судорожным синдромом.

Побочные эффекты

Токсическое действие на ЦНС: головокружение, головная боль, нервозность, сонливость, бессонница, возбуждение; фотосенсибилизация; диарея, тошнота, рвота, боль в животе; реакции гиперчувствительности, кожная сыпь, интерстициальный нефрит.

Взаимодействие

См. ципрофлоксацин.

Алюминий-, кальций- и/или магнийсодержащие антацидные средства, железа сульфат, магнийсодержащие слабительные средства, сукральфат — снижение всасывания ломефлоксацина (принимать ломефлоксацин за 2 ч до и через 6 ч после приема препаратов).

Варфарин — увеличение антикоагулянтного эффекта (мониторинг ПВ).

Диданозин — снижение всасывания ломефлоксацина (не применять одновременно).

М

Магния сульфат (Magnesium sulfate)

Вазодилататоры

Пор. для приг. р-ра для пр. внут. 10; 25; 50 г:
Магния сульфат

Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 20 г: *Магния сульфат*

Р-р для в/в введ. 200 мг/мл — 10 мл:
Кормамгезин, Магния сульфат

Р-р для в/в введ. 200; 250 мг/мл — 5; 10 мл:
Магния сульфат

Показания и способы применения

- Профилактика и лечение судорог, вызванных токсемией при беременности и угрожающих жизни при преэклампсии и эклампсии.
- Угроза преждевременных родов.

Взрослым:

- профилактика и лечение судорог: в/в капельно в течение 30 мин и более по 4–5 г (32–40 мэкв или 16–20 ммоль магния) в 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида, с одновременным в/м введением в дозе 10 г (по 5 г или 10 мл неразведенного 50% раствора в каждую ягодичцу), или в/в (в течение 3–5 мин) по 4 г 10–20% раствора (40 мл 10% или 20 мл 20% раствора), с последующим в/м введением (в противоположные ягодичцы) по 4–5 г каждые 4 ч, или в/в (в течение 3–5 мин) по 4 г 10–20% раствора (40 мл 10% или 20 мл 20% раствора), с последующей в/в инфузией в дозе 1–2 г/ч;

- угроза преждевременных родов: начальная доза — в/в капельно (в течение 20–30 мин) по 4–6 г (32–48 мэкв, 16–24 ммоль магния); поддерживающая доза — в/в капельно по 1–3 г (8–24 мэкв, 4–12 ммоль магния) в час до прекращения схваток.

Детям:

- артериальная гипертензия (в т.ч. гипертонический криз с симптомами отека мозга): внутр по 15 мл 20–25% раствора 3 р/сут.

Беременность: противопоказан в предродовом периоде (за 2 ч до родов).

Противопоказания

Атриовентрикулярная блокада (возможно усугубление), артериальная гипотензия, выраженная брадикардия; почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин; риск токсичности); гиперчувствительность; угнетение дыхательного центра, ректальное кровотечение (в т.ч. предполагаемое), кишечная непроходимость, аппендицит; дегидратация, гипермагниемия.

Побочные эффекты

Гипермагниемия (в скобках указана концентрация Mg^{2+} в плазме крови): снижение глубоких сухожильных рефлексов (4–7 мэкв/л или 2–3,5 ммоль/л), удлинение интервала P–Q, расширение комплекса QRS на ЭКГ (5–10 мэкв/л или 2,5–5 ммоль/л), отсутствие глубоких сухожильных рефлексов (8–10 мэкв/л или 4–5 ммоль/л), паралич дыхательной мускулатуры (10–13 мэкв/л или 5–6,5 ммоль/л), нарушение проводимости миокарда (15 мэкв/л или 7,5 ммоль/л), остановка сердца (25 мэкв/л или 12,5 ммоль/л), гипермагниемия (ранние признаки), брадикардия, диплопия, внезапные приливы жара к коже лица, головная боль, гипотензия, тошнота, затруднение дыхания, невнятная речь, рвота, слабость, прочие, гипергидроз, тревожность, глубокая седация, полиурия, атония матки; при приеме внутрь: тошнота, рвота, диарея, обострение воспалительных заболеваний ЖКТ, нарушение электролитного баланса, метеоризм, спастические боли в животе, жажда, признаки гипермагниемии на фоне почечной недостаточности.

Взаимодействие

Барбитураты, наркотические анальгетики, гипотензивные препараты — повышают вероятность угнетения дыхательного центра.

Гликозиды наперстянки — парентеральное введение магния сульфата у дигитализированных пациентов следует производить с особой осторожностью, особенно при комбинации с внутривенным введением солей кальция (возможны нарушения проводимости миокарда и атриовентрикулярная блокада).

Нифедипин — возможно развитие выраженной гипотензии при комбинировании с парентеральным введением магния сульфата.

Препараты кальция (при в/в введении) — нейтрализация эффекта магния сульфата при парентеральном применении. Кальция глюконат и кальция глюцепат используют в качестве антагонистов токсичности при гипермагниемии. Возможна преципитация кальция сульфата при смешивании его с магния сульфатом в одном флаконе, тем не менее соли кальция и магния сульфат можно использовать одновременно (через разные венозные доступы) при состоянии после паратиреоидэктомии с синдромом «голодных костей» или тетании, сопровождающейся гипокальциемией и гипомагниемией.

Средства, угнетающие ЦНС (β -адреноблокаторы, азеластины, алкалоиды раувольфии,

аминоглутетимид, антидепрессанты, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты, блокаторы H_1 -рецепторов (за исключением астемизола, фексофенадина и терфенадина), апоморфин, галоперидол, гидрохизин, глутетимид, гуанфацин, дисульфирам, донепезил, местные анестетики (при парентеральном введении), общие анестетики, противоэпилептические препараты, средства для лечения дискинезий (за исключением амантадина), баклофен, барбитураты, бензодиазепины, золпидем, кветиапин, кетамин, клонидин, клозапин, локсапин, лоратадин (в зависимости от дозы), мапротилин, меклозин, мепробамат, метилдопа, метоклопрамид, мirtазин, митоган, молиндон, натрия оксбугтират, оланзапин, опиоидные наркотические анальгетики, пимозид, прокарбазин, прометазин, пропופол, пэгинтерферон альфа-2b, рisperидон, скополамин, тиоксантены, тразодон, трамадол, фенотиазины, хлоралгидрат, центральные миорелаксанты, цетиризин (в зависимости от дозы), комбинация цетиризина и псевдоэфедрина [в зависимости от дозы], этанол, этиomidат) — усиление угнетения ЦНС при одновременном применении.

Средства, угнетающие нервно-мышечную передачу — тяжелое и непредсказуемое потенцирование нервно-мышечной блокады при комбинировании с парентеральным введением магния сульфата.

При совместном применении магния сульфата для парентерального введения с другими вазодилататорами возможно усиление гипотензивного эффекта.

При приеме внутрь магния сульфат **снижает эффективность антикоагулянтов**, принимаемых внутрь (в т.ч. кумариновых производных или дериватов индандиола), **сердечных гликозидов, фенотиазинов** (особенно хлорпромазина).

При приеме внутрь магния сульфат **снижает абсорбцию ципрофлоксацина, этидроновой кислоты, антибиотиков группы тетрациклина** (образует неабсорбируемые комплексы с тетрациклинами для приема внутрь), **ослабляет действие стрептомицина и тобрамицина** (слабительные Mg^{2+} -содержащие средства следует принимать через 1–2 ч после применения вышеуказанных препаратов).

Фармацевтически несовместим (образует осадок) с этанолом (в высокой концентрации), щелочными карбонатами и гидрокарбонатами, фосфатами, щелочными гидроксидами, арсенатами, солями бария, кальция, стронция, клиндамицином, солями тяжелых металлов, гидрокортизона натрия сукцинатом, полимиксином В, прокаинам, салицилатами и тартратами (степень несовместимости варьирует в зависимости от концентрации веществ и pH раствора).

При необходимости введения препаратов Mg^{2+} с концентрацией более 20 мэкв/л (10 ммоль/мл) и жировых эмульсий пациентам, находящимся на полном парентеральном питании, **может потребоваться их раздельное введение.**

Макмирор Комплекс (Macmiror Complex)

Poli Industria Chimica S.p.A. (Италия),
Поставщик SCS Ltd (Италия)

Нистатин + нифуратель (Nystatin + nifuratel)
Противогрибковое, антибактериальное,
противопротозойное средство для местного
применения

Формы выпуска и состав

Суппозитории вагинальные

1 суппозиторий содержит:

Нифурател 500 г, Нистатин 200 тыс. ЕД

Крем вагинальный

1 г крема содержит:

Нифурател 100 мг, Нистатин 40 тыс. ЕД

Фармакологическое действие

Противомикробный препарат для местного применения. Оказывает противопротозойное, противогрибковое и антибактериальное действие.

Нифурател, производное нитрофурана. Высоко активен в отношении ряда бактерий, грибов и простейших (в т.ч. *Trichomonas vaginalis*).

Нистатин — противогрибковый антибиотик группы полиенов. Связываясь со стеролами в клеточной мембране грибов, нарушает ее проницаемость, что приводит к гибели клетки. Высокоэффективен в отношении *Candida albicans*. Комбинация нифуратела и нистатина позволяет достичь более выраженного противогрибкового действия и значительно расширить спектр противомикробного действия.

Высокая эффективность и низкая токсичность компонентов препарата обуславливают широкий спектр его клинического применения в лечении вагинитов смешанной этиологии, в частности использование для профилактики микозов, вызванных специфическим лечением трихомоноза.

Макмирор Комплекс не нарушает физиологическую флору, что позволяет избежать развития дисбактериоза и быстро восстановить нормоценоз влагалища.

Показания и способы применения

Комплексная терапия вульвовагинальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату возбудителями: бактериями, трихомонадами, грибами рода *Candida*.

Препарат применяют интравагинально. Суппозитории вводят во влагалище 1 р/сут вечером перед сном в течение 8 дней. При необходимости длительность курса лечения может быть изменена, курс лечения можно повторить после менструации. Суппозиторий следует вводить как можно глубже во влагалище.

Крем вводят во влагалище в количестве 2,5 г 1–2 р/сут, вечером или утром, в течение 8 дней при помощи градуированного аппликатора. Наличие специальной насадки позволяет ввести крем, не повреждая девственную пленку.

Беременность

Возможно применение препарата при беременности и в период лактации по показаниям.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, зуд.

Взаимодействие

Не установлено клинически значимого взаимодействия препарата Макмирор Комплекс с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Необходимо проводить одновременное лечение полового партнера из-за опасности повторного заражения. В период лечения следует избегать половых контактов.

Регистрационное удостоверение:

П № 012638/01

П № 012638/02



Мастодинон® (Mastodynon)

Лекарственный препарат компании
«Бионорика АГ» Германия

Комплексный фитогомеопатический препарат, применяемый при мастопатии, нарушениях менструального цикла и предменструальном синдроме

Форма выпуска и состав

Таблетки — 60 таб. в упаковке содержат — *Agnus Castus* (витекс священный или Авраамово дерево) D1 — 162 мг, *Saulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный) D4 — 81 мг, *Syclaten* (цикламен европейский) D4 — 81 мг, *Ignatia* (чилибуха игнация) D6 — 81 мг, *Iris* (ирис разноцветный) D2 — 162 мг, *Lilium tigrinum* (лилия тигровая) D3 — 81 мг.

Капли 100 мл для приема внутрь — *Agnus Castus* (витекс священный или Авраамово дерево) D1 — 20 г, *Saulophyllum thalictroides* (стеблелист василистниковидный) D4 — 10 г, *Syclaten* (цикламен европейский) D4 — 10 г, *Ignatia* (чилибуха игнация) D6 — 10 г, *Iris* (ирис разноцветный) D2 — 20 г, *Lilium tigrinum* (лилия тигровая) D3 — 10 г.

Фармакологическое действие

Комбинированный препарат растительного происхождения. Основное действующее лекарственное вещество — *Agnus castus* (Витекс священный). Обладает патогенетическим, допаминергическим механизмом действия (воздействие на D2 рецепторы лактогенов гипофиза), благодаря чему снижается секреция пролактина аденогипофизом. При этом нормализуется продукция гонадотропных гормонов гипофиза, что ведет к устранению недостаточности желтого тела и связанных с этим нарушений менструального цикла и бесплодия. При снижении содержания пролактина под действием препарата происходит обратное развитие патологических процессов в молочных железах при фиброзно-кистозной

мастопатии и купируется циклический болевой синдром (масталгия, мастодиния). Нарушения процессов секреции пролактина может проявляться в виде латентной гиперпролактинемии, которая играет важную роль в развитии предменструального синдрома. На фоне приема препарата, за счет его компонентов нивелируются такие проявления ПМС, как головные боли, психическая лабильность, раздражительность, депрессия.

По обобщенным данным многочисленных исследований, мастодинон эффективен почти в 80% случаев у пациентов с диффузными формами ФКМ, в остальных случаях наступала стабилизация процесса.

Наряду со снижением выработки пролактина благодаря центральному механизму действия препарата нормализуется соотношение гонадотропных гормонов. Это способствует устранению нарушения созревания фолликулов, функции желтого тела, ликвидируется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном.

Показания к применению

Фиброзно-кистозная мастопатия; нарушения менструального цикла и/или бесплодие (вследствие недостаточности желтого тела); предменструальный синдром (психическая лабильность, запор, отеки, головная боль, мигрень, болезненное напряжение молочных желез — мастодиния, масталгии).

Побочные эффекты

Возможны аллергические реакции. *Очень редко:* боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение массы тела, зудящие экзантемы, угри, головные боли. Также в связи с содержанием *Agnus castus* может возникать временное психомоторное возбуждение, спутанность сознания и галлюцинации (в этих случаях препарат необходимо отменить).

Противопоказания

Детский возраст до 12 лет; беременность и лактация; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Мастодинон® не используются для лечения злокачественных заболеваний молочных желез.

Способ применения и дозы

Для достижения наилучших результатов Мастодинон® следует принимать не менее 3-х месяцев без перерыва в период менструации. Препарат принимается по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день.

Мегестрол (Megestrol)

Гестагены

Табл. 160 мг: Мегейс

Показания к применению

■ Паллиативное лечение поздних стадий злокачественных опухолей: рак молочной железы (гормонозависимый, рецидивирующий, в постменопаузном периоде), рак эндометрия (в т.ч. метастазирующий), рак яичников, предстательной железы. Кахексия и значительное (без явных причин) снижение массы тела у больных

СПИДом, кахекия у инкурабельных онкологических пациентов.

Беременность: противопоказан (возможно тератогенное действие при применении на протяжении первых 4 мес беременности).

Противопоказания

Гиперчувствительность, в качестве диагностического теста на беременность, беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.

Медроксипрогестерон (Medroxyprogesterone)

Гестагены

Сусп. для в/м введ. 150 мг/мл — 1; 3,3 мл: *Депо-Провера*

Сусп. для в/м введ. 150 мг/мл — 3,3 мл: *Медроксипрогестерон-ЛЭНС*

Табл. 100; 250; 500 мг: *Вераллекс*

Табл. 500 мг: *Провера*

Показания и способы применения

- Вторичная аменорея, обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии.
 - Дисфункциональные маточные кровотечения.
 - Индукция менструации.
 - Рак молочной железы (распространенный, неоперабельный, рецепторположительный у женщин в постменопаузе, в качестве паллиативной терапии второй-третьей линии).
 - Рак эндометрия (гормоночувствительный, рецидивирующий или метастатический, в качестве паллиативной терапии).
 - Эндометриоз.
 - Оценка эндогенной продукции эстрогенов: дифференциальная диагностика первичной и вторичной аменореи, диагностика менопаузы (измерение концентрации эстрогенов при отсутствии кровотечения после отмены прогестина). Стандартным методом верификации менопаузы считают измерение содержания гонадотропина в плазме крови.
 - «Приливы».
 - Лечение гиперплазии эндометрия (эстрогениндуцированной, без атипии).
 - Профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих эстрогены в виде гормонозаместительной терапии.
 - Профилактика беременности (при парентеральном применении, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста).
 - Синдром поликистозных яичников (коррекция гиперплазии эндометрия и других расстройств, возникающих при этом синдроме).
 - Предменструальный синдром — см. прогестерон.
 - Заместительная гормональная терапия с целью профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе (в сочетании с эстрогенами и препаратами Ca²⁺).
- Взрослым:**
- вторичная аменорея: внутрь по 5–10 мг/сут (2,5 мг/сут) в течение 5–10 сут, начиная в любой день цикла;
 - дисфункциональные маточные кровотечения: внутрь по 5–10 мг/сут (2,5 мг/сут) в течение 5–10 сут, начиная 5–10 сут, начиная с 16-го или 21-й день м.д. Через 3–7 сут после отмены прогестина начинается кровотечение. После этого лечение можно повторить, начиная с 16-го дня м.д., в течение 2–3 циклов;
 - индукция менструации (до назначения прогестина необходима адекватная стимуляция секреторной фазы эндометрия эстрогенами; кровотечение отмены обычно развивается у женщин с интактной маткой в течение 3–7 дней после отмены прогестина): внутрь по 10 мг/сут в течение 10 сут, начиная с 16-го день м.д.; при удовлетворительном контроле кровотечений следует провести не менее двух циклов лечения;
 - рак молочной железы: внутрь по 400 мг/сут, разделенных на несколько приемов, или внутрь по 400–2000 мг/сут.; индукция ремиссии: в/м по 500 мг/сут в течение 28 сут.; поддержание ремиссии: в/м в дозе 500 мг 2 р/нед. Возможно отсроченное развитие эффекта (через 8–10 нед после начала лечения). При быстром прогрессировании болезни на фоне терапии медроксипрогестерон следует отменить;
 - рак эндометрия: внутрь по 200–400 мг/сут в течение 2–3 мес; поддерживающая доза: внутрь по 200 мг/сут.; индукция ремиссии: в/м в дозе 400–1000 мг 1 р/нед до регресса или стабилизации процесса; поддержание ремиссии: в/м в дозе не менее 400 мг 1 р/нед; внутрь по 200–600 мг/сут; при в/м введении в виде депоформы назначают по 500–1000 мг/нед; поддерживающая доза — 500 мг/нед. Возможно отсроченное развитие эффекта (через 8–10 нед после начала лечения). При быстром прогрессировании болезни на фоне терапии медроксипрогестерон следует отменить;
 - эндометриоз: внутрь по 10–40 мг/сут (по 10 мг 3 р/сут) в течение 6–9 мес, начиная с первого дня цикла, или в/м в дозе 50 мг 1 р/нед в течение 6 мес и более, или в/м в дозе 100 мг каждые 2 нед в течение 6 мес и более, или в/м в дозе 150 мг каждые 3 мес в течение 6 мес и более;
 - оценка эндогенной продукции эстрогенов: дифференциальная диагностика первичной и вторичной аменореи, диагностика менопаузы (измерение концентрации эстрогенов при отсутствии кровотечения после отмены прогестина). Стандартным методом верификации менопаузы считают измерение содержания гонадотропина в плазме крови: внутрь по 10 мг/сут в течение 5–10 сут. При условии полноценной подготовки матки эндогенными эстрогенами кровотечение отмены развивается в течение 3–7 сут после отмены препарата.
 - «приливы»: в/м в дозе 500 мг каждые 2 нед;
 - лечение гиперплазии эндометрия (эстрогениндуцированной, без атипии): внутрь по 10 мг/сут в течение 3–6 мес.; внутрь по 10 мг/сут в течение 21 сут ежемесячно в течение 3 мес с последующим снижением дозы до 10 мг/сут в течение 10–14 сут.; внутрь по 20 мг/сут в течение 30 дней каждые 6 мес. Смешанная атипическая, ранее называвшаяся аденоматозной, гиперплазия обычно требует оперативного

лечения. Только у пациенток высокого риска или при желании последующей беременности возможно длительное применение высоких доз прогестинов;

- профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих эстрогены в виде гормонозаместительной терапии: внутрь по 5–10 мг/сут в течение 10–14 сут, начиная с 12-го или 16-го дня до 25-го дня м.д., в комбинации с эстрогенами (с 1-го по 25-й дни). С 25-го дня и до конца месяца ни медроксипрогестерон, ни эстрогены не принимают, или внутрь по 5–10 мг/сут в первые 10–14 дней в комбинации с постоянным приемом эстрогенов, или внутрь по 2,5–5 мг/сут постоянно, в комбинации с постоянным приемом эстрогенов;
- профилактика беременности (при парентеральном применении, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста): в/м в дозе 150 мг каждые 3 мес, или в/м в дозе 25 мг в комбинации с эстрадиолом ципионатом (в дозе 5 мг) ежемесячно. Коррекция дозы при массе тела менее 90 кг не требуется. При массе тела более 90 кг оптимальные режимы дозирования и эффективность контрацепции не определены. Рекомендовано первую инъекцию проводить в первые 5 дней после начала нормальной менструации, в первые 5 дней после родов (у некормящих) и в течение 6 нед после родов (у кормящих). При перерыве между инъекциями более 13 нед перед возобновлением лечения необходимо исключить беременность;
- предменструальный синдром — см. прогестерон;
- заместительная гормональная терапия с целью профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе (в сочетании с эстрогенами и препаратами Ca^{2+}): по 5–10 мг/сут с 12–15-го по 25–28-й день м.д., или по 1,5, 2,5 или 5 мг/сут длительно, или по 20 мг/сут в течение 14 сут 91-дневного цикла.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.
- Беременность** (диагностированная или предполагаемая): противопоказана.

Противопоказания

Аллергия на арахис, гиперчувствительность к прогестинам, известные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желез (за исключением применения с целью паллиативной терапии); острые заболевания печени (в т.ч. доброкачественные и злокачественные опухоли); возможно нарушение метаболизма прогестинов, беременность (диагностированная или предполагаемая), применение с целью диагностики беременности; тромбозы или тромбозомболии в острой фазе, недиагностированные кровотечения из мочевыводящих путей, недиагностированные маточные или генитальные кровотечения (прогестины могут затруднить диагностику и маскировать различные состояния, включая злокачественные опухоли), кормление грудью.

Побочные эффекты

См. прогестерон.

Со стороны репродуктивной системы: снижение количества и изменение консистенции цервикальной слизи, аменорея, кровотечения прорыва

или метроменоррагия, меноррагия, кровомазание, снижение либидо, эрозия шейки матки

Прочие: галакторея, периферические отеки, необычная слабость или утомляемость, необычное или быстрое увеличение массы тела, боли или набухание молочных желез, повышенная чувствительность сосков молочных желез, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, «приливы», синдром Кушинга (редко), при длительном высокодозном лечении медроксипрогестероном злокачественных опухолей, гипертермия, снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопоротические переломы костей.

Взаимодействие

См. прогестерон.

Аминогулететимид — возможно значительное снижение концентрации медроксипрогестерона и снижение его эффективности, независимо от пути введения последнего. Вероятно, это связано со снижением кишечной абсорбции при приеме внутрь; может потребоваться повышение дозы медроксипрогестерона.

Фенитоин, рифабутин, рифампицин — повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови, значительно снижая концентрацию свободных прогестинов. Следует соблюдать осторожность при комбинации с контрацептивами.

Менадиона натрия бисульфит (Menadione sodium bisulfite)

Витамин К

Табл. 15 мг: *Викасол*

Р-р для в/м введ. 10 мг/мл — 1; 2 мл: *Викасол*

Р-р для в/м введ. 10 мг/мл — 1 мл: *Викасол-Дарница*

Показания и способы применения

- Гипопротромбинемия: профилактика и лечение различных нарушений коагуляции (в т.ч. образования факторов II, VII, IX и X), вызванных действием кумариновых или индандионовых антикоагулянтов, салицилатов, некоторых антибиотиков и приводящих к дефициту витамина К.
- Геморрагические заболевания новорожденных, в т.ч. недоношенных (профилактика и лечение).

Взрослым:

- в/м введение: разовая доза — 10–15 мг, суточная доза — 30 мг, или внутрь: суточная доза — 15–30 мг. Продолжительность лечения — 3–4 сут; после 4-дневного перерыва курс повторяют. При хирургических вмешательствах с возможностью развития массивного паренхиматозного кровотечения препарат назначают в течение 2–3 сут перед операцией.

Детям:

- новорожденные — до 4 мг/сут, дети первого года жизни — по 2–5 мг/сут, дети в возрасте младше двух лет — по 6 мг/сут, в возрасте 3–4 лет — по 8 мг/сут, в возрасте 5–9 лет — по 10 мг/сут, дети в возрасте 10–14 лет — по 15 мг/сут.

Противопоказания: гиперчувствительность, гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных.

Побочные эффекты

Гематологические: гемолитическая анемия, гемолиз у новорожденных с врожденным дефицитом Г-6-ФД.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: транзиторное снижение артериального давления, тахикардия, слабое наполнение пульса.

Со стороны нервной системы: головокружение, изменение вкусовых ощущений.

Дерматологические: боль и отек в месте введения, поражение кожи в виде пятен при повторных инъекциях в одно и то же место.

Гиперчувствительность: аллергические реакции: гиперемия лица, кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, крапивница), кожный зуд, бронхоспазм.

Прочие: гипербилирубинемия, желтуха (в т.ч. ядерная желтуха у грудных детей), профузный пот.

Взаимодействие

Антацидные препараты — снижение абсорбции менадиона натрия бисульфита вследствие осаждения солей желчных кислот в начальном отделе тонкой кишки.

Дактиномицин, колестирамин, колестипол, минеральные масла, сукральфат, — уменьшение абсорбции менадиона натрия бисульфита, что требует увеличения его дозы.

Непрямые антикоагулянты — ослабление их эффекта (в т.ч. производных кумарина и индандиола).

Одновременное назначение с антибиотиками широкого спектра действия, хинидином, хинином, салицилатами в высоких дозах, антибактериальными сульфонидами требует увеличения дозы менадиона натрия бисульфита (витамина К).

Средства, способные вызвать гемолитическую анемию — увеличение риска возникновения последней.

Менотропины (Menotropins)

Аналоги фолликулостимулирующего гормона

Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 37,5 МЕ ФСГ+37,5 МЕ ЛГ: *Гонадотропин менопаузный*
Лиоф. для приг. р-ра для в/м введ. 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ: *Гонадотропин менопаузный, Менопур, ХуМоГ*

Показания и способы применения

- Бесплодие (гипофункция яичников).
- Аменорея (первичная или вторичная центрального генеза, олигоаменорея, гипоменструальный синдром).
- Синдром Шихана — послеродовой гипопитуитаризм (восстановление менструального цикла).
- Синдром Киари-Фроммеля.
- Замедление роста одного доминирующего фолликула.

- Стимуляция суперовуляции (роста множества фолликулов при вспомогательных репродуктивных технологиях, способствующих наступлению зачатия)

Взрослым:

- 75 ме/сут в первые 7 дней м.ц. у менструирующих женщин до достижения адекватного ответа (ежедневные анализы на содержание эстрогенов, размеров фолликулов [УЗИ]). Созревание фолликулов — в течение лечебного цикла продолжительностью 7–12 сут. При отсутствии реакции яичников дозу постепенно увеличивать до 150 МЕ, или введение через день в течение недели. Начальная доза 225–375 МЕ/сут. При неэффективности дозу постепенно увеличивать. После проведения лечения по любой из схем и наличии адекватной, но не чрезмерной реакции яичников (клинические и биохимические исследования через 24–48 ч после последнего введения) однократно ввести 5 000–10 000 МЕ человеческого ХГ, повышающего содержание ЛГ и стимулирующего выброс зрелой яйцеклетки. При наличии овуляции и отсутствии наступления беременности лечение можно повторять по одной из схем в течение двух циклов. В день введения ХГ и последующие 2–3 дня рекомендуется иметь половые сношения.

- Стимуляция суперовуляции: в/м или п/к готовить ex tempore с использованием прилаемого растворителя — в 1 мл растворить содержимое пяти ампул. Дозы см. предыдущий пункт, курс может быть увеличен.

Беременность: противопоказан.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, гиперпролактинемия, заболевания надпочечников и щитовидной железы; женщины: персистирующее увеличение яичников, киста яичников (не обусловленные наличием синдрома поликистозных яичников), синдром поликистозных яичников, аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным протеканием беременности), миома матки, метроррагия (невыясненной этиологии), эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки, рак молочной железы), первичная недостаточность яичников, период лактации.

Относительные: заболевания коры надпочечников, заболевания щитовидной железы, опухоли (внутричерепные или гормончувствительные); бронхиальная астма.

Побочные эффекты: образование кист, увеличение их размера; боль и раздражение в месте введения; тяжёлый синдром гиперстимуляции яичников (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, уменьшение диуреза, боль в тазу, асцит, гидроторакс, гидроперикард, гиповолемия, гемоконцентрация, дисбаланс электролитов, тромбоэмболия через 7–10 сут после овуляции или окончания терапии).

Взаимодействие

Лутропин альфа — увеличение риска синдрома гиперстимуляции яичников.

Меропенем (Меропенем)

Антибиотики-карбапенемы

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г: Меропенем
Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г — 1 г; 500 мг — 0,5 г: Меропенабол, Меропенем Джодас
Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г; 500 мг: Меропенем Спенсер

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в качестве монотерапии или комбинации с противовирусными и противогрибковыми средствами).
- Абдоминальные инфекции.
- Воспалительные заболевания органов малого таза, включая эндометрит.
- Гинекологические инфекции.
- Эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия госпитализированных детей от 2 мес до 12 лет с инфекцией различных локализаций, в т.ч. с подозрением на септицемию, за исключением инфекции ЦНС.
- Аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные инфекции у детей, госпитальной септицемии.

Взрослые:

- бактериальные, абдоминальные инфекции: 1,5–3 г/сут; 1 г в/в каждые 8 ч, 5–14 сут; в/в 3 г/сут; в/в 0,5 г, 3 р/сут, 3–21 сут.
- воспалительные заболевания органов малого таза: в/в по 500 мг каждые 8 ч.
- гинекологические инфекции: в/в 0,5 г каждые 8 ч, 5 дней; 1 г каждые 8 ч, до 14 сут.

Детям:

- в/в инъекция в течение 5 мин или в/в инфузия. Новорожденные (младше 7 дней): по 20 мг/кг каждые 12 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях. Новорожденные (7–28 дней): по 20 мг/кг каждые 8 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях. 1 мес–12 лет, весом менее 50 кг: по 10 мг/кг каждые 8 ч, удвоить дозу при госпитальной пневмонии, перитоните, септицемии и инфекциях у лиц с нейтропенией. 1 мес–12 лет, весом более 50 кг. 12–18 лет: по 500 мг каждые 8 ч, удвоить дозу при госпитальной пневмонии, перитоните, септицемии и инфекциях у лиц с нейтропенией. Тяжелые инфекции у госпитализированных детей — в/в, по 20 мг/кг, 3 р/сут, 5–10 сут.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в т.ч. к карбапенемам и другим β-лактамам антибиотикам), кормление грудью, детский возраст (младше 3 мес).

Относительные: заболевания ЦНС.

Побочные эффекты

Аллергические реакции: кожная сыпь (3,8%^B), зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота; запор, боли в эпигастральной области, холеста-

тический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, ЛДГ, редко — кандидоз полости рта; Псевдомембранозный колит (сильные боли в животе, тяжелая диарея, кровавый понос, лихорадка) — требует отмены лечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахи- или брадикардия, снижение или повышение АД, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбозы ветвей легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме), гематурия.

Лабораторные показатели: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, редко — агранулоцитоз, снижение частичного тромбопластинового времени.

Со стороны нервной системы: судороги (чаще у больных с патологией ЦНС, судорогами в анамнезе), парестезии, бессонница, повышенная возбудимость, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки; головная боль.

Со стороны системы крови: тромбофлебит (боль в месте инъекции, гиперемия, отек конечности — 1%), воспаление, болезненность в месте введения; повреждение тканей с сопутствующим подъемом КФК (при в/м введении); тромбоцитопения (у лиц с почечной недостаточностью); кровотечения — мелена, стул с примесью крови, рвота кофейной гущей, с кровью, носовые кровотечения.

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, анемия, диспноэ, вагинальный кандидоз.

Взаимодействие

Вальпроаты — снижение концентрации вальпроатов.

Ганцикловир — повышение риска генерализованных судорог.

Гепариннатрия — фармацевтическая несовместимость.

Пробенидон — уменьшение почечной экскреции меропенема, увеличение $T_{1/2}$ на 38% и увеличение длительности его системной циркуляции. Совместное применение не рекомендовано.

Месна (Mesna)

Антидоты

Конц. для приг. р-ра для инф. 100 мг/мл — 2; 4 мл: Месна-ЛЭНС

Конц. для приг. р-ра для инф. 100 мг/мл — 4 мл: Уромитексан

Показания и способы применения

- Профилактика геморрагического цистита, индуцированного оксазофосфоринами при лечении ифосфамидом и циклофосфамидом в высоких дозах (более 10 мг/кг), и у пациен-

тов группы риска (проведенная ранее лучевая терапия на органы малого таза, заболевания мочевыводящих путей в анамнезе, геморрагический цистит во время предыдущего лечения оксазафосфоринами

Взрослым:

в/в струйно (доза соответствует 20% дозы ифосфамида) во время последнего введения и через 4 и 8 ч после него (суммарная суточная доза соответствует 60% суточной дозы ифосфамида). При непрерывной (24-часовой) инфузии ифосфамида месну вводят в дозе, соответствующей 20% таковой цитостатика, затем — в дозе 100% таковой цитостатического препарата в виде 24-часовой инфузии. По окончании введения цитостатического средства продолжают введение месны в дозе 60% таковой цитостатика (суммарная доза — 180%) еще в течение 12 ч (или по 20% дозы цитостатика с интервалом 4 ч). Первая инфузия — через 4 ч после завершения инфузии цитостатического препарата или внутрь 40% дозы цитостатика 3 раза: первый прием — через 4 ч после завершения его инфузии, затем — через 2 и 6 ч после первого приема, или комбинированная в/в терапия и прием внутрь: в/в струйно (медленно) одновременно с первым введением оксазафосфорина. Разовая доза составляет 20% таковой оксазафосфорина. Через 2 и 6 ч после в/в введения внутрь принимают таблетки в дозе, составляющей 40% дозы оксазафосфорина, или внутрь 40% дозы цитостатического препарата три раза с интервалом 4 ч, начиная за 2 ч до инфузии противоопухолевого препарата (суммарная доза — 120% дозы цитостатика). При коррекции дозы ифосфамида дозу месны также корректируют.

Детям

дозы для детей не определены. Дозы у подростков соответствуют таковым для взрослых. У детей при приеме внутрь целесообразно более частое (например, через каждые 3 ч) и длительное (например, до шести раз) введение препарата.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кормление грудью, астенция, обуславливающая неэффективность кашля (при использовании в качестве муколитика), бронхиальная астма без сгущения слизи в бронхиальном дереве (при использовании в качестве муколитика).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: гипотензия, тахикардия.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, диарея (при разовой дозе, превышающей 60 мг/кг), неприятный привкус во рту.

Со стороны дыхательной системы: раздражение слизистой оболочки полости носа (при интраназальном применении), кашель, чувство жжения и боли за грудиной, бронхоспазм (при ингаляционном применении).

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия.

Со стороны нервной системы: головная боль, утомляемость, раздражительность, депрессия, энцефалопатия (в комбинации с ифосфамидом).

Дерматологические: флебит в месте введения (редко).

Гиперчувствительность: аллергические реакции.

Прочие: боли в конечностях.

Взаимодействие

Фармакологически несовместима с цисплатином (связывает и инактивирует его).

Можно смешивать в одном флаконе с ифосфамидом и циклофосфамидом.

Не влияет на терапевтическую эффективность винкристина, доксорубина, кармустина, метотрексата, цисплатина, а также на активность сердечных гликозидов.

Нельзя смешивать с цисплатином и эпирубицином.

Инактивирует мехлорэтами.

Метронидазол (Metronidazole)

Противомикробные и противопротозойные средства

Таб. 250 мг: Клион, Метронидазол, Метронидазол-УБФ, Тригоброл, Трихо-ПИН, Трихопол

Таб. п.о. 200; 400 мг: Метрогил

Таб. п.о. 500 мг: Метронидазол Никомед

Таб. п.о. 250 мг: Флагил

Таб. 400 мг: Эфлоран

Р-р для инф. 5 мг/мл — 100 мл: Клион, Метрогил,

Метрон, Метронидазол, Метронидазол Никомед, Метронидазол-АКОС, Метронидал, Три-

хопол, Эфлоран

Р-р для в/в введ. 5 мг/мл — 20 мл: Метрогил,

Трихопол

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 3 г: Метронидазол

Гель для наруж. прим. 10 мг/г — 30 г: Метрогил

Гель для наруж. прим. 1% — 15 г: Метросептол

Крем для наруж. прим. 10 мг/г — 15 г: Метросептол

Крем для наруж. прим. 1% — 25 г: Розамет

Крем для наруж. прим. 0,75% — 5; 30; 50 г: Розекс

Супп. вагин. 500 мг: Метровагин, Метровит, Метронидазол, Метронидазол-Альтфарм, Метронидазол-Ципла, Трихопол, Трихосепт, Флагил

Супп. вагин. 125; 250 мг: Метронидазол-Альтфарм

Гель вагин. 1% — 30 г: Метрогил

Показания и способы применения

■ Системное действие при протозойных инфекциях: трихомоназ, трихомонадный вагинит, трихомонадный уретрит.

■ Инфекции, вызываемые *Bacteroides spp.*, в том числе *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. Vulgatus*; бактериальная септицемия.

■ Инфекции, вызываемые видами *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

■ Профилактика инфекций после гинекологических операций.

• Инфекции органов малого таза у детей: эндометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища.

Взрослым:

- трихомонадный вагинит — внутрь по 250 мг 2 р/сут в течение 10 сут или по 400 мг 2 р/сут в течение 5–8 сут. Женщинам необходимо дополнительно назначать метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток, при необходимости курс лечения повторяют или повышают дозу до 0,75–1 г/сут; перерыв между курсами — 3–4 нед с проведением повторных лабораторных исследований. Альтернативная схема — 2 г однократно пациенту и его половому партнеру; беременным — по 2 г однократно; трихомонадный уретрит — по 2 г однократно, в сочетании с двухнедельным курсом тетрациклина. Интравагинально: урогенитальный трихомониаз, в том числе уретрит, вагинит — однократно 2 г или по 500 мг/сут 2 р/сут в течение 10 сут. Во время курса лечения избегать половых сношений; неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными — однократно 2 г или по 500 мг/сут 2 р/сут в течение 10 сут.
- инфекции — в/в по 500 мг 3–4 р/сут 7 сут.
- Профилактика послеоперационных осложнений: внутрь по 750–1500 мг/сут 3 р/сут, за 3–4 дня до операции или однократно 1 г в первые сутки после операции; через 1–2 дня после операции — внутрь по 750 мг/сут в течение 7 дней; в/в взрослым и детям до 12 лет по 0,5–1 г накануне операции, в день операции и на следующий день — 1,5 г/сут (500 мг каждые 8 ч), через 1–2 дня — поддерживающая терапия внутрь; при ХПН, КК менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточности максимальная суточная доза — до 1 г 2 р/сут.

Детям:

- урогенитальный трихомониаз — внутрь: 1–3 лет: по 50 мг каждые 8 ч 7 сут. 3–7 лет: по 100 мг каждые 12 ч 7 сут. 7–10 лет: по 100 мг каждые 8 ч 7 сут. 10–18 лет: по 200 мг каждые 8 ч 7 сут или по 400–500 мг каждые 12 ч 5–7 сут или 2 г однократно;
- инфекции органов малого таза; в/в инфузия в течение 20–30 мин. Новорожденные: нагрузочная доза — 15 мг/кг, через 24 ч — по 7,5 мг/кг каждые 12 ч; 1 мес–18 лет: по 7,5 мг/кг (максимальная доза — 500 мг) каждые 8 ч; внутрь — новорожденные: стартовая доза 15 мг/кг, затем — 7,5 мг/кг 2 р/сут. 1 мес–12 лет: по 7,5 мг/кг (максимальная доза — 400 мг) каждые 8 ч. 12–18 лет: по 400 мг 2 р/сут в течение 14 сут;
- профилактика послеоперационных осложнений: внутрь или в/в инфузия. 1 мес–12 лет: по 7,5 мг/кг за 2 ч до операции, при оперативных вмешательствах высокого риска возможно применение 3 доз — по 7,5 мг/кг каждые 8 ч. 12–18 лет: по 400–500 мг за 2 ч до операции, при оперативных вмешательствах высокого риска возможно применение 3 доз — по 400–500 мг каждые 8 ч.

Беременность: противопоказан в I триместре, II–III триместры — с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность; лейкопения, в том числе в анамнезе, органические поражения ЦНС, в том числе эпилепсия, печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), кормление грудью.

Относительные: почечная и/или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

Системное применение

- **токсическое действие на ЦНС:** утомляемость, головная боль, атаксия, нарушение координации, головокружение, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, судороги при использовании высоких доз, галлюцинации, периферическая невропатия;
- **нарушение функции ЖКТ:** «металлический» привкус во рту, анорексия, тошнота, рвота, диарея, запоры, боль в животе, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит;
- **гематологические:** лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- **мочеполовая система:** кандидоз влагалища, потемнение мочи, дизурия, полиурия, недержание мочи;
- **гиперчувствительность:** крапивница, эритема, зуд, отёк слизистой оболочки носа, лихорадка, артралгии;
- **прочие:** тромбофлебит при в/введении; уплотнение зуба Т на ЭКГ.

Свечи вагинальные, таблетки вагинальные, гель для интравагинального введения: цервицит или кольпит, вызываемый *Candida*; тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, сухость, «металлический» привкус во рту; раздражение полового члена у полового партнера, дизурия, вульвит, потемнение мочи, головокружение, головная боль.

Взаимодействие

Антикоагулянты, производные индандиона и этил бискумацетата — подавление метаболизма антикоагулянтов и усиление их эффекта.

Дисульфирам — риск тяжёлого токсического действия: спутанность сознания, психотические реакции; интервал между назначением дисульфирама и метронидазола больным алкоголизмом — не менее 2 нед.

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими препаратами.

Не рекомендуется сочетать применение метронидазола и **всеполярных миорелаксантов**, например, векурония бромида.

Препараты, стимулирующие ферменты микросомального окисления в печени (фенитоин, фенобарбитал) — при одновременном применении могут ускорять элиминацию метронидазола и снижать его концентрацию в плазме.

Препараты лития — риск увеличения концентрации лития в крови, интоксикации; необходим мониторинг содержания лития и сывороточного креатинина.

Циметидин — подавляет метаболизм метронидазола, повышая его концентрацию в сыворотке и увеличивая риск побочных эффектов.

Этанол — нарушение окисления этанола, накопление ацетальдегида, возникновение

дисульфирамоподобных реакций; интервал между приёмом алкоголя и метронидазола должен составлять не менее 1 дня.



Микофлюкан® (Mycoflucan)

г. Хайдерабад, Андхра Прадеш, Индия
«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

Противогрибковый препарат
Флуконазол

Миконазол (Miconazole)

Противогрибковые средства

Спрей для наруж. прим. 0,16% — 105 г: Дак-тарин

Крем для наруж. прим. 2% — 15 г: Микозон

Крем вагин. 2% — 45 г: Гинезол 7

Супп. вагин. 100 мг: Гинезол 7, Микозон

Показания и способы применения

- Вагинальные и вульвовагинальные кандидозы (в том числе у беременных), суперинфекция, вызванная грамположительными микроорганизмами, грибковый баланит.
- Профилактика и лечение инфекций полости рта и кишечника у детей.

Взрослым:

- по одной свече (100 мг, 200 мг) на ночь, глубоко во влагалище. После исчезновения симптомов лечение продолжают ещё в течение 14 сут.

Детям:

- внутри — новорождённые (только при инфекциях полости рта): смазывать вокруг рта по 1 мл 2–4 р/сут после кормления. 1 мес–2 года: по 2,5 мл 2 р/сут после еды. 2–6 лет: по 5 мл 2 р/сут после еды. 6–12 лет: по 5 мл 4 р/сут после еды. 12–18 лет: по 5–10 мл 4 р/сут после еды; поражённую область смазывают до 4 р/сут (продолжают в течение 48 ч после заживления язв).

Беременность: противопоказан в I триместре, во II и III триместре — с осторожностью при применении вагинальных форм.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печёночная (или) почечная недостаточность, детский возраст до 12 лет (для вагинальных форм).

Относительные: сахарный диабет, нарушения микроциркуляции.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печёночная недостаточность.

Местные: зуд, ощущение жжения во влагалище, сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Прочие: гиперчувствительность (перекрёстная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница); сердечная недостаточность.

Взаимодействие

См. флуконазол.

Форма выпуска

Таблетки, 50 мг и 150 мг. По 1 таблетке (150 мг) или по 7 таблеток (50 мг) в блистере

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Представитель нового класса триазольных противогрибковых средств. Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P₄₅₀.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P₄₅₀ грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависящие от цитохрома P₄₅₀ окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антидрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium* spp. и *Trichophyton* spp.; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в том числе при иммунодепрессии).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его уровни в плазме (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при внутривенном введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации (T_{Сmax}) после приема внутрь натощак 150 мг флуконазола — 0,5–1,5 ч и составляет 90% от концентрации в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5–3,5 мг/л.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения (T_{1/2}) — 30 ч. Выводится преимущественно почками. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина.

Фармакокинетика флуконазола сходна при внутривенном введении и приеме внутрь, что позволяет легко переходить с одного вида приема на другой.

Показания к применению

- Системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, сепсис, инфекции легких и кожи.
- Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз.
- Кандидоз слизистых оболочек; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД.
- Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий). Профилактическое приме-

Со стороны репродуктивной системы: маточное кровотечение: обильные кровянистые выделения из влагалища (нечасто); прерывание вне-маточной беременности: внезапное усиление болей в животе или плече, необычно обильное вагинальное кровотечение, бледность, холодная влажная кожа, спутанность сознания, головокружение, частый слабый пульс, потливость (частота встречаемости не определена); бели: прозрачные или белого цвета вагинальные выделения (нечасто); вагинит: зуд во влагалище и области гениталий, боли при половом контакте, обильные белого цвета вагинальные выделения без или с незначительным запахом (нечасто); дискомфорт и боли внизу живота; обострение воспалительных заболеваний матки и придатков; дис- и аменорея (при лечении лейомиомы матки).

Прочие: гиперчувствительность, крапивница, системные бактериальные инфекции, боли в животе или области таза, боли в спине, лихорад-

ка, боли в нижних конечностях, озноб, вирусные инфекции, нагрубание молочных желез.

Взаимодействие

Антикоагулянты — возможно избыточное кровотечение.

ГК (длительно), **индукторы цитохрома P450** (карбамазепин, дексаметазон, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного) — несмотря на отсутствие описанных наблюдений, возможна индукция метаболизма мифепристона со снижением его концентрации в плазме крови.

Ингибиторы цитохрома P450 (эритромицин, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол) — несмотря на отсутствие описанных наблюдений, возможно угнетение метаболизма мифепристона с повышением его концентрации в плазме крови.

НПВС — не рекомендуется одновременный прием в течение 8–12 сут после применения мифепристона.

Н

**Налидиксовая кислота
(Nalidixic acid)**

Хинолоны, противомикробные средства

Капс. 500 мг: *Невиграмон*Таб. 500 мг: *Неграм***Показания и способы применения**

- Инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. резистентным к другим антибиотикам.

Взрослым:

- 1 таблетка 3 р/сут в течение 21,6 мес; по 500 мг каждые 8 ч в течение 7 сут; по 1 г 3 р/сут в течение 3–7 сут.

Детям:

- 3 мес–12 лет: по 12,5 мг/кг 4 р/сут в течение 7 сут, снижая дозу до 7,5 мг/кг 4 р/сут при продолжении терапии или до 15 мг/кг/сут для профилактики; 12–18 лет: по 1 г 4 р/сут в течение 7 сут, снижая дозу при хронических инфекциях до 500 мг 4 р/сут.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания**

Гиперчувствительность, печёночная и/или почечная недостаточность, эпилепсия, тяжёлая форма атеросклероза сосудов головного мозга, детский возраст до 2 лет, дефицит Г-6-ФД.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность, кожная сыпь (редко), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона; головокружение, головная боль, изменения настроения, агитация, галлюцинации, спутанность сознания, тремор; повышение внутричерепного давления (редко), нарушения зрения (редко); парестезии; судороги (при высоких дозах; редко); токсическое действие на ЦНС; лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (редко); метаболический ацидоз: учащение дыхания, тошнота, рвота, утомляемость (редко); диарея, тошнота, рвота; холестатическая желтуха (редко); псевдомембранозный колит; фотосенсибилизация (редко); в течение 2 нед–2 мес после прекращения лечения.

Взаимодействие

Антикоагулянты (производные этил бискумацетата или индандиона, особенно варфарин и этил бискумацетат) — вытесняются налидиксовой кислотой из участков связывания с белками, их действие усиливается.

Циклоспорин — увеличение его концентрации и токсичности при одновременном применении.

- *См. ципрофлоксацин.*

**Напроксен
(Naproxen)**

Нестероидные противовоспалительные средства

Таб. п.п.о. 275 мг: *Налгезин*Таб. п.п.о. 550 мг: *Налгезин форте*Таб. 250 мг: *Напроксен, Напроксен-ICN, Напроксен-Акри*Таб. 500 мг: *Напроксен-Акри***Показания и способы применения**

- Альгодисменорея.
- Воспалительные процессы в области малого таза, в том числе аднексит.
- Роды (в качестве обезболивающего и токолитического средства).
- Болевой синдром при дисменорее у детей.

Взрослым:

- внутрь во время еды. Таблетки глотают целиком, не разжевывая и запивая жидкостью, по 0,5–0,75 г 2 р/сут. Максимальная суточная доза составляет 1,75 г. При альгодисменорее принимают 500 мг однократно, затем по 275 мг каждые 6–8 ч в течение 3–4 дней. При мигрени доза составляет 500 мг; ректальные суппозитории используют по 1 свече (0,5 г) на ночь.

Детям:

- 1 мес–18 лет: по 5–10 мг/кг 2 р/сут, при тяжёлых поражениях (только в виде краткосрочных курсов) — по 10–15 мг/кг 2 р/сут (максимальная суточная доза — 1 г); 1–5 лет: по 2,5–5,0 мг/кг/сут на 1–3 приема; курс лечения не должен превышать 14 сут. Предпочтительной лекарственной формой для детей служит суспензия.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания**

Абсолютные: гиперчувствительность, «аспиринная триада» (полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пирозолонового ряда), бронхиальная астма; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона; угнетение костномозгового кроветворения, печёночная и/или почечная недостаточность, кормление грудью, детский возраст до 1 года.

Относительные: ХСН, детский возраст до 16 лет.**Побочные эффекты**

Застойная сердечная недостаточность или ее обострение; периферическая невропатия, асептический менингит, спутанность сознания, депрессия; кожный зуд, эксфолиативный дерматит,

мультиформная эритема, фотосенсибилизация (реакция, похожая на порфирию) и буллезный эпидермолиз, синдром Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожные высыпания, крапивница; абдоминальные спазмы и боли, запор, изжога, тошнота, диарея, диспепсия, постоянная жажда, кровотечение из прямой кишки, колит или его обострение, желудочно-кишечное кровотечение, желудочно-кишечные перфорации, желудочно-кишечные язвы [в том числе пищеводные, желудочные (пептические) язвы], множественные желудочно-кишечные язвы и перфорации у существующих поражений сигмовидной кишки (дивертикулов, карциномы), раздражение прямой кишки, рвота; задержка жидкости в организме и отеки, гематурия, цистит, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, ухудшение состояния почек или почечная недостаточность, папиллярный или канальцевый некроз почек; кровотечение из влагалища и/или необычно обильные менструации; агранулоцитоз (гранулоцитопения), апластическая анемия, гемолитическая анемия, нейтропения, кровоподтеки (экхимозы) и гематомы, эозинофилия, тромбоцитопения; токсический гепатит или желтуха; анафилактическая или анафилактоидная реакция, васкулит, ангионевротический отек (отек Квинке), лихорадка, судороги или боль в мышцах, синдром Леффлера (эозинофильная пневмония); диплопия, затуманенность зрения или другие его нарушения; ухудшение или другие нарушения слуха, звон или шум в ушах; одышка или затруднение дыхания, афтозный стоматит.

Взаимодействие

Общие для НПВС: см. диклофенак.

Антигипертензивные средства — уменьшение или полное нивелирование антигипертензивного эффекта.

Соли лития — увеличение концентрации ионов лития в крови.

Натамицин (Natamycin)

Противогрибковые средства

Таб. п.к.о. 100 мг: Пимафуцин
Крем для наруж. прим. 2% — 30 г: Пимафуцин
Супп. вагин. 100 мг: Пимафуцин

Показания и способы применения

- Грибковые вагиниты, вульвиты, вульвовагиниты, вызванные грибами рода *Candida*.
- Поверхностные микозы у детей.

Взрослым:

- Интравагинально. По одной свече на ночь в течение 3–6 сут. При упорном течении вагинитов, вызванных *Candida albicans*, — приём внутрь по одной таблетке 4 р/сут в течение 10–20 сут (для санации очага кандидозной инфекции в кишечнике) и применение крема для лечения кандидозного поражения половых органов партнёра.

Детям:

- наружно в виде суспензии. Суточная доза — 4 мл.

Противопоказания

Гиперчувствительность, туберкулез кожи.

Побочные эффекты

Местное применение: раздражение, жжение в месте применения.

Прием внутрь: тошнота, рвота, диарея.

Взаимодействие

Противогрибковые производные азолов — антагонизм.

Флуцитозин — синергетическое действие.

Нео-Пенотран® Форте (Neo-Penotran® Forte) Метронидазол + Миконазол

Синтетическое антибактериальное средство

Форма выпуска и состав

Вагинальные суппозитории, каждый суппозиторий содержит 750 мг метронидазола микроинкапсулированного и 200 мг миконазола нитрата (микроинкапсулированного).

Показания к применению

Вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным, первый триместр беременности, порфирия, эпилепсия, тяжелые нарушения функции печени, пациентки в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной категории, девственности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание, поскольку метронидазол проникает в грудное молоко. Кормление грудью можно возобновить через 24–48 часов после окончания лечения.

Способ применения и дозы

Интравагинально. По 1 вагинальному суппозиторию вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней на ночь. При рецидивирующем вагините или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран® Форте следует применять в течение 14 дней.

Побочное действие

В редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь) и побочные действия, в частности боль в животе, головная боль, раздражение влагалища (жжение, зуд). Местные реакции: миконазола нитрат может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и при интравагинальном применении любых других противогрибковых препаратов на основе производных имидазола (2–6%). При сильном раздражении лечение следует прекратить. Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень метронидазола в плазме очень низкий.

Регистрационный номер: ЛСР – 006559/09 от 17.08.2009

При применении Нео-Пенотрана Форте необходимо учитывать взаимодействие с другими

лекарственными веществами, и, в частности, с алкоголем!

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Нимесулид (Nimesulide)

Нестероидные противовоспалительные средства

Таб. 100 мг: Актасулид, Апонил, Кокстрал, Найз, Нимесулид

Таб. дисп. 50 мг: Найз, Нимика

Таб. дисп. 100 мг: Нимика

Гран. для приг. р-ра для пр. внут. 100 мг — 2 г: Аулин

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. 100 мг — 2 г: Нимесил

Сусп. для пр. внут. 50 мг/5 мл — 60 мл: Найз, Нимулид

Показания и способы применения

- Альгодисменорея.

Взрослым:

- внутрь, 100 мг (1 таблетка), после еды, или растворив содержимое 1 пакетика гранулята в 80–100 мл воды, 2 р/сут. Приготовленный раствор хранению не подлежит. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Детям:

- детям до 12 лет противопоказан.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: кормление грудью, детский возраст до 12 лет; эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения, печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени, гепатотоксические реакции при использовании нимесулида в анамнезе; цереброваскулярное или иное кровотечение, гемофилия и другие нарушения свертываемости крови, декомпенсированная ХСН, период после проведения аортокоронарного шунтирования; ХПН (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; гиперчувствительность, полное или неполное сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и др. НПВС (в том числе в анамнезе); алкоголизм, наркомания, лихорадка, гриппоподобный синдром, одновременный прием других гепатотоксических лекарственных средств; выраженная, подтвержденная гиперкалиемия.

Относительные: ИБС, цереброваскулярные заболевания, ХСН, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); анамnestические данные о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции *Helicobacter pylori*; пожилой возраст,

длительное использование НПВС, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания; одновременный прием антикоагулянтов (в том числе варфарина), антиагрегантов (в том числе ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), пероральных ГК, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в том числе циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина).

Побочные эффекты

Гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови; удлинение времени кровотечения; изжога, тошнота, рвота, диарея, гастралгия, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ; головная боль, головокружение; задержка жидкости, гематурия; аллергические реакции (кожная сыпь, анафилактический шок); тромбоцитопения, лейкопения, анемия, агранулоцитоз; острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Взаимодействие

Повышает концентрацию лекарственных средств, конкурирующих за связь с белками плазмы крови.

Нистатин (Nystatin)

Противогрибковые средства

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. [для детей] 100 тыс ЕД — 1 г: Нистатин

Таб. п.о. 250, 500 тыс ЕД: Нистатин

Сусп. вагин. 250, 500 тыс ЕД: Нистатин

Показания и способы применения

- Кандидоз слизистых оболочек полости рта, влагалища (кольпит, вульвит, вагинит, вульвовагинит), кожи и кишечника.
- Вагинальный кандидоз у детей.

Взрослым:

- внутрь по 500 тыс. ЕД 3–4 раза или по 250 тыс. ЕД 6–8 р/сут. Суточная доза — 1,5–3 млн ЕД, в тяжелых случаях — до 4–6 млн ЕД. Курс лечения — 10–14 сут. При хронических рецидивирующих и генерализованных кандидозах — повторные курсы с перерывами 2–3 нед., или ректально в дозе 250–500 тыс. ЕД 2 р/сутв течение 10–14 сут., или интравагинально по 250–500 тыс. ЕД 2 р/сут(утром и вечером); наружно (мазь наносят на поражённую поверхность 2 р/сут).

Детям:

- интравагинально по 1–2 суппозитория в течение 14 сут и более.

Противопоказания

Гиперчувствительность, печёночная недостаточность, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты

Местно: раздражение.

Внутри: тошнота, рвота, боли в желудке, диарея.

Взаимодействие

Противогрибковые производные азолов — антагонизм.

Флуцитозин — синергетическое действие.

Нитрофурантоин (Nitrofurantoin)

Противомикробные средства

Таб. 50, 100 мг: Фурадонин
Таб. п.к.о. 100 мг: Фурадонин
Таб. п.к.о. [для детей] 30 мг: Фурадонин

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции мочевыводящих путей: пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит с выраженными клиническими проявлениями у беременных.
- Острые неосложнённые инфекции мочевой системы и их профилактика у детей.

Взрослым:

- бессимптомная бактериурия у беременных — длительность терапии не определена, короткие и длительные курсы одинаково эффективны, выбор препарата зависит от чувствительности флоры мочевыводящих путей до лечения; инфекции мочевыводящих путей в целом — по 100 мг 1–4 р/сут в течение 5–10 дней или в течение беременности и 6 нед после родов, одновременно или после парентерального применения цефазолина и/или ампициллина, гентамицина. Недостаточно данных для предпочтения определённой схемы лечения; пиелонефрит — по 100 мг 3 р/сут; цистит — по 100 мг 3 р/сут в течение 5 сут или по 100 мг 4 р/сут в течение 3 сут; уретрит — по 100 мг 3 р/сут в течение 5 сут;

Детям:

- острые неосложнённые инфекции мочевой системы: внутрь. 3 мес–12 лет: по 0,75 мг/кг 4 р/сут в течение 7 сут. 12–18 лет: по 50 мг 4 р/сут в течение 7 сут, увеличивая дозу до 100 мг 4 р/сут при серьёзных хронических рецидивирующих инфекциях. При рецидивирующих инфекциях — по 1–1,5 мг/кг в течение 6 мес; по 4 мг/кг/сут в течение 10 нед после начальной двухнедельной терапии другим препаратом или по 1–2 мг/кг в течение 6–12 мес;
- профилактика инфекций мочевой системы: внутрь. 3 мес–12 лет: по 1 мг/кг на ночь. 12–18 лет: по 50–100 мг на ночь.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

- Гиперчувствительность, ХПН, сердечная недостаточность II–III ст, цирроз печени, хронический гепатит, дефицит Г-6-ФД, острая порфирия, кормление грудью, детский возраст до 1 мес.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность: анафилаксия, ангионевротический отёк, артралгия, озноб, лихорадка, экзема, миалгия, зуд кожи, пневмонит (чаще в у пожилых больных в первую неделю лечения), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.

Со стороны системы крови: гранулоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия; метгемоглобинемия.

Со стороны нервной системы: нейротоксическое действие, полиневропатия, парестезии лица, мышечная слабость, неврит зрительного нерва; доброкачественное повышение внутричерепного давления; головная боль; депрессии, психотические реакции.

Со стороны ЖКТ: диарея, тошнота, рвота; гепатотоксичность, гепатит, холестатическая желтуха, некроз печени, панкреатит; псевдомембранозный колит.

Прочие: транзиторная алопеция, изменение окраски мочи от ржаво-жёлтой до коричневой, не требующая отмены препарата.

Взаимодействие

Пробеницид, сульфаниразон — подавляют канальцевую секрецию нитрофурантоина, увеличивают его концентрацию в крови и длительности циркуляции в организме, усиливают токсическое действие и снижают концентрацию нитрофурантоина в моче.

Средства, вызывающие гемолиз — повышают риск токсических эффектов нитрофурантоина.

Средства, оказывающие нейротоксическое действие — увеличивают риск нейротоксического действия нитрофурантоина.



НоваРинг®

Schering-Plough, часть корпорации MSD

Контрацептивное средство

Состав и действие:

НоваРинг® ежедневно выделяет 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела.

Показания

Контрацепция

Противопоказания

Тромбоз в настоящее время и в анамнезе, тяжёлые заболевания печени, опухоли печени, мигрень, сопровождающаяся неврологической симптоматикой, гормонозависимые злокачественные опухоли, аллергия к любому из компонентов НоваРинга, беременность, период лактации, влагалищное кровотечение неясной этиологии, диабет с сосудистыми осложнениями.

Побочные эффекты

В редких случаях возможны такие побочные эффекты, как тошнота, изменения массы тела, нагрубание молочных желез, изменения настроения. Эти явления могут появиться в первые месяцы приема и обычно проходят сами собой.

Режим применения: одно кольцо рассчитано на один цикл. В течение трех недель НоваРинг® находится во влагалище, затем он удаляется и делается 7-дневный перерыв. После 7-дневного перерыва вводится следующее кольцо.

Как начать применение: если женщина не пользовалась гормональной контрацепцией, она должна ввести НоваРинг® с 1 по 5 день менструации. При этом в течение первых 7 дней первого цикла применения НоваРинга необходимо использовать презерватив. В следующих циклах нет необходимости в дополнительной контрацепции.

0

Овариум композитум

Средства лечения альгодисменореи

Р-р для в/м введения гомеопатический — амп. 2,2 мл: *Овариум композитум***Показания и способы применения**

- Альгодисменорея (в составе комплексной терапии).

Взрослым:

- в/м, по 2,2 мл (1 ампула) 1–3 раза в неделю.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания: гиперчувствительность.**Побочные эффекты:** аллергические реакции, гиперсаливация.**Взаимодействие:** не описано.**Оксациллин
(Oxacillin)**Антибиотики-пенициллины
антистафилококковые**Капс. 250, 500 мг:** *Оксациллин***Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250, 500 мг:** *Оксациллин***Пор. для приг. р-ра для в/м введ. 250, 500 мг:** *Оксациллин***Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250, 500 мг:** *Оксациллина натриевая соль***Показания и способы применения**

- Инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу: септицемия, абсцесс, флегмоны, профилактика послеоперационных инфекций, в т.ч. при кесаревом сечении.
- Инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу, у детей.

Взрослым:

- септицемия: в/в 12 г/сут, рекомендована монотерапия современными β-лактамами антибактериальными средствами с широким спектром активности; абсцесс, флегмоны: в/в 2 г каждые 6 ч, затем внутрь — диклоксациллин; профилактика послеоперационных инфекций: в/м 1 г; профилактика послеоперационных инфекций при кесаревом сечении: в/м по 2 г в

сочетании с мезлоциллином (4 г), 3 раза каждые 8 ч, или внутрь: за 1 ч до или 2–3 ч после приема пищи. Разовая доза для взрослых и детей старше 6 лет — 0,25–0,5 г (до 1 г), суточная — 3 г, при тяжелых инфекциях — до 6–8 г/сут, 4–6 раз в сут. Курс лечения — 7–10 дней, при тяжелых заболеваниях — 2–3 нед и более, или в/м и в/в: 2–4 г/сут.

Детям:

- внутрь — новорожденные и/или недоношенные: 0,09–0,15 г/кг/сут., до 3 мес: 0,2 г/кг/сут. 3 мес–2 года: 1 г/сут. 2–6 лет: 2 г/сут., или в/м и в/в — новорожденные и/или недоношенные: 20–40 мг/кг/сут., до 3 мес: 0,06–0,08 г/кг/сут. 3 мес–2 года: 1 г/сут. 2–6 лет: 2 г/сут.

Беременность: с осторожностью.**Противопоказания****Абсолютные:** гиперчувствительность, в том числе к другим β-лактамам антибиотикам.**Относительные:** аллергические реакции в анамнезе и/или бронхиальная астма, ХПН, энтероколит на фоне применения антибиотиков (в анамнезе), кормление грудью.**Побочные эффекты**Гепатотоксический эффект (лихорадка, тошнота, рвота, желтуха, особенно у больных СПИДом), эксфолиативный дерматит, проявления сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия), крапивница, зуд кожи, интерстициальный нефрит. В целом см. *бензилпенициллин*.**Взаимодействие***См. бензилпенициллин.***Несовместим** с аминогликозидами, тетрациклинами.**Препараты, оказывающие гепатотоксическое действие** — вероятности поражения печени при совместном применении возрастает.**Оксолиновая кислота
(Oxolinic acid)**

Хинолоны, противомикробные средства

Таб. 250 мг: *Диоксацин***Показания и способы применения**

- Инфекции мочевыводящих путей: цистит, пиелонефрит, пиелит, бактериурия; профилактика инфекций при инструментальных исследованиях (катетеризация, цистоскопия).

Взрослым:

- внутрь, после еды, по 0,5 г 3 р/сут, при тяжелом течении инфекций по 1 г 4 р/сут. Курс лечения от 7–10 сут до 2–4 нед.

Детям:

■ внутрь, 3 мес — 2 года, строго по жизненным показаниям: по 25 мг/кг в сутки в 3–4 приема. 2–12 лет: по 0,25 г 3 р/сут. 12–18 лет: по 0,5 г 3 р/сут, в тяжёлых случаях до 1 г 4 р/сут.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, в том числе к другим хинолонам и фторхинолонам, кормление грудью, эпилепсия, печёночная и/или почечная недостаточность, детский возраст (до 2 лет).

Относительные: заболевания ЦНС, пожилой возраст.

См. также налидиксовая кислота.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, изжога, гастралгия, холестаз, диарея; аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отёк, эозинофилия); сонливость, бессонница, слабость, головная боль, головокружение, повышенная возбудимость; расстройство зрения; тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения, фотосенсибилизация.

Взаимодействие

Противосудорожные, антикоагулянтные, пероральные сахароснижающие средства — увеличение плазменной концентрации данных средств, риск передозировки.

Фуросемид, торасемид — повышение активности оксолиновой кислоты.

Орнидазол (Ornidazole)

Противопротозойные средства

Таб. п.о. 500 мг: Дазолик, Орнидазол-Веро, Орнисид Форте, Тиберал

Таб. п.п.о. 500 мг: Лорнизол, Орниона, Орнисид

Таб. вагин. 500 мг: Орниона, Орнисид

Показания и способы применения

- Трихомоноз, в т.ч. детский.
- Профилактика анаэробных инфекций при операциях в гинекологии.

Взрослым:

- трихомоноз 0,5 г 2 р/сут (утром и вечером) в течение 5 сут; также одновременно назначают по 1 вагинальной таблетке (500 мг) на ночь (после гигиенической обработки наружных половых органов вагинальную таблетку следует вводить глубоко во влагалище); у женщин: внутрь 1–2 однократно, в сочетании с интравагинальным применением — 0,5 г, однократно; эффективность увеличивается при лечении обоих сексуальных партнёров
- профилактика анаэробных инфекций в гинекологии: 1 г перед операцией, затем — 0,5 г 2 р/сут в течение 2–5 сут (в сочетании с цефтриаксоном).

Детям:

■ внутрь однократно 25 мг/кг.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность.

Относительные: алкоголизм, беременность, кормление грудью, заболевания ЦНС, в том числе эпилепсия и рассеянный склероз.

Побочные эффекты

См. метронидазол.

Взаимодействие

См. метронидазол.

Офлоксацин (Ofloxacin)

Фторхинолоны, противомикробные средства

Таб. п.о. 200 мг: Джеофлокс, Заноцин, Зофлокс, Офлокс, Офлоксацин, Офлоксацин, Офлоксацин-ICN, Офлоксацин-Промед, Офлоксацин-ФПО, Офлоксин

Таб. п.о. 400 мг: Зофлокс, Офлоксацин, Офлоксин, Офлоцид форте

Таб. п.п.о. 200 мг: Офлоксацин ДС, Офло, Таривид, Тариферид, Тарицин

Таб. п.п.о. 400 мг: Офло

Таб. пролонг. дейст. п.п.о. 400, 800 мг: Заноцин ОД

Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Джеофлокс, Заноцин, Зофлокс, Офло, Офлоксацин, Офлоксацин Протекх, Офлоксин, Таривид

Р-р для инф. [в р-е натрия хлорида 0.9%] 2 мг/мл — 100 мл: Офлоксацин

Показания и способы применения

- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами).
- Цервицит, уретрит негонококковые инфекции (вызванные *C. trachomatis*).
- Инфекции органов малого таза (в том числе тяжелые, вызванные *C. trachomatis* и/или *N. gonorrhoeae*).
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная).
- Инфекции половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит).

Взрослым:

- инфекции мочевыводящей системы осложненные: в/в капельно (в течение >60 мин) или внутрь, 200 мг каждые 12 ч в течение 10 сут; цистит (вызванный *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*): в/в капельно (в течение >60 мин.) или внутрь, 200 мг каждые 12 ч в течение 3 сут; цистит (вызванный др. микроорганизмами): в/в капельно (в течение >60 мин) или внутрь, 200 мг каждые 12 ч в течение 7 сут;
- цервицит, уретрит негонококковые (вызванные *C. trachomatis*): в/в капельно (в течение >60 мин) или внутрь, 300 мг каждые 12 ч в течение 7 сут (независимо от ассоциации с гонореей);
- инфекции органов малого таза (в том числе тяжелые, вызванные *C. trachomatis* и/или *N. gonorrhoeae*): острые — в/в капельно (в течение >60 мин) или внутрь, 400 мг каждые 12 ч в течение 10–14 сут. При подозрении ассоциацию с анаэробными микроорганизмами необходимо комбинированное назначение соответствующей терапии;

- гонорея (эндоцервикальная и уретральная): неосложненная: в/в капельно (в течение >60 мин) или внутрь, 400 мг (основания), однократно;
- инфекции половых органов: в/в или внутрь, 100–200 мг 2 р/сут.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и другим химически сходным производным хинолона); тендинит или разрыв сухожилий в анамнезе (описан случаи тендинита и разрыва сухожилий во время или после

лечения фторхинолонами); дефицит Г-6-ФД; эпилепсия (в том числе в анамнезе); снижение судорожного порога (в том числе после травмы головы, инсульта или воспалительных процессов в ЦНС); детский возраст (<18 лет — при системном применении; <1 года при местном применении); беременность (в том числе при местном применении); кормление грудью (в том числе при местном применении); хронический небактериальный конъюнктивит или отит (для местного применения).

Побочные эффекты

См. ципрофлоксацин.

Взаимодействие

См. ципрофлоксацин.

П

Панкреатин + Папаин + Рутозид + Бромелаин + Трипсин + Липаза + Амилаза + Химотрипсин

Иммуномодуляторы

Таб. п.к.о.: *Вобэнзим*

Показания и способы применения

- В составе комплексной терапии: цистит, цистопиелит, инфекции, передающиеся половым путем; хронические инфекции половых органов, гестозы, мастопатии, аднексит, для снижения частоты и выраженности побочных эффектов заместительной гормональной терапии в гинекологии.

Взрослым:

- внутри не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая 200 мл воды, по 3–10 таблеток 3 р/сут в зависимости от активности заболевания.

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (в том числе гемофилия, тромбоцитопения), проведение гемодиализа, возраст до 5 лет.

Относительные: нарушение целостности слизистой ЖКТ (увеличение риска аллергических реакций).

Побочные эффекты

См. панкреатин, рутозид, трипсин, химотрипсин.

Взаимодействие

Не описано.

Парацетамол (Paracetamol, Acetaminophen)

Ненаркотические анальгетики

Р-р для инф. 10 мг/мл — 50 мл: *Перфалган*

Сироп 30 мг/мл — 90 мл: *Эффералган*

Супп. рект. 125 мг: *Детский Панадол*

Супп. рект. 150 мг: *Эффералган*

Супп. рект. 250 мг: *Детский Панадол, Парацетамол*

Супп. рект. 100, 250 мг: *Парацетамол*

Супп. рект. 500 мг: *Парацетамол, Парацетамол-Альтфарм*

Супп. рект. [для детей] 100 мг: *Парацетамол, Парацетамол-Альтфарм, Цефекон Д*

Сусп. для пр. внут. 120 мг/5 мл — 100 мл: *Детский Панадол, Проходол*

Сусп. для пр. внут. [для детей] 120 мг/5 мл — 70 мл: *Калпол*

Сусп. для пр. внут. [для детей] 120 мг/5 мл — 100 мл: *Далерон, Калпол*

Сусп. для пр. внут. [для детей] 24 мг/мл — 100 г: *Парацетамол детский*

Таб. 200 мг: *Парацетамол, Парацетамол МС, Парацетамол-УВФ*

Таб. 500 мг: *Далерон, Парацетамол, Парацетамол-УВФ, Проходол, Стримол*

Таб. п.о. 500 мг: *Панадол*

Таб. р-римые 500 мг: *Панадол*

Таб. шип. 500 мг: *Парацетамол-Хемофарм, Флютабс, Эффералган*

Показания и способы применения

- Альгодисменорея.
- Боль, лихорадка у детей.

Взрослым:

- внутри, с большим количеством жидкости, через 1–2 ч после приема пищи (прием сразу после еды приводит к задержке наступления действия). Разовая доза — 500 мг; максимальная разовая доза — 1 г. Кратность назначения — до 4 р/сут. Максимальная суточная доза — 4 г; максимальная продолжительность лечения — 5–7 сут.; максимальная продолжительность лечения без консультации врача — 3 сут (при приеме в качестве жаропонижающего средства) и 5 сут (в качестве анальгезирующего средства), или ректально — 500 мг 1–4 р/сут; максимальная разовая доза — 1 г; максимальная суточная доза — 4 г.

Детям:

- внутри: недоношенные, рожденные на 28–32 нед гестации — 20 мг/кг в виде однократной дозы, далее 10–15 мг/кг каждые 8–12 ч по мере необходимости; максимум 30 мг/кг ежедневно, разделенные в несколько приемов; новорожденные, рожденные более чем на 32 нед гестации — 20 мг/кг в виде однократной дозы, далее 10–15 мг/кг каждые 6–8 ч по мере необходимости; максимум 60 мг/кг ежедневно, разделенные в несколько приемов, ректально: недоношенные, рожденные на 28–32 нед гестации — 20 мг/кг в виде однократной дозы, далее 15 мг/кг каждые 12 ч по мере необходимости;

максимально 30 мг/кг ежедневно, разделенные в несколько приемов; новорожденные, рожденные более чем на 32 нед гестации: 30 мг/кг в виде однократной дозы, далее 20 мг/кг каждые 8 ч по мере необходимости; максимально 60 мг/кг ежедневно, разделенные в несколько приемов; в/в введение в течение более 15 мин.: ребенок с массой тела 10–50 кг – 15 мг/кг каждые 4–6 ч, максимально 60 мг/кг/сут.; ребенок с массой тела более 50 кг: 1 г каждые 4–6 ч, максимально 4 г/сут.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, период новорожденности (до 1 мес).

Относительные: почечная и печеночная недостаточность, доброкачественные гипербилирубинемии (в том числе синдром Жильбера), вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, алкоголизм, кормление грудью, пожилой возраст, ранний грудной возраст (до 3 мес), сахарный диабет (для сиропа).

Побочные эффекты

Агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, аллергический дерматит, гепатит, почечная колика, почечная недостаточность, асептическая пиурия (темная моча).

Взаимодействие

Алкоголь (особенно хроническое злоупотребление), **индукторы печеночных ферментов**, **гепатотоксические препараты** — повышение риска гепатотоксичности.

Антикоагулянты, производные кумарина и инандиона (при постоянном применении) — увеличение антикоагулянтного эффекта.

Дифлунисал — увеличение риска ацетаминофен-индуцированной гепатотоксичности.

НПВС, ацетилсалициловая кислота или салицилаты — длительная комбинация не рекомендуется из-за значительного повышения риска развития анальгетической нефропатии, папиллярного некроза почек, терминальной стадии почечной недостаточности, рака почки или мочевого пузыря.

Комбинируемые дозы ацетаминофена и салицилатов — при кратковременном применении не должны превышать рекомендуемые для отдельного приема ацетаминофена или салицилата.

Постоянное применение барбитуратов или примидона — уменьшение терапевтического эффекта и повышение гепатотоксичности ацетаминофена.

Пефлоксацин (Pefloxacin)

Фторхинолоны, противомикробные средства

Таб. п.о. 400 мг: *Абактал*

Таб. п.о. 400 мг; 200 мг: *Пефлоксацин*

Таб. п.п.о. 400 мг; 200 мг: *Пефлоксацин-АКОС*

Таб. п.п.о. 400 мг: *Юникнеф*

Конц. для приг. р-ра для в/в введ. 80 мг/мл — 5 мл: *Абактал*

Р-р для инф. 4 мг/мл — 100 мл: *Пефлоксацин*

Конц. для приг. р-ра для инф. 80 мг/мл — 5 мл: *Пефлоксацин-АКОС*

Р-р для инф. 4 мг/мл — 100 мл: *Юникнеф*

Показания и способы применения

- Инфекции брюшной полости (интраабдоминальные абсцессы, перитонит).
- Пиелонефрит.
- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами).
- Инфекции органов малого таза и половых органов (простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, хламидиоз).
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная).
- Мягкий шанкр (вызванный *Haemophilus ducreyi*).
- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

Взрослым:

- Инфекции брюшной полости (интраабдоминальные абсцессы^С, перитонит). При смешанных инфекциях, при перфоративных процессах в брюшной полости, при инфекциях органов малого таза комбинируют со средствами, активными в отношении анаэробов (метронидазол, клиндамицин). Вторичный перитонит, как осложнение после операций на ЖКТ — фторхинолоны (ципрофлоксацин 500 мг каждые 12 ч, пефлоксацин 800 мг, затем 400 мг каждые 12 ч) и антианаэробы (метронидазол 500 мг каждые 6–8 ч) против других режимов (пиперацillin/тазобактам 3375 мг каждые 6 ч и гентамицин 1,5 мг/кг каждые 8 ч метронидазол 500 мг каждые 8 ч) — 2 исследования, 642 пациента. Нет различия смертности от всех причин ОШ: 0,73; 95% ДИ: 0,12, 4,50), и смертности вследствие инфекций ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,01, 6,31). Частота элиминации возбудителя и риск суперинфекции не отличались в подгруппах. Тенденция к превосходству фторхинолонов/метронидазола в отношении профилактики инфекции раны (ОШ: 0,50; 95% ДИ: 0,26, 0,99, $p = 0,05$). Побочные реакции сравнимы по частоте между группами.

- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами). Острый неосложненный цистит у женщин — сравнение фторхинолонов друг с другом (в том числе руфлоксацин 400 мг однократно против пефлоксацина 800 мг однократно, руфлоксацин 250 мг/сут против пефлоксацина 400 мг/сут) — 11 исследований, 7535 женщин, нет различия в клинической или микробиологической эффективности между хинолонами. Реакции со стороны ЦНС (ОР 2,09, 95% ДИ 1,33–3,87) и бессонница (ОР 3,92, 95% ДИ 1,32–11,63) были чаще при приеме руфлоксацина в сравнении с пефлоксацином. Выводы авторов: нет различия клинической или микробиологической эффективности между фторхинолонами, но имеется отличие в спектре безопасности. Профилактика рецидива рецидивирующей неосложненной инфекции мочевыводящих путей (3 и более эпизода в течение 12 мес)

у здоровых небеременных женщин — 19 исследований, 1120 женщин. Антибиотики против плацебо (10 исследований, 430 женщин, нитрофурантоин 50–100 мг/на ночь, цефалексин 125 мг/на ночь, цинокацин 250–500 мг/сут, норфлоксацин 200 мг на ночь, ко-тримоксазол 40/200 на ночь). Во время активной профилактики риск микробиологического рецидива составил 0–0,9 на пациента/год в группе антибиотиков в сравнении с 0,8–3,6 в группе плацебо. ОР микробиологического рецидива 0,21, 95% ДИ 0,13–0,34, в пользу приема антибиотиков. NNT 1,85. Клинический рецидив: ОР 0,15 (95% ДИ 0,08–0,28), NNT 1,85. ОР микробиологического рецидива после профилактики 0,82 (95% ДИ 0,44–1,53). ОР тяжелых побочных эффектов 1,58 (95% ДИ 0,47–5,28), для других побочных эффектов ОР 1,78 (95% ДИ 1,06–3,00) в пользу плацебо. Побочные эффекты включали вагинальный и оральный кандидоз и осложнения со стороны ЖКТ. Антибиотики против антибиотиков (8 исследований, 513 женщин). Эти исследования не объединены в метаанализ. Ежедневный пefлоксацин 400 мг был более эффективен, чем ежемесячный пefлоксацин 400 мг. ОР микробиологического рецидива 0,31 (95% ДИ 0,19–0,52). Нет значительной разницы микробиологического рецидива между ежедневным приемом ципрофлоксацина 125 мг/сут и посткоитального приема ципрофлоксацина 125 мг. В 4-х исследованиях нитрофурантоин 100 мг/сут сравнили против норфлоксацина 200 мг/сут, 400 мг/сут, триметоприма 100 мг/сут и ко-тримоксазола (40 г триметоприма и 200 мг сульфаметоксазола в сутки). В другом исследовании нитрофурантоин 50 мг/сут сравнили с цефаклором 250 мг/сут. Результаты этих исследований не показали ясного преимущества одного антибактериального режима над другим. Только в одном исследовании ОР микробиологического рецидива составил 3,58 в пользу нитрофурантоина 100 мг/сут против триметоприма 100 мг/сут. Однако ДИ был очень широк 1,33–9,66. ОР клинического рецидива был 1,72 95% ДИ 1,06–2,79. Одно исследование сравнило 100 мг/сут триметоприма с цинокасином 500 мг/сут и не обнаружило различия. При объединении результатов исследований с нитрофурантоином обнаружено повышение частоты тяжелых побочных эффектов при приеме этого средства в сравнении с другими антибиотиками. Выводы авторов: продленные режимы профилактики антибиотиками в течение 6–12 мес снижают риск инфекции мочевыводящего тракта во время профилактики в сравнении с плацебо. После окончания профилактики в 2-х исследованиях не обнаружено различие между группами. В группе антибиотиков чаще встречались побочные эффекты. В одном КТ, сравнивающим ципрофлоксацин ежедневно против посткоитального приема не обнаружено различие по частоте инфекций мочевыводящего тракта, что говорит о том, что посткоитальный режим приема может быть предложен женщинам, страдающим рецидивами инфекций мочевыводящего тракта, спровоцированными коитусом.

- Инфекции органов малого таза и половых органов (простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, хламидиоз).
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная).
- Мягкий шанкр (вызванный *Haemophilus ducreyi*).
- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах. Внутрь, натощак, дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов. При неосложненных инфекциях: 0,4 г 2 р/сут, средняя суточная доза — 0,8 г в 2 приема. Таблетки глотают, не разжевывая, и запивают большим количеством воды. При инфекционном эндокардите, сепсисе, тяжелых инфекциях: в/в капельно, первая доза — 0,8 г; затем — 0,4 г каждые 12 ч. Инфузию проводят в течение 1 ч, содержимое ампулы растворяют в 250 мл 5% раствора декстрозы. Курс лечения — 1–2 нед (≤4 нед).

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и другим химически сходным производным хинолона). Тендинит или разрыв сухожилий в анамнезе (описан случай тендинита и разрыва сухожилий во время или после лечения фторхинолонами).

Дефицит Г-6-ФД. Детский возраст (<18 лет), беременность, кормление грудью.

Относительные: патология ЦНС, в том числе церебральный атеросклероз, психические заболевания, эпилепсия, нарушение мозгового кровообращения и другие состояния, предрасполагающие к судорогам (фторхинолоны могут вызывать стимуляцию ЦНС и центральную нейротоксичность; судороги могут развиваться в течение 3–4 дней после начала терапии; рекомендуется применять только по жизненным показаниям); диарея, нарушение функций почек, дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, миастения, пожилой возраст.

Побочные эффекты

- 23,5% пациентов при системном применении.
- См. *ципрофлоксацин*.

Взаимодействие

См. *ципрофлоксацин*.

Пиперациллин + Тазобактам (Piperacillin + Tazobactam)

Пенициллины в комбинациях

Ллиоф. д/р-ра для в/в введ. 2 г + 0,25 г: *Тазоцин*

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой, у взрослых и детей старше 12 лет.
- Инфекции мочеполовых путей, в том числе осложненные: пиелонефрит, цистит, гонорея, эндометрит, в том числе послеродовой, вульвовагинит и аднексит.

- Профилактика послеоперационной инфекции.
- Интраабдоминальные инфекции, бактериальный сепсис у детей.

Взрослым:

- пиелонефрит: в/в, 2 г каждые 8 ч; эндометрит: в/в, 2 г каждые 6 ч; послеродовой эндометрит: в/в, 500 мг каждые 6 ч — 5 суток — к лечению рекомендовано сочетанное применение гентамицина и клиндамицина, как наиболее эффективное и безопасное; вульвовагинит и аднексит: острые инфекции малого таза: в/в, 3,375 каждые 6 ч, 4 сут.;
- профилактика послеоперационной инфекции: в/в медленно (3–5 мин) или капельно; Средняя суточная доза для лиц старше 12 лет: 12 г/1,5 г пиперациллина/тазобактама — по 2 г/0,25 г каждые 6 ч или по 4 г/0,5 г каждые 8 ч. Курс лечения — 7–10 дней, может быть увеличен до 14 сут.; при ХПН: КК 20–80 мл/мин — 12 г/1,5 г/сут (по 4 г/0,5 г каждые 8 ч), менее 20 мл/мин — 8 г/1 г в сутки (по 4 г/0,5 г каждые 12 ч). Для лиц на гемодиализе — максимальная доза 8 г/1 г, необходимо назначение дополнительной дозы 2 г/0,25 г после каждого сеанса диализа; для в/в 2,25 г препарата, развести в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 5% раствора декстрозы, стерильной воды для инъекций. Для капельного введения полученный раствор растворить в 50 мл одного из указанных растворов.

Детям:

- интраабдоминальные инфекции, бактериальный сепсис: в/в инъекция в течение 3–5 мин или в/в инфузия. Новорожденные: по 90 мг/кг каждые 8 ч. 1 мес–12 лет: по 90 мг/кг каждые 6–8 ч (максимум 4,5 г каждые 6 ч). 12–18 лет: по 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч, обычно по 4,5 г каждые 8 ч.;
- инфекции мочеполовых путей: 2–12 лет: в/в, 112,5 мг/кг каждые 8 ч.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, другим ингибиторам β-лактамов антибиотиков), детский возраст (до 2 лет).

Относительные: тяжелые нарушения функции печени, детский возраст (до 3 мес), кормление грудью.

Побочные эффекты

Анафилаксия (одышка, одутловатость, отечность лица, внезапное снижение артериального давления), проявления сходные с сывороточной болезнью (сыпь, боль в суставах, гипертермия); крапивница, зуд кожи; мультиформная эритема или синдром Стивенса–Джонсона (образование пузырей, отслойка кожи и слизистых оболочек; лихорадка); токсический эпидермальный некролиз (образование пузырей, отслойка кожи, боль в суставах или мышцах, красные эрозии на коже); колит, вызванный *Clostridium difficile* (колонизация кишечника *C. difficile*): спазматические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым стулом, кровавый понос, лихорадка; тошнота, рвота; глоссит, увеличение лабораторных показателей печеночных проб, дисфункция печени, холестатический гепатит (боль в животе, лихорадка, тошнота, рвота, желтуха); судорожные

припадки (обычно у больных, получающих высокие дозы препарата или у пациентов с тяжелым нарушением функции почек); головная боль, озноб, лихорадка; тромбоцитопатия — кровоточивость, лейкопения и нейтропения; тромбофлебит, флебит; продолжительная мышечная слабость, боль в грудной клетке; кандидоз полости рта (болезненность полости рта, белые наложения) и влагиалища (влагиалищный зуд, выделения); дизурические жалобы или задержка мочи; отеки; протеинурия или пиурия; артериальная гипотония.

Взаимодействие

Аминогликозиды — фармацевтическая несовместимость, интервал между введениями более 1 ч, вводить в разные участки тела; у больных с тяжелым нарушением функции почек — снижение концентрации аминогликозида в крови.

Антикоагулянты (производные кумарина или индандиона, гепарин) тромболитические средства — риск кровотечений. Совместное применение не рекомендуется.

Векуроний, неполяризующие миорелаксанты — совместное применение может привести к длительной блокаде нервно-мышечной передачи.

Макролиды, сульфаниламиды, тетрациклины, хлорамфеникол — за счет подавления деления снижают бактерицидный эффект пенициллинов.

Нестероидные противовоспалительные средства (особенно ацетилсалициловая кислота), **дифлунизал** в высоких дозах, **салицилаты, средства, подавляющие агрегацию тромбоцитов, сульфинпразон** — риск гипопротромбинемии, язвенных поражений ЖКТ, кровотечений. Совместное применение не рекомендуется.

Оральные контрацептивы — снижение эффективности контрацепции.

Пробеницид — снижение почечного клиренса пенициллинов.

Средства, оказывающие гепатотоксическое действие — вероятность поражения печени возрастает.

Пиридоксин (Pyridoxine)

Витамины В₆

Таб. 2, 5, 10 мг: Пиридоксин

Р-р для инъек. 10, 50 мг/мл — 1, 2 мл: Пиридоксин

Показания и способы применения

- Токсикоз беременных.
- Лечение и профилактика гиповитаминоза у детей.

Взрослым:

- уменьшает тошноту и рвоту при назначении в дозе от 20–100 мг/сут; внутрь (после еды), подкожно, в/м или в/в (парентерально — при невозможности приема внутрь), например, при рвоте и нарушении всасывания в кишечнике: взрослым — по 0,05–0,1 г/сут в 1–2 приема. Курс лечения — 1 мес.

Детям:

лечение и профилактика гиповитаминоза В6: профилактика — по 2 мг/сут; лечебные дозы зависят от возраста (рассчитывают от лечебной дозы взрослых). Курс лечения — 2 мес.

Противопоказания:

Абсолютные: гиперчувствительность.

Относительные: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ИБС.

Побочные эффекты

Сенсорная невропатия, парестезии, аллергические реакции, головная боль; гиперсекреция соляной кислоты.

Взаимодействие

Витамин В₁ и В₁₂ — фармацевтическая несовместимость с пиридоксином.

Диуретики — усиление диуретического эффекта.

Леводопа — ослабление антипаркинсонической активности препарата (не снижает эффекта комбинации леводопа + карбидопа).

Пеницилламин, циклосерин, этионамид, иммуносупрессоры (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, кортикотропин (АКТГ), циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин), изониазид — ослабление эффекта пиридоксина: вышеперечисленные препараты действуют как антагонисты или усиливают экскрецию пиридоксина; при длительном применении могут вызывать периферические невриты или анемию.

Эстрогены или эстрогенсодержащие оральные контрацептивные препараты — увеличение потребности в пиридоксине.

рогены в виде гормонозаместительной терапии.

- Препременная менопауза.
- Профилактика привычного и угрожающего выкидыша, обусловленного гестогенной недостаточностью жёлтого тела.
- Угроза прерывания беременности.
- Профилактика миомы матки.
- Эндометриоз.
- Олигоменорея и альгодисменорея, обусловленные гипогенитализмом.
- Предменструальный синдром.
- Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, мастодиния.

Взрослым:

- вторичная аменорея: внутрь в дозе 400 мг 1 р/сут, вечером, в течение 10 сут., или в/м однократно в дозе 100–150 мг, или интравагинально (в виде вагинального геля) в дозе 45 мг (один аппликатор 4% геля) через день, 6 шести приёмов. Возможно повышение дозы до 90 мг (один аппликатор 8% геля), через день, до 6 введений (8% вагинальный гель используют только при неэффективности 4% геля). При полноценной активности яичников или предшествующем лечении эстрогенами в течение 2 нед до введения прогестерона кровотечение отмены развивается в течение 48–72 ч после последней инъекции. При возникновении менструального кровотечения на фоне лечения применение прогестерона прекращают. После этого возможно развитие спонтанной нормальной менструации. Повышение дозы до 90 мг посредством использования 4% вагинального геля не обеспечивает необходимую абсорбцию вещества: необходимо применение 8% геля;
- дисфункциональные маточные кровотечения: в/м по 5–10 мг/сут (15 мг/сут) в течение 6–8 последовательных сут., или внутрь по 400 мг/сут в течение 10 сут. Кровотечение должно прекратиться в течение 6 сут. При комбинировании с эстрогенами лечение прогестероном начинают через 2 нед их приёма. При развитии менструации на фоне лечения применение прогестерона прекращают. После выскабливания полости матки лечение начинают через 18–20 сут (если произвести выскабливание невозможно, то препарат вводят во время кровотечения). В период лечения кровотечение может временно усилиться (в течение 3–5 сут); резко астенизированным больным необходимо проведение гемотрансфузии в объёме 200–250 мл. После остановки кровотечения лечение продолжают в течение 6 сут. Если через 6–8 сут терапии кровотечение не прекратилось, то дальнейшее введение препарата нецелесообразно;
- индукция менструации: в/м по 5–10 мг/сут в течение 5–10 последовательных сут, прекращая за 2 сут до ожидаемой менструации, или внутрь в дозе 400 мг/сут в течение 10 сут., или интравагинально (в виде геля) в дозе 45 мг через день, в 15–25-й дни м.ц. До назначения прогестина необходима адекватная стимуляция секреторной фазы эндометрия эстрогенами. Кровотечение отмены у женщин с интактной маткой обычно развивается в течение 3–7 дней после отмены прогестина;

Прогестерон (Progesterone)

Гестагены

Гель вагин. 90 мг/доза — 1,125 г; *Крайнон*
 Гель для наруж. прим. 1% — 80 г; *Прожестожель*
 Капс. 100 мг; *Утрожестан*
 Р-р для в/м введ. [масляный] 10, 25 мг/мл — 1 мл; *Прогестерон*
 Р-р для в/м введ. [масляный-оливковое масло] 10, 25 мг/мл — 1 мл; *Прогестерон*
 Р-р для в/м введ. [масляный-персиковое масло] 10, 25 мг/мл — 1 мл; *Прогестерон*

Показания и способы применения

- Вторичная аменорея (обусловленная гормональным дисбалансом, при отсутствии органической патологии).
- Дисфункциональные маточные кровотечения (при парентеральном применении).
- Индукция менструации (при парентеральном применении).
- Репродуктивные технологии (поддержка лютеиновой фазы у женщин).
- Недостаточность жёлтого тела (поддержка лютеиновой фазы у женщин).
- Оценка эндогенной продукции эстрогенов.
- Профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих эс-

- репродуктивные технологии: поддержка лютеиновой фазы у женщин: интравагинально (в виде геля) в дозе 90 мг (один аппликатор 8% геля) 1 р/сут. При фертилизации *in vitro* лечение можно начинать в течение 24 ч после переноса эмбриона и продолжать в течение 30 сут. При наступлении беременности возможно продолжение терапии до достижения автономности плаценты (10–12-я неделя беременности); частичная или полная овариальная недостаточность: интравагинально (в виде геля) в дозе 90 мг (один аппликатор 8% геля) 2 р/сут до переноса донорского овocyта; при наступлении беременности возможно продолжение лечения до достижения автономности плаценты (10–12-я неделя беременности); при донорстве яйцеклеток (на фоне эстрогенной терапии): интравагинально (в виде капсул) в дозе 100 мг/сут на 13-й и 14-й дни м.ц., затем — по 100 мг 2 р/суте 15-й по 25-й день м.ц. С 26-го дня и в случае определения беременности дозу увеличивают на 100 мг/сут каждую неделю, достигая максимальной (600 мг в 3 приёма на протяжении 60 сут); для поддержки лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения: интравагинально (в виде капсул) по 400–600 мг/сут, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина, до 12-й недели беременности, интравагинально (в виде суппозиториев) по 25–100 мг 1–2 р/сут, начиная за несколько дней до овуляции. При наступлении беременности лечение продолжают до 11-й недели;
- недостаточность жёлтого тела: в/м не менее 12,5 мг/сут, начиная за несколько дней до овуляции. Длительность лечения — около 2 нед, но при необходимости возможно продолжение терапии до 11-й недели гестации, или интравагинально (в виде геля) в дозе 90 мг (один аппликатор 8% геля) 1 р/сут. При наступлении беременности возможно продолжение лечения до достижения автономности плаценты (10–12-я неделя гестации), или интравагинально (в виде капсул) по 200–300 мг/сут, начиная с 17-го дня м.ц. в течение 10 сут. При задержке менструации и диагностики беременности лечение необходимо продолжать, или интравагинально (в виде суппозиториев) в дозе 25–100 мг 1–2 р/сут, начиная за несколько сут до овуляции. При наступлении беременности лечение продолжают до 11-й недели гестации;
- оценка эндогенной продукции эстрогенов: в/м однократно в дозе 100 мг. При парентеральном применении — диагностика менопаузы с помощью измерения концентрации эстрогенов при отсутствии менструации после отмены прогестина. Стандартный метод верификации менопаузы — измерение содержания гонадотропина в крови.
- Профилактика гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе, получающих эстрогены в виде гормонозаместительной терапии: внутрь в дозе 200 мг 1 р/сут, перед сном, в течение 14 сут (с 8-го по 21-й день 28-дневного м.ц. или с 12-го по 25-й день 30-дневного м.ц.), или интравагинально (в виде геля) в дозе 45 мг через день в течение 12 сут 28-дневного м.ц. При дозе эстрогена более 1,25 мг может потребоваться повышение дозы прогестерона до 300 мг (100 мг — утром, через 2 ч после завтрака и 200 мг — перед сном). Дозу корректируют, исходя из достижения желаемого ответа матки (регулярные кровотечения отмены или аменорея). Во многих режимах терапии в последние 5–7 сут каждого месяца гормоны не принимают вообще. Оптимальная длительность гормонозаместительной терапии в постменопаузе не определена. Показано значимое снижение частоты гиперплазии и рака эндометрия у женщин с интактной маткой при применении прогестинов в течение 10–14 сут в месяц и более по сравнению с монотерапией эстрогенами. Возможен также ежедневный приём низких доз. Прогестины без эстрогенов можно применять при облегчении симптомов менопаузы во время лечения рака молочной железы и наличии противопоказаний к применению эстрогенов;
- профилактика привычного и угрожающего выкидыша, обусловленного гестогенной недостаточностью жёлтого тела: интравагинально (в виде капсул) по 100–200 мг 2 р/сут ежедневно (до 12-й недели беременности), или в/м в дозе 10–25 мг ежедневно или через день до полного исчезновения симптомов возможного выкидыша. При привычном аборте лечение продолжают до 4-го месяца беременности, или в/м в дозе 25–100 мг ежедневно, начиная с 15-го дня и продолжая до 8–16-й недели беременности, или интравагинально (в виде геля) по 90 мг/сут, продолжая в течение 30 сут после лабораторного подтверждения беременности;
- угроза прерывания беременности: интравагинально (в виде капсул) по 100–200 мг 2 р/сут ежедневно до 12-й недели беременности, или в/м в дозе 10–25 мг ежедневно или через день до полного исчезновения симптомов возможного выкидыша. При привычном аборте лечение продолжают до 4-го месяца беременности нет доказательств эффективности применения прогестинов при угрожающем аборте, за исключением введения прогестерона больным с дефицитом последнего. При угрозе прерывания беременности, обусловленной недостаточностью жёлтого тела, применение прогестерона (в виде 8% вагинального геля) в течение 5 сут достоверно снижает по сравнению с плацебо выраженность болей, частоту сокращений матки ($p < 0,005$) и вероятность выкидыша в течение 60 сут ($p < 0,05$);
- олигоменорея и альгодисменорея, обусловленные гипогенитализмом: внутрь в дозе 200–300 мг в течение 10 сут (с 17-го по 26-й день м.ц.); гипогенитализм и аменорея: после применения эстрогенов — в/м в дозе 5 мг ежедневно или по 10 мг через день в течение 6–8 сут; альгодисменорея: лечение начинают за 6–8 сут до менструации. Препарат вводят в/м в дозе 5–10 мг ежедневно в течение 6–8 сут. При альгодисменорее, вызванной недоразвитием матки, сочетают с эстрогенами из расчёта по 10 тыс. ЕД через день в течение 2–3 нед, затем в течение 6 сут вводят прогестерон;
- предменструальный синдром: внутрь в дозе 200–300 мг в течение 10 сут (с 17-го по 26-й день м.ц.). нет доказательств эффективности прогестерона при лечении предменструального синдрома;

■ фиброзно-кистозная болезнь молочной железы, мастодиния: внутрь в дозе 200–300 мг в течение 10 сут (с 17-го по 26-й день м.ц.), или наружно (в виде геля). Одну дозу геля (2,5 г) 2 р/сут наносят на кожу молочной железы до полного впитывания (в том числе в дни менструации).

Детям:

■ эффективность и безопасность не изучены. Описано развитие тяжёлых побочных эффектов у детей, случайно употребивших высокие дозы оральных контрацептивов.

Беременность: противопоказан во II–III триместрах и с целью диагностики беременности.

Противопоказания

Аллергия на арахис, гиперчувствительность к прогестинам, известные или предполагаемые злокачественные опухоли молочных желёз, острые заболевания печени (в том числе доброкачественные и злокачественные опухоли), печёночная недостаточность (возможно нарушение метаболизма прогестинов); тромбозы или тромбозоподобные состояния; тромбозы или тромбозоподобные состояния в острой фазе, недиагностированные кровотечения мочевой системы; недиагностированные маточные или генитальные кровотечения (прогестины могут затруднить диагностику и маскировать различные состояния, включая злокачественные опухоли); склонность к тромбозам, неполный аборт, порфирия (повышение частоты острых атак, особенно у женщин младше 30 лет).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбозоподобные состояния, тромбозоподобные состояния, повышение артериального давления.

Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита.

Со стороны нервной системы: угнетение когнитивных функций, головокружение, нервозность, сонливость, бессонница, депрессия, апатия, дисфория.

Дерматологические: кожные высыпания, акне, снижение или усиление оволосения головы, туловища или лица, мелазма, местные реакции.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, гиперчувствительность, аллергические

реакции, анафилактические и анафилактоидные реакции.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, метроррагия, меноррагия, сокращение менструального цикла, снижение либидо, предменструальноподобный синдром.

Прочие: галакторея, периферические отёки, необычная слабость или утомляемость, необычное или быстрое увеличение массы тела, боли или набухание молочных желёз, приливы, гипергликемия, холестатический гепатит, калькулёзный холецистит, снижение или повышение концентрации аполипопротеина А, ЛПВП, общего холестерина, факторов свёртывания II, VII, VIII, IX, X и протромбина в плазме крови, снижение концентрации гонадотропина и глобулина, связывающего половые гормоны, увеличение показателей функциональных проб печени, снижение захвата T_3 (вследствие повышения концентрации тиреоглобулина).

Взаимодействие

Гризеофульвин, карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал — повышают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови, значительно снижая концентрацию свободных прогестинов и ослабляя их эффект. Следует соблюдать осторожность при комбинировании с контрацептивами.

Индукторы ферментов печени (карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) — стимуляция метаболизма прогестинов и снижение их эффекта.

Окситоцин — прогестерон уменьшает лактогенный эффект.

Сахароснижающие препараты — прогестерон может изменять концентрацию глюкозы в плазме крови; может потребоваться коррекция дозы сахароснижающего препарата.

Циклоспорин — возможно ингибирование метаболизма, увеличение его концентрации в плазме и риска токсичности.

ЛС, стимулирующие гладкие мышцы матки, анаболических стероидов, гонадотропных гормонов передней доли гипофиза — ослабляет действие.

Р

**Рокситромицин
(Roxithromycin)**

Антибиотики-макролиды

Таб. п.о. 150 мг: *Ремора, Роксептин, Роксигексал, Рокситромицин, Роксолит, Рулид, Рулицин*
 Таб. п.о. 300 мг: *Роксигексал, Рокситромицин, Роксолит*
 Таб. п.п.о. 50, 100, 150, 300 мг: *Элрокс*
 Таб. дисп. 50 мг: *Роксептин*

Показания и способы применения

- Инфекции мочеполовых путей: уретрит, эндометрит, цервицит, вагинит, в том числе инфекции, передающиеся половым путем (кроме гонореи).
- Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами, у детей.

Взрослым:

- уретрит, эндометрит, цервицит: внутрь 150 мг 2 р/сут, 10 сут; вагинит: внутрь по 300 мг в 1–2 приема, не менее чем за 15 мин до или 3 ч после еды, 5–12 сут при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов до 2–2,5 мес. и более — при хроническом остеомиелите. При печеночной недостаточности — 150 мг 1 р/сут.

Детям:

- внутрь в виде суспензии. По 5–8 мг/кг/сут не более 10 сут.

Беременность: противопоказан.**Противопоказания**

Абсолютные: гиперчувствительность, одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина; кормление грудью, грудной возраст (до 2 мес).

Относительные: обструкция желчных протоков или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

См. эритромицин.

Взаимодействие

См. эритромицин.

С

Сагенит®**(Sagenit)**

ОАО «НИЖФАРМ», Россия

Мезодиэтилэтилендибензолсульфонат (сигетин)
Противоклиматическое средство**Форма выпуска и состав**

Таблетки 100 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, одна или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата в картонной пачке.

Одна таблетка содержит: активное вещество: *сигетин (мезодиэтилэтилендибензолсульфоната дикалия дигидрат)* — 100 мг; вспомогательные вещества: крахмал, стеариновая кислота, целлюлоза микрокристаллическая.

Фармакологические свойства

Участвует в реализации положительной и отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, оказывает стабилизирующее действие на гонадотропную функцию гипофиза и гипоталамический центр, не оказывая эстрогенного действия на органы-мишени; усиливает сокращения матки; повышает плацентарный кровоток; способствует увеличению концентрации в крови бета-липопротеинов, повышает чувствительности тканей к действию инсулина и утилизации глюкозы.

Показания к применению

Климактерический синдром (проявляющийся «приливами», повышенным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек — ломкостью ногтей, истончением кожи, образованием морщин, дистрофией слизистой мочеполовых путей).

Противопоказания

Гиперчувствительность, метроррагия.

С осторожностью

Печеная недостаточность, нарушение функции печени, гиперлипотеинемия.

Беременность и лактация

Во время беременности и лактации не применяется.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь, независимо от времени приема пищи, при климактерических расстройствах у женщин по 1 таблетке в сутки. Суточная доза — до 2-х таблеток в день. Курс лечения 30–40 дней.

Побочное действие

В редких случаях возможны тошнота, рвота, головокружение, аллергические реакции (сыпь, отек век); метроррагия, холестатическая желтуха.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ОАО «НИЖФАРМ», Россия

603950, Нижний Новгород

ГСП-459, ул. Салганская, 7

факс (831) 430-72-28

тел (831) 278-80-88

интернет: www.nizhpharm.ru

Сафоцид**(Safocid)**

Комбинированный препарат с противопрозоидным, противогрибковым и антибактериальным действием

Форма выпуска состав

Таблетки

Каждая таблетка содержит:

*Флуконазол-150 мг — 1 таб.**Азитромицин-1,0 г — 1 таб.**Секнидазол-1,0 г — 2 таб.***1. Флуконазол**

Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Препарат эффективен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp. Показана также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность — 90%. Максимальная концентрация после приема внутрь, натощак 150 мг составляет 90% от содержания в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5–3,5 мг/л. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5–1,5 ч после приема, период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Флуконазол выводится в основном почками; примерно 80% введенной дозы выводится почками в неизменном виде.

2. Азитромицин

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролид-

ных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп С, F и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Азитромицин неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Азитромицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5–2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37%.

Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14–20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

3. Сепидазол

Противомикробный бактерицидный препарат — синтетическое производное нитроимидазола. Активен в отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: *Trichomonas* spp., *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Абсорбция — высокая, биодоступность — 80%. Метаболизируется в печени. Время достижения максимальной концентрации (Тсmax) после однократного приема внутрь 2 г — 4 ч. Выводится почками — 72 ч (16% от принятой дозы). Секретируется в грудное молоко, проникает через плацентарный барьер.

Показания к применению

Сочетанные неосложненные инфекции мочеполового тракта, передающиеся половым путем, такие как гонорея, трихомониаз, хламидиоз и грибковые инфекции, а также сопровождающие их специфические циститы, уретриты, вульвовагиниты и цервициты.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Принимают одновременно все 4 таблетки, входящие в состав блистера с учетом приема пищи (т.к. всасывание азитромицина меняется при одновременном приеме пищи, его лучше принять за час до еды или через 2 часа после еды) однократно.

Сертаконазол (Sertaconazole)

Противогрибковые средства

Супп. вагин. 300 мг: Залаин

Показания и способы применения

■ Кандидоз влагалища.

Взрослым:

■ местно тонким слоем 2 р/сут. Продолжительность лечения — 4 нед.

Детям:

■ эффективность и безопасность не изучены.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к другим имидазолам).

Относительные: детский возраст.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактикоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксическое действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности сывороточных аминотрансфераз, гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.

Со стороны системы крови: гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отёк лёгких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.

Местно: зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Взаимодействие

См. флуконазол.

Сорбифер Дурулес (Corbifer Durules)

Железа сульфат + аскорбиновая кислота

Препарат железа

Формы выпуска и состав

Таблетки. Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит сульфат двухвалентного железа в количестве, эквивалентном 100 мг Fe²⁺ и 60 мг аскорбиновой кислоты, а так же: магния стеарат, повидон К-25, полиэтен порошок, карбомер 934 Р. Оболочка содержит: гипромеллозу, макрогол 6000, титана диоксид, железа оксид желтый, парафин твердый.

Механизм действия

Железо — незаменимый компонент организма, необходимый для образования гемоглобина и протекания окислительных процессов в живых тканях. Препарат применяется для устранения дефицита железа. Технология Дурулес обеспечивает поэтапное высвобождение активного ингредиента (ионов железа) в течение длительного времени. Пластиковый матрикс таблеток Сорбифер Дурулес полностью инертен в пищеварительном соке, но полностью распадается под действием кишечной перистальтики, когда активный ингредиент полностью высвобождается.

Дурулес — это технология, которая обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества (ионов железа), равномерное поступление лекарственного препарата. Прием по 100 мг два раза в день обеспечивает на 30% большее всасывание железа из препарата Сорбифер Дурулес по сравнению с обычными препаратами железа.

Показания к применению

Железодефицитная анемия. Дефицит железа. Профилактическое применение при беременности, лактации и у доноров крови.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Стеноз пищевода и/или обструктивные изменения пищеварительного тракта.
- Повышенное содержание железа в организме (гемосидероз, гемохроматоз).
- Нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидеробластная анемия, гемолитическая анемия).
- Детский возраст — младше 12 лет.

Режим дозирования

- Взрослым и подросткам:
 - по 1 таблетке 1–2 раза в день;
 - при необходимости, больным железодефицитной анемией, дозу можно повысить до 3–4 таблеток в день за два приема (утром и вечером) в течение 3–4 месяцев (до восполнения депо железа в организме).
- При беременности и лактации:
 - профилактика: по 1 таблетке в день;
 - лечебная доза: по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером).

Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина. Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться продолжение приема препарата еще на 2 месяца.

Таблетки следует проглатывать целиком (не делить, не разжевывать) и запить не менее чем половиной стакана жидкости.

Побочные действия

Тошнота, рвота, боли в животе, диарея, запор. Частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта может нарастать с повышением дозы от 100 до 400 мг.

Редко (<1/100) могут наблюдаться следующие побочные эффекты: язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, аллергические реакции (зуд, сыпь), гипертермия кожи, головная боль, головокружение, слабость.

Важная информация о препарате:

Сорбифер Дурулес благодаря технологии «Дурулес» обеспечивает:

- быстрое восстановление гемоглобина (уже через 2–3 недели лечения) и быстрое выздоровление больных ЖДА, в том числе беременных;
- хорошую переносимость.

Сорбифер Дурулес имеет наиболее выгодную стоимость курсового лечения ЖДА по сравнению с другими препаратами железа.

Регистрационный номер:

П № 011414/01 от 29.12.2006 (таблетки 320 мг+60 мг)

Спирамицин (Spiramycin)

Антибиотики-макролиды

Таб. п.о. 1,5, 3 млн МЕ: Ровамицин, Спирамисар
Таб. п.о. 3 млн МЕ: Спирамицин-веро
Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 1,5 млн МЕ: Ровамицин, Спирамицин-веро
Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1,5 млн МЕ: Спирамисар

Показания и способы применения

- Уретриты различной этиологии, заболевания, передающиеся половым путем, в том числе генитальный хламидиоз, сифилис, гонорея и их сочетание.
- Токсоплазмоз при беременности, лечение и профилактика токсоплазмоза у детей.

Взрослые:

- уретриты: внутрь 1 г (3×10^6 МЕ) 2 р/сут, 14 сут.
- токсоплазмоз при беременности: 2–3 г/сут, курс — до 1 месяца.

Детям:

- токсоплазмоз: внутрь. 12–18 лет: по 1,5 г 2 р/сут.
- профилактика врожденного токсоплазмоза: внутрь. Новорожденные: по 50 мг/кг 2 р/сут.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, детский возраст (для в/в инфузий), кормление грудью.

Относительные: обструкция желчных протоков или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

Крапивница, др. формы кожной сыпи, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эозинофилия, зуд, редко — анафилактический шок; Гепатотоксическое действие (чаще при применении эритромицина эстолата): недомогание, тошнота, рвота, спазматические боли в животе, кожная сыпь, повышение температуры тела, желтуха, изменение лабораторных показателей (признаки холестаза) — все симптомы исчезают после отмены препарата, повышение активности печеночных трансаминаз; флебит в месте в/в введения; редко — токсическое действие на сердце: удлинение интервала Q–T на ЭКГ, мерцание и/или трепетание предсердий, внезапная смерть (у больных с удлиненным интервалом Q–T на ЭКГ); потеря слуха, обычно обратимая (при использовании высоких доз (≥ 4 г/сут) у больных с заболеваниями печени или почек и/или пожилого возраста); нарушение функций ЖКТ в зависимости от дозы: гастралгия, абдоминальные боли, диарея, тошнота, рвота, тенезмы, дисбактериоз, псевдомембранозный энтероколит, холестатическая желтуха, панкреатит; кандидоз полости рта, кандидоз влагалища; агранулоцитоз, нейротоксичность (психотические реакции и кошмары), миастения-подобный синдром; шелушение, покраснение, зуд, сухость кожи, раздражение, покалывание, местное повышение температуры; раздражение глаза.

Взаимодействие

См. эритромицин.

Т

Тамоксифен (Tamoxifen)

Антиэстрогены, противоопухолевые средства

Таб. 10 мг: Веро-Тамоксифен, Тамоксифен Лахема, Тамоксифен-Ферейн, Тамоксифен-Эбеве

Таб. 20 мг: Веро-Тамоксифен, Тамоксифен-Ферейн, Тамоксифен-Эбеве

Таб. 30, 40 мг: Тамоксифен-Эбеве

Таб. п.о. 10, 20 мг: Тамоксифен, Тамоксифен Гексал

Таб. п.о. 30, 40 мг: Тамоксифен Гексал

Показания и способы применения

- Рак молочной железы (при экспрессии рецепторов к эстрогенам или прогестерону): протоковая карцинома *in situ*, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы или лучевой терапии; инвазивный рак молочной железы без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы, лучевой или адъювантной химиотерапии; Инвазивный рак молочной железы при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов, в качестве адъювантного лечения после мастэктомии, радикальной резекции молочной железы, лучевой или химиотерапии. В некоторых исследованиях показана польза от назначения тамоксифена пациенткам с поражением четырёх и более лимфатических узлов; паллиативное лечение метастатического рака молочной железы в пост- и пременопаузе
- Рак эндометрия (в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами).

Взрослым:

- рак молочной железы: внутрь по 10 мг 2/сут (утром и вечером) в течение 5 лет. При паллиативном лечении: внутрь по 20–40 мг/сут. Дозу более 20 мг/сут необходимо разделить на 2 приёма (утром и вечером) и принимать до появления признаков прогрессирования процесса;
- рак эндометрия: внутрь по 20–30 мг/сут; дозу более 20 мг/сут необходимо разделить на 2 приёма (утром и вечером) и принимать до возникновения признаков прогрессирования процесса.

Детям:

- безопасность и эффективность применения не изучены.

Беременность: противопоказан.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кормление грудью, при применении у больных с протоковой карциномой молочной железы *in situ*: инсульт, тромбоэмболические состояния и злокачественные новообразования матки в анамнезе.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови: анемия, лейкопения, нейтропения или инфекции, тромбоцитопения.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, запоры.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит, кашель.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: венозные тромбозы, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии, флебиты поверхностных вен.

Дерматологические: эритема, буллёзный пемфигоид или синдром Стивена–Джонсона, кожные высыпания, сухость кожи, зуд в перианальной области, истончение или выпадение волос, алопеция, пурпурный лейкоцитокластический васкулит, рецидивы постлучевой эритемы (у пациенток, ранее получавших лучевую терапию), репигментация волос (при приёме тамоксифена в течение 2,5 лет).

Гиперчувствительность: аллергические реакции, анафилаксия.

Со стороны репродуктивной системы: гиперплазия, полипы, карцинома эндометрия, индукция овуляции и повышение вероятности беременности, кисты яичников, нарушения менструального цикла, олигоменорея, аменорея, различные вариации кариопикнотического индекса влагалищного мазка у пациенток в постменопаузе, изменения теста Папаниколау (у пациенток в постменопаузе иногда обнаруживают эстрогенный эффект различной степени выраженности), импотенция или снижение либидо.

Со стороны нервной системы: спутанность сознания, дезориентация во времени и пространстве, слабость, сонливость, головная боль, депрессия.

Со стороны печени: гепатотоксичность (повышение активности ферментов, жировая дистрофия печени, холестаз, лекарственный гепатит); возможен летальный исход.

Со стороны органов зрения: ретинопатия, кератопатия, неврит зрительного нерва.

Прочие: преходящее местное обострение болезни, инфекции, сепсис, ангионевротический отек, панкреатит, задержка жидкости, приливы, повышение (более 10% случаев) или снижение (более 5% случаев) массы тела, слабость, повышение концентрации кальция, холестерина, триглицеридов и тироксина в крови.

Взаимодействие

Аллопуринол — усиление гепатотоксичности.

Аминоглутетимид — снижение концентрации тамоксифена и *N*-десметилтамоксифена в плазме крови.

Атракурия безилат — удлинение времени нервно-мышечной блокады у пациентов, получающих тамоксифен.

Бромокриптин — возможно повышение концентрации тамоксифена и *N*-десметилтамоксифена в плазме крови.

Варфарин, лиотиронин, левотироксин натрия — выраженное, потенциально угрожающее жизни удлинение ПВ с развитием гематурии и гематом; возможно развитие печёночной пурпуры и фатальных внутрипечёночных кровоизлияний.

Кумариновые антикоагулянты — выраженное усиление антикоагулянтного эффекта; назначение тамоксифена с целью профилактики инвазивного рака при протоковой карциноме *in situ* женщинам, принимающим кумариновые антикоагулянты, противопоказано.

ЛС, снижающие выведение Ca^{2+} (например, тиазидные диуретики) — возможно повышение риска развития гиперкальциемии.

ЛС, снижающие кислотность желудочно-го сока (антацидные препараты, блокаторы H_2 -рецепторов и др.) — возможно преждевременное растворение и потеря защитного эффекта кишечнорастворимой таблетки. Интервал между приёмами тамоксифена и этих препаратов должен составлять 1–2 ч.

Летрозол — возможно снижение его концентрации в плазме крови.

Медроксипрогестерон — возможно снижение концентрации *N*-десметилтамоксифена в плазме.

Тетафур — повышение вероятности развития лекарственного гепатита и цирроза печени при одновременном применении.

Фенобарбитал, рифампицин — возможно снижение концентрации тамоксифена в плазме.

Цитостатические средства — возможно повышение риска развития тромбозомболических осложнений.

Эстрогены — возможно ослабление терапевтического эффекта тамоксифена.

Другие гормональные лекарственные препараты (особенно эстрогенсодержащие контрацептивы) — ослабление действия обоих лекарственных средств при одновременном применении.

Тинидазол (Tinidazole)

Противомикробные и противопротозойные средства

Таб. п.о. 500 мг: Тинидазол

Таб. п.о. 500 мг: Тинидазол-Акри

Показания и способы применения

- Трихомоноз, в том числе у детей.
- Неспецифический вагинит.
- Перитонит.

Взрослым:

- трихомоноз: уrogenитальный — 2 г однократно, по 150 мг 3 р/сут 5 сут или по 150 мг 2 р/сут 7 сут; вагинальный — необходимо дополни-

тельное местное лечение, эффективность увеличивается при лечении обоих половых партнеров;

- неспецифический вагинит (внутри 2 г однократно): 2 г однократно или по 2 г в течение 2 сут;
- перитонит (в сочетании с нетилмицином по 400 мг тинидазола каждые 12 ч в течение 8 сут), абсцесс, эндометрит, эндомиометрит, пилосальпинкс: 0,8 г/сут в сочетании с ампициллином, амикацином или нетилмицином.

Детям:

- внутри. 1 мес–18 лет: 50–75 мг/кг на приём (максимум 2 г), при необходимости повторить.

Беременность: противопоказан в I триместре.

Противопоказания

Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, нарушения кроветворения, кормление грудью, детский возраст до 12 лет.

Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: сухость и «металлический» привкус во рту, анорексия, тошнота, диарея и дискомфорт в животе, рвота.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, утомляемость, нарушения координации движений, дизартрия, периферическая невропатия, судороги, слабость.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд и сыпь, ангионевротический отёк.

Прочие: транзиторная лейкопения, тёмное окрашивание мочи, острые токсические реакции при в/в использовании.

Взаимодействие

Антибиотики (аминогликозиды, рифампицин, цефалоспорины, эритромицин) и сульфаниламиды совместимы с тинидазолом.

При одновременном применении с тинидазолом эффект непрямым антикоагулянтов усиливается, поэтому их дозу снижают на 50%.

Ингибиторы цитохрома P450 (кетоконазол, диметидин) — увеличение плазменных концентраций тинидазола.

Окситетрациклин — возможен антагонизм к терапевтическому действию тинидазола.

Препараты лития, такролимус, фторурацил, циклоспорин — увеличение концентрации при совместном использовании с тинидазолом.

Фенобарбитал и другие индукторы цитохрома P450 (фенитоин, рифампицин) — ускорение метаболизма тинидазола при совместном применении.

Этанол — дисульфирамоподобный эффект.

Этионамид — не рекомендуется одновременное назначение.

Транексамовая кислота (Tranexamic acid)

Гемостатические средства

Таб. п.о. 250 мг: Транексам

Таб. п.о. 500 мг: Циклокапрон

Р-р для в/в введ. 50 мг/мл — 5 мл: Транексам

Показания и способы применения

- Кровотечения или риск кровотечений на фоне генерализованного гиперфибринолиза и местного фибринолиза: профузное маточное кровотечение,

послеродовые кровотечения, ручное отделение последа, обильные менструальные кровотечения, нерегулярные вагинальные кровотечения, индуцированные прогестогенными пероральными контрацептивами, обильные кровотечения, ассоциированные с ВМК, мастэктомия (снижение риска раневых осложнений), конизации шейки матки, профилактика кровопотери при лечении интразипиталиальной неоплазии шейки матки.

Взрослым:

профузное маточное кровотечение: 1–1,5 г 3–4 р/сут в течение 3–4 сут.; нерегулярные вагинальные кровотечения, индуцированные прогестогенными пероральными контрацептивами: 500 мг 4 р/сут 5 сут.; обильные кровотечения, ассоциированные с ВМК: 4,5 г/сут начиная с первого дня кровотечения и продолжая 5 сут.; обильные менструальные кровотечения: 1 г 4 р/сут первые 5 сут кровотечения + мефенамовая кислота 500 мг 3 р/сут, даназол 200 мг/сут 12 сут. или транексамовая кислота 1,5 г каждые 8 ч 3 сут, затем 1 г каждые 12 ч 4 сут; 1 г 4 р/сут с 1-го по 5-й дни м.ц.; 0,25–0,5 г каждые 4 ч 4 сут и 0,5–1 г каждые 4 ч 4 сут., за исключением пациенток с ятрогенными или патологическими причинами; мастэктомия 1 г 3 р/сут, начать до операции; профилактика кровопотери при лечении интразипиталиальной неоплазии шейки матки: вазопрессин, транексамовая кислота в/в во время процедуры, затем 1 г 3 р/сут 14 сут или по 1,5 г 3 р/сут в течение 12–14 сут.

Детям:

назначать в дозах, рекомендуемых для взрослых.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность; субарахноидальное кровоизлияние.

Относительные: тромбгеморрагические осложнения (в сочетании с гепарином и непрямые антикоагулянтами), тромбозы или угроза их развития; почечная недостаточность, нарушение цветового зрения.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тромбоз или тромбоземболия.

Со стороны ЖКТ: тошнота и рвота, диарея.

Со стороны органа зрения: помутнение или другие изменения зрения.

Со стороны репродуктивной системы: транексамовая кислота обнаруживается в сперме в антифибринолитических концентрациях, однако не влияет на подвижность сперматозоидов.

Взаимодействие

Нельзя смешивать с пенициллином и компонентами крови.

Эстрогенсодержащие контрацептивы, фактор свертывания крови IX — повышение риска тромбоземболии.

Траумель® С (Traumeel® S)

Средства лечения травмы опорно-двигательного аппарата и мягких тканей

Р-р для в/м введения гомеопатический — ампл. 2,2 мл: *Траумель С*
Мазь гомеопатическая для наруж. прим. 30, 50, 100 г: *Траумель С*

Таб. гомеопатические подязыч.; кап. гомеопатические для приема внутрь: *Траумель С*

Показания и способы применения

- Последствия родового травматизма, инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (профилактика и лечение).
- внутри, капли — по 10 кап 3 р/сут, при отечности мягких тканей — по 30 кап 3 р/сут.; сублингвально, по 1 таблетке 3 р/сут.; местно, мазь втирают в пораженные участки утром и вечером, при необходимости — чаще; возможно наложение повязки. Не наносят на большие участки тела; раствор для инъекций: в/в, в/м, п/к, внутрисуставно, в острых случаях — ежедневно, в др. — 1–3 р/нед по 1–2 ампуле.

Детям:

эффективность и безопасность не изучена.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Побочные эффекты

Гиперсаливация, артралгия, аллергические реакции.

Взаимодействие

Не описано.

Трипторелин (Triptorelin)

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона, противоопухолевое средство

Лиоф. для приг. сусп. для в/м введ. пролонг. дейст. — 0,1, 11,25 мг: *Диферелин*

Лиоф. для приг. сусп. для в/м введ. пролонг. дейст. — 3,75 мг: *Диферелин, Декапептил депо Р-р для п/к введ. 0,1 мг/мл, 0,5 мг/мл — 1 мл: Декапептил*

Показания и способы применения

- Эндометриоз, миома матки, программа ЭКО, раннее половое созревание, гипогонадотропная аменорея.
- Симптоматическое лечение прогрессирующего гормонозависимого рака предстательной железы (альтернатива хирургической кастрации).

Взрослым:

п/к, 1 р/сут. Первые 7 сут — по 0,5 мг, начиная с 8 дня — по 0,1 мг (поддерживающая доза); при использовании в программе ЭКО на цикл стимуляции достаточно 1 инъекции; депо-форма: в/м, п/к, разовая доза — 3,75 мг, частота введений — 1 раз в 28 сут, начиная с 3 дня менструации. Длительность терапии не должна превышать 6 мес.

Беременность: противопоказан.

Детям:

эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к др. аналогу ГРФ), остеопороз (клинически выраженный или повышенный риск его развития), период лактации.

Побочные эффекты

Со стороны мочеполовой системы: снижение либидо, гинекомастия, снижение потенции, «мажущие» выделения из влагалища или сухость влагалища, боли во время полового акта, «приливы» крови к коже лица, профузный пот.

Со стороны нервной системы: головная боль, нарушения сна, лабильность настроения, раздражительность, депрессия, чувство усталости, парестезии, нарушения зрения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, увеличение массы тела, повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, боль в спине, деминерализация костей (без повышения ломкости).

Местные реакции: аллергические реакции (гиперемия и зуд в месте введения).

Взаимодействие

Не описано.



Фемостон® (Femoston)

Solvay Pharmaceuticals (Нидерланды)

Эстрадиол/дидрогестерон
(Estradiol/Dydrogesterone)
Противоклимактерическое действие

Форма выпуска и состав

Табл., п.о.

Фемостон 1-10:

1 табл., п.о., белого цвета, содержит:
активное вещество: эстрадиол 1 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

1 табл., п.о., серого цвета, содержит:
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Фемостон 2-10:

1 табл., п.о., розового цвета, содержит:
активное вещество: эстрадиол 2 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

1 табл., п.о., светло-желтого цвета, содержит:
активные вещества: эстрадиол 2 мг, дидрогестерон 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Фемостон 1/5:

1 табл., п.о., содержит:
активные вещества: эстрадиол 1 мг, дидрогестерон 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Основные эффекты

Средства для низкодозированной и традиционной заместительной гормональной терапии:

- восполняют дефицит эстрогенов в период перименопаузы;
- устраняют различные климактерические симптомы;
- препятствуют гиперплазии эндометрия;
- снижают уровень общего холестерина.

Показания

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при естественной менопаузе или после хирургического вмешательства.
- Профилактика постменопаузального остеопороза и урогенитальных расстройств.
- Фемостон 1-10 и Фемостон 2-10 — препараты циклического режима ЗГТ для применения в перименопаузе.
- Фемостон 1-5 — монофазный низкодозированный препарат ЗГТ для применения в постменопаузе.

Способ применения и дозы

Независимо от формы выпуска Фемостона ежедневно по 1 таблетке в одно и то же время в непрерывном режиме.

При регулярном менструальном цикле принимать Фемостон 1-10 или Фемостон 2-10 в первый день менструации.

При нерегулярном менструальном цикле решение о первом дне приема Фемостона 1-10 или Фемостона 2-10 принимается по индивидуальным показаниям. Обычно лечение следует начинать после 10-14 дней приема гестагенов.

Если в последние 12 месяцев менструации отсутствовали, начало приема Фемостона 1/5 в любой удобный день.

Противопоказания

- Беременность, период лактации.
- Эстрогенозависимые злокачественные новообразования, подозрение на них.
- Вагинальные кровотечения неясного генеза.
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов.
- Острые заболевания печени до нормализации функциональных показателей.
- Гиперчувствительность к компонентам Фемостона.

С осторожностью назначать при:

- доброкачественной опухоли печени;
- холелитиазе;
- мигрени, эпилепсии;
- системной красной волчанке;
- почечной недостаточности;
- отосклерозе.

Побочные эффекты

- В первые месяцы лечения комбинированным Фемостоном может наблюдаться нагрубание молочных желез.
- Редко отмечаются тошнота, головная боль. Эти симптомы носят транзиторный характер.
- При применении Фемостона 1-10 и Фемостона 2-10 возможна менструальноподобная реакция.

Регистрационные удостоверения:

П № 011361/01 от 28.12.2004 Фемостон (табл., п.о.)
П № 014320/01-2002 от 26.08.2002 Фемостон 1/5 (табл., п.о.)

Флуконазол (Fluconazole)

Противогрибковое средство

Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг: *Веро-Флуконазол*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 200 мг; 50 мг: *Дифлазон*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Дифлэозол*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг: *Дифлюкан*
 Пор. для приг. сусп. для пр. внут. 200 мг/5 мл;
 50 мг/5 мл: *Дифлюкан*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Медофлюкон*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг №70: *Микомакс*
 Сироп 5 мг/мл — 100 мл: *Микомакс*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг; 100 мг; 150 мг:
Микосист
 Таб. 150 мг; 50 мг: *Микофлюкан*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг: *Нофунг*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Проконазол*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Флузол*
 Капс. 150 мг: *Флукозид*
 Капс. 150 мг; 50 мг; 100 мг: *Флуконазол*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Флуконоорм*
 Капс. 150 мг: *Флунол*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг: *Флукостан*
 Капс. 150 мг; 50 мг: *Флюкостат*
 Капс. 150 мг; 200 мг; 50 мг: *Форкат*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 50 мг: *Фунзол*
 Капс. 100 мг; 150 мг; 200 мг; 50 мг: *Цискан*

Показания и способы применения

- Генитальный кандидоз, вагинальный кандидоз (острый или рецидивирующий).

Взрослым:

- Генитальный кандидоз, вагинальный кандидоз (острый или рецидивирующий) — однократно внутрь в дозе 150 мг; для снижения частоты рецидивов — 1 раз в месяц в дозе 150 мг в течение 4–12 мес.
- При ХПН начальная ударная доза — 50–400 мг. При КК более 50 мл/мин назначают обычную суточную дозу, 11–50 мл/мин — 50% суточной дозы; лицам, находящимся на гемодиализе — одну дозу после каждого сеанса.

Детям:

- Вагинальный кандидоз: Внутрь: 16–18 лет: в дозе 150 мг однократно.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к другим азолам), одновременный прием терфенадина или астемизола, беременность, кормление грудью.

Относительные: алкоголизм, нарушение функции печени, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушение электролитного баланса, заболевания клапанов сердца, цирроз печени, ХПН, детский возраст (до 6 мес), возникновение сыпи на фоне применения флуконазола у лиц с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными (системными) грибковыми инфекциями, одновременный прием терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, потенциально проаритмогенные состояния у лиц с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, одновременный прием средств, вызывающих аритмии).

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические,

анафилактикоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).

- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, повышение активности аминотрансфераз (гепатотоксическое действие^В), гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипокалиемия с развитием фибрилляций желудочков (особенно при использовании больших доз), периферические отеки.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q–T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, кожная сыпь в области наружных половых органов; аллергические реакции.

Взаимодействие

Алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам — повышение их концентрации в крови, усиление и удлинение их седативного и снотворного действия.

Алфентанил, элетриптан — снижение их клиренса.

Астемизол, нимозид, терфенадин, цизаприд — повышение их концентрации в крови, удлинение интервала Q–T (возможна внезапная смерть, вызванная аритмией); совместное применение противопоказано!

Буспирон — значительное увеличение концентрации буспирона в крови.

Варфарин — усиление антикоагулянтного действия.

Гидрохлоротиазид — снижение элиминации почками, повышение концентрации в крови (на 40%) и токсичности флуконазола.

Гипогликемизирующие средства (препараты сульфонилмочевины, например, глибенкламид) — повышение их концентрации в крови, развитие гипогликемии.

Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал — снижение концентрации флуконазола в крови, терапевтическая неэффективность или обострение инфекции.

Макролидные антибиотики (klarитромицин, эритромицин) — повышение концентрации и токсичности флуконазола, совместное применение нежелательно.

Полиеновые противогрибковые средства (включая амфотерицин В) — снижение активности полиеновых антибиотиков.

Рифампицин — снижение концентрации азолов в крови, неэффективность, обострение инфекции.

Такролимус, циклоспорин — повышение их

Флуоксетин (Fluoxetine)

Антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина

Капс. 20 мг: *Апо-Флуоксетин*

Капс. 20 мг: *Продеп*

Капс. 20 мг: *Прозак*

Капс. 20 мг: Профлузак
 Капс. 20 мг: Флувазел
 Капс. 10 мг; 20 мг: Флюоксетин
 Таб. 10 мг; 20 мг; 40 мг: Флюоксетин Гексал
 Капс. 20 мг: Флюоксетин Ланнагер
 Капс. 20 мг: Флюоксетин-Акри
 Капс. 20 мг: Флюоксетин-Канон

Показания и способы применения

■ Предменструальная дисфория. Депрессия.
Взрослым:

■ Предменструальная дисфория: внутрь. Начальная доза — 20 мг/сут 1 раз, утром; при необходимости еженедельно дозу увеличивают на 20 мг/сут. Максимальная суточная доза — 80 мг в 2–3 приема.

Детям:

■ Депрессия (детям 12–18 лет): 10 мг/сут, с постепенным увеличением дозы в течение трех недель, максимальная доза 20 мг/сут.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, одновременный прием ингибиторов МАО (и в течение 14 дней после их отмены), тиоридазина (и в течение 5 нед после отмены флуоксетина), пимозид, беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет.

Относительные: сахарный диабет, эпилепсия (в том числе в анамнезе), суицидальная настроенность.

Побочные эффекты

Часто: акатизия (неусидчивость, беспокойство); нарушение половой функции, включая нарушенную эякуляцию, аноргазмию, генитальную анестезию, снижение либидо и импотенцию; кожный зуд, покраснение кожи, крапивница; тошнота, потливость, бессонница (>10%).

Менее часто: озноб, лихорадка; мышечная и суставная боль.

Редко: васкулиты; увеличение молочных желез или боль в них; галакторея; нарушение дыхания; гипогликемия; гипонатриемия; мания; нарушения движения; тахикардия; судороги; серотониновый синдром.

Взаимодействие

Астемизол: флюоксетин ингибирует метаболизм астемизола, повышение его концентрации и риска развития желудочковых аритмий (torsades de pointes) с возможным смертельным исходом.

Бензодиазепины: (метаболизирующиеся в системе цитохрома P450, алпразолам, диазепам) — повышение их времени полужизни и токсичности.

Ингибиторы МАО: спутанность сознания, возбуждение, расстройства ЖКТ, гипертермия, судороги, гипертонический криз, серотониновый синдром, смерть. Совместное применение противопоказано. Между курсами лечения этими препаратами — 14-дневный интервал.

Непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды и другие препараты, обладающие высокой способностью связываться с белками плазмы, — повышение их свободной фракции, риск развития специфических побочных эффектов.

Суматриптан и другие серотонинергические препараты — опасность развития редкого, но потенциально летального серотонинового синдрома (профузное потоотделение, понос, лихорадка, возбуждение ЦНС, гиперрефлексия, нарушения сознания, миоклонус, тремор).

Субстраты CYP2D6 (рисперидон, винбластин, флекаинид, метопролол) CYP3A4 (нифедипин), 2C9 (диклофенак), 2C19 (омепразол) — требуется уменьшение их доз.

Трициклические антидепрессанты: увеличение их концентраций в 2–10 раз по сравнению с обычными, и в течение трех недель после прекращения приема флуоксетина, развитие судорог, возможен смертельный исход.

Фенитоин: повышение его концентрации и риска токсичности.

Флюкостат®

(Flucostat)

ОАО «Фармстандарт – Лексредства»

Флуконазол

Противогрибковое средство

Форма выпуска

Капсулы 150 мг №1, 50 мг №7

Фармакологические свойства

Системный антимикотик из группы триазолов, мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов. Обладает широким спектром противогрибкового действия.

После приема внутрь хорошо всасывается, биодоступность — 90%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию. Период полувыведения составляет около 30 ч. Хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Выводится почками; примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Показания к применению:

- **генитальный кандидоз:** лечение острого и хронического рецидивирующего вагинального кандидоза, профилактическое применение для уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- **кандидоз слизистых оболочек:** желудочно-кишечного тракта, в том числе атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия;
- **микозы кожи и ее производных;**
- **изолированный и генерализованный кандидоз у пациентов с иммуносупрессией, онкологических больных, пациентов со СПИД и трансплантацией органов.**
- **глубокие эндемические микозы.**

Противопоказания

Одновременный прием терфенадина, астемизола, других препаратов, удлиняющих интервал Q-T; повышенная чувствительность к препарату или близким по структуре азольным соединениям; детский возраст (до 3-х лет).

С осторожностью

Печеночная и/или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, алкоголизм, проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного

баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмию).

Беременность и лактация

Применение препарата у беременных нецелесообразно, за исключением тяжелых или угрожающих жизни форм грибковых инфекций, если предполагаемый эффект превышает возможный риск для плода.

Флуконазол находится в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Вагинальный кандидоз: 150 мг однократно внутрь. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза 150 мг 1 раз в мес. Длительность терапии определяет индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение.

Баланит, вызванный *Candida*, назначают 150 мг флуконазола однократно внутрь.

При всех остальных нозологиях дозировка варьирует от 50 до 100 мг в сутки в зависимости от выраженности клинических проявлений. При тяжелом, а также генерализованной форме дозировка может быть от 200–400 мг в сутки.

Побочное действие

Тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, головная боль, редко кожная сыпь. Могут иметь место лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов, более тяжелые нарушения печеночной функции.

Лекарственное взаимодействие

Может отмечаться с терфенадином, цизапридом, астемизолом, варфарином, оральными гипогликемическими средствами — производными сульфонилмочевины, фенитоином, рифампицином, циклоспорином, теофилином, рифабутином, такролимусом, а также рядом других препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P-450.

Профилактика развития дефектов нервной трубки у плода — по 4 мг/сут в первые 12 нед (при дефектах нервной трубки во время других беременностей у женщины); в дозе 400 мкг — первичная профилактика.

Дефицит фолиевой кислоты.

Взрослым:

Профилактика развития дефектов нервной трубки у плода — по 4 мг/сут в первые 12 нед (при дефектах нервной трубки во время других беременностей у женщины); в дозе 400 мкг — первичная профилактика.

Для профилактики (исходя из суточной потребности) взрослым назначают в дозе 150–200 мкг/сут; детям в возрасте до 3 лет — по 25–50 мкг/сут, в возрасте 4–6 лет — по 75 мкг/сут, в возрасте 7–10 лет — по 100 мкг/сут; беременным — по 400 мкг/сут, кормящим — по 300 мкг/сут.

Детям:

Дефицит фолиевой кислоты: внутрь. Новорожденные (дополнение): по 50 мкг/сут или 500 мкг в неделю. 1 мес–12 лет (профилактика дефицита фолиевой кислоты, диализ): по 250 мкг/кг в сутки (максимальная доза — 10 мг). 12–18 лет: по 5–10 мг/сут.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность.

Относительные: пернициозная и другие мегалобластные анемии, сопровождающиеся дефицитом цианокобаламина.

Побочные эффекты

Бронхоспазм, аллергические реакции, эритема, сыпь, зуд, лихорадка, общая слабость.

Метеоризм, анорексия, замкнутость, депрессия, затруднение концентрации внимания, тревога, раздражительность, тошнота, неприятный привкус (при приеме в дозе, превышающей 15 мг/сут).

Взаимодействие

Анальгетики, антиконвульсанты (гидантоин¹³, карбамазепин, фенобарбитал, примидон), эстрогены, оральные контрацептивы — увеличение дозы фолиевой кислоты, уменьшение эффекта гидантоиновых антиконвульсантов (увеличить дозу гидантоина¹⁴).

Антациды, содержащие алюминий, магний, — снижение всасывания фолиевой кислоты (прием за 2 ч до или после фолиевой кислоты).

Колестирамин — нарушение всасывания фолиевой кислоты (прием за 2 ч до или через 4–6 ч после колестирамина).

Метотрексат, пириметамин, триамтерен, триметоприм — ингибирование фолатредуктазы (вместо фолиевой кислоты должен быть назначен лейковорин кальция).

Сульфаниламиды (включая сульфосалазин) — ингибирование всасывания фолатов (увеличение дозы фолиевой кислоты).

Цинксодержащие препараты — уменьшение всасывания цинка.

Фуросемид (Furosemide)

«Петлевой» диуретик

Таб. 40: Лазикс

Фолиевая кислота (Folic acid)

Витамин

Таб. п.п.о. 0,4 мг: Фолиевая кислота

Таб. 0,4: Мамифол

Таб. 5 мг: Фолацин

Таб. 1 мг: Фолиевая кислота

Показания и способы применения

Гипо- и авитаминоз фолиевой кислоты, в том числе при тропической и нетропической спру, неполноценном питании, беременности, в младенческом и детском возрасте, у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты.

Рутинный прием при беременности улучшает показатели гемоглобина и фолиевой кислоты (21 исследование, более 10 000 участников); обычный режим комбинированного приема с железом положительно влияет на концентрацию сывороточного железа, ферритина и количество эритроцитов (восемь исследований, 5449 участников).

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. [для детей] 5 мг/г — 2 г; 5 мг/г — 40 г: *Фуросемид*

Таб. 40 мг: *Фуросемид*

Р-р для в/в и в/м введ. 10 мг/мл — 2 мл: *Лазикс*

Р-р для в/в и в/м введ. 10 мг/мл — 2 мл: *Фуросемид-Виал*

Р-р для в/в и в/м введ. 10 мг/мл — 2 мл: *Фуросемид-Дарница*

Показания и способы применения

- Гипертонический криз (самостоятельно или в сочетании с другими гипотензивными средствами).
 - Артериальная гипертензия (злокачественного течения).
 - Эклампсия.
 - Отечный синдром, АГ.
- Взрослым:**
- Артериальная гипертензия (злокачественного течения): по 20–40 мг/сут. При добавлении фуросемида к уже назначенным гипотензивным средствам их доза должна быть уменьшена в 2 раза.
 - В/в (редко внутримышечное) введение целесообразно применять в тех случаях, когда нет возможности принимать препарат внутрь — в urgentных ситуациях — либо при резко выраженном отеком синдроме.
 - Внутрь принимают утром, с пищей или молоком. Начальная средняя разовая доза — 20–80 мг; при отсутствии диуретического ответа дозу увеличивают на 20–40 мг через каждые 6–8 ч до получения повышения диуреза. Разовая доза может быть увеличена до 600 мг и более (при снижении СКФ и гипопроteinемии).

Детям:

- Отечный синдром, АГ: новорожденные: внутрь — 0,5–2 мг/кг каждые 12–24 ч (при сроке вынашивания менее 31 нед — каждые 24 ч); струйное внутривенное вливание — 0,5–1 мг/кг каждые 12–24 ч (при сроке вынашивания менее 31 нед — каждые 24 ч). 1 мес–12 лет: внутрь — 0,5–2 мг/кг 2–3 р/сут; при отсутствии ответа дозу повышают; струйное внутривенное вливание — 0,5–1 мг/кг (максимально 4 мг/кг), повторяют каждые 8 ч по мере необходимости; капельное внутривенное вливание — 0,1–2 мг/кг×ч (после кардиохирургического вмешательства — по 0,1 мг/кг×ч, удваивая дозу каждые 2 ч, до достижения мочеиспускания в объеме 1 мл/кг×ч). 12–18 лет: внутрь — 20–40 мг/сут; при отсутствии эффекта повышают дозу до 80 мг и более; струйное внутривенное вливание — 20–40 мг/сут каждые 8 ч, при отсутствии эффекта дозу повышают; капельное внутривенное вливание — 0,1–2 мг/кг×ч (после кардиохирургического вмешательства — по 0,1 мг/кг×ч, удваивая дозу каждые 2 ч, до достижения мочеиспускания в объеме 1 мл/кг×ч).

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, ОПН с анурией (СКФ менее 3–5 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, печеночная кома и прекома, стеноз мочеиспускательного канала, обструкция мочевыводящих путей камнем, острый гломерулонефрит.

Прекоматозные состояния, гипергликемическая кома; гиперурикемия, подагра; декомпенсированный митральный или аортальный стеноз,

ГОКМП, повышение ЦВД (выше 10 мм рт.ст.), артериальная гипотензия.

ОИМ, панкреатит, нарушения водно-электролитного обмена (гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипомагнемия), интоксикация сердечными гликозидами.

Относительные: гиперплазия предстательной железы, СКВ, гипопроteinемия (риск проявления ототоксического действия), сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе), стенозирующий атеросклероз мозговых артерий; беременность (особенно первая половина; возможно применение по жизненным показаниям), кормление грудью.

Побочные эффекты

Аллергические реакции, гематурия; гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия — 1,6% в комбинации с амилоридом[®]; желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит, нарушение функций печени, диарея, боль в области желудка.

Ксантопия (видение предметов окрашенными в желтый цвет), нечеткость зрения, фотосенсибилизация, подагра, нарушение потенции, ортостатическая гипотензия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Боли в грудной клетке, ототоксическое действие, спутанность сознания, головная боль, нервность, анорексия.

Взаимодействие

Антиаритмические средства — повышенный риск аритмий вследствие гипокалиемии.

Антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина и индандиола), прямого действия (гепарин и др.), тромболитики (стрептокиназа и др.) — снижение эффективности вследствие гиповолемии и относительного увеличения концентрации факторов свертывания; кроме того, улучшение гемодинамики в печени приводит к увеличению синтеза факторов свертывания; требуется коррекция дозы антикоагулянтов.

Амфотерицин В — усиление ото- и нефротоксичности. Избегать совместного или последовательного введения.

Гипотензивные средства, алкоголь — потенцирование гипотензивного эффекта.

Сердечные гликозиды — увеличение токсического действия гликозидов.

Ингибиторы АПФ — увеличение риска резкой гипотензии. Назначать ингибиторы АПФ, начиная с минимальных доз, либо увеличить потребление соли за несколько дней до назначения ингибитора АПФ (для каптоприла — за 7 дн).

Нефро- и ототоксические средства — усиление нефро- и ототоксичности.

НПВС — уменьшение диуретического и гипотензивного эффектов фуросемида.

Пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины), инсулин — увеличение концентрации глюкозы; требуется коррекция дозы пероральных гипогликемических средств.

Симпатомиметики — взаимное ослабление гемодинамических эффектов.

Соли лития — усиление токсического действия лития.

Средства, вызывающие гипокалиемию, в том числе миорелаксанты антидеполяризующего действия — повышенный риск или усугубление гипокалиемии.

X

Хинаголид (Quinagolide)

Агонист дофаминовых D-рецепторов

Таб. 0,15 мг; 75 мг: *Норпролак*

Таб. наб.: *Норпролак*

Показания и способы применения

- Гиперпролактинемия (в том числе идиопатическая или при микро- или макроаденоме гипофиза с галактореей, олигоменореей, аменореей, бесплодием, снижением либидо).

Взрослым:

- внутри по 25 мкг 1 р/сут (перед сном) с небольшим количеством пищи в течение трех дней. Повышение дозы — через каждые три дня на 25 мкг. С седьмого дня суточная доза — 75 мкг. Средняя суточная доза — 75–150 мкг, при необходимости — до 300 мкг (повышают на 75–150 мкг с интервалами не менее 4 нед).

Детям:

- эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная и (или) почечная недостаточность, беременность, кормление грудью.

Относительные: психические заболевания.

Побочные эффекты

- Головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, острый психоз (в том числе галлюцинации), проходящий после отмены препарата, дискинетические расстройства.
- Тошнота, рвота, уменьшение аппетита, боль в животе, запоры или диарея.
- Снижение артериального давления, ортостатический коллапс.
- Гиперемия кожи лица, заложенность носа.

Взаимодействие

Алкоголь — дисульфирамподобные реакции: боль в грудной клетке, судороги, покраснение лица, потоотделение, тошнота, рвота, сердцебиение, слабость.

Кларитромицин, эритромицин, олеандомицин — увеличение концентрации хинаголида.

Галоперидол, рисперидон и другие нейролептики — уменьшение эффективности хинаголида.

Гипотензивные препараты — усиление гипотензии.

Леводопа — усиление эффекта; следует уменьшить дозу леводопы.

Ритонавир — увеличение концентрации бромкриптина в три раза; следует уменьшить дозу последнего на 50%.

Фенилпропаноламин и другие симпатомиметики — риск возникновения гипертензии и инсульта.

Хлоргексидин (Chlorhexidine)

Антисептики

Р-р для мест. прим. 0,15% — 100 мл: *Амидент*

Гель для мест. и наруж. прим. 0,5% — 15; 20; 30 г: *Гексикон*

Р-р для наруж. прим. 0,05% — 10; 50; 70; 100; 150; 200; 250; 500 мл: *Гексикон*

Р-р для наруж. прим. 0,05% — 25; 50; 70; 100; 140 мл: *Хлоргексидин*

Р-р для наруж. прим. 0,05% — 25; 50; 70; 100; 200 мл: *Хлоргексидина биглюконат*

Конц. для приг. р-ра для мест. и наруж. прим. 200 мг/мл — 1; 2; 3; 5; 10 л: *Хлоргексидин*

Конц. для приг. р-ра для мест. и наруж. прим. 200 мг/мл — 500 мл: *Хлоргексидин биглюконат*

Конц. для приг. р-ра для мест. и наруж. прим. 200 мг/мл — 1; 3; 5 л: *Хлоргексидина биглюконат*

Р-р для мест. и наруж. прим. 0,05% — 1; 5 л; 70; 100 мл: *Хлоргексидина биглюконат*

Р-р для мест. и наруж. прим. 0,05% — 3; 5 л; 25; 50; 70; 100; 200 мл: *Хлоргексидин*

Р-р для мест. и наруж. прим. 0,2% — 1; 3; 5 л: *Хлоргексидин*

Р-р для мест. и наруж. прим. 1% — 1; 3; 5 л; 25; 50; 70; 100; 200; 500 мл: *Хлоргексидин*

Р-р для наруж. прим. [спиртовой] 0,5% — 1; 3; 5; 10; 100 л: *Хлоргексидин*

Спрей для наруж. прим. 0,5% — 70; 100 мл: *Хлоргексидин*

Супп. вагин. 16 мг: *Гексикон*

Супп. вагин. 8 мг: *Гексикон Д*

Показания и способы применения

- Профилактика ИППП (хламидиоз, уреоплазмоз, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес).
- Комплексное лечение уретритов и уретропростатитов.
- Бактериальные и грибковые заболевания в акушерстве и гинекологии.
- Неонатология: профилактика пупочного сепсиса: содержание пупочного канатика в чистоте (обычные гигиенические процедуры без использования антибиотиков и антисептиков).
- Обработка операционного поля перед операцией и после операции, рук хирурга, дезинфекция кожи, обработка послеоперационных и ожоговых ран.

Взрослым:

- профилактика ИППП — применение не позднее 2 ч после полового акта). 0,05% и 0,2% раствор, содержимое флакона с помощью насадки ввести в мочеиспускательный канал мужчинам (2–3 мл), женщинам (1–2 мл) и во влагалище

(5–10 мл) на 2–3 мин. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. Применять не позднее 2 ч после полового акта. После процедуры не мочиться в течение 2 ч;

- комплексное лечение уретритов и уретропростатитов — впрыскивание в уретру 2–3 мл 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата 1–2 р/сут, курс — 10 сут, процедуры через день;
- бактериальные и грибковые заболевания — интравагинально, 1 суппозиторий 3–4 р/сут в течение 7–20 сут, в зависимости от характера заболевания; беременным — 0,2% раствор, спринцевание;
- обработка операционного поля перед операцией и после операции, рук хирурга, дезинфекция кожи — 1% раствор; обработка кожи перед взятием анализа крови на гемокультуру — 0,5% спиртовой раствор; обработка послеоперационных и ожоговых ран — 1% раствор. 5–10 мл наносить на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1–3 мин 2–3 р/сут (на тампоне или путем орошения).

Детям:

- профилактика пупочного сепсиса: содержание пупочного канатика в чистоте (обычные гигиенические процедуры без использования антибиотиков и антисептиков) — 0,05% или 1% ежедневно;
- ссадины, царапины, мелкие порезы кожи — в виде пластыря.

Беременность: с осторожностью.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, дерматиты, аллергические реакции.

Относительные: детский возраст, кормление грудью.

Побочные эффекты

Иногда: при длительном применении — изменение вкуса (становится менее заметным при продолжении лечения; не отмечались случаи стойкого нарушения вкуса), увеличение зубного камня; окрашивание полости рта, зубов, пломб и ортопедических конструкций (становится заметным через 1 нед использования); паротит, десквамация кожи у детей, раздражение языка.

Редко: отечность лица, заложенность носа.

Взаимодействие

Альгинаты, траганты, каолин, нерастворимые соли кальция, магния, цинка, очень жесткая вода — снижение активности.

Бораты, бикарбонаты, карбонаты, хлориды, цитраты, нитраты, фосфаты и сульфаты — выпадение осадка в сочетании с хлоргексидином в концентрации 0,05%, в разведении 0,01% и в более разведенных растворах осадка не выпадает.

Калий йодид с хлоргексидином ацетатом — инактивация.

Кора пробкового дерева — инактивация.

Препараты, содержащие мыла, анионы, поверхностно-активные вещества — инактивация.

Ц

**Цетрореликс
(Cetrorelix)**

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

Лиоф. для приг. р-ра для п/к введ. 0,25 мг, 0,25 мг, 3 мг; *Цетротид***Показания и способы применения**

- Предотвращение преждевременной овуляции в период лечения, направленного на контролируемую овариальную стимуляцию с последующим захватом яйцеклетки, и проведение вспомогательных репродуктивных мероприятий.

Взрослым:

- Предотвращение преждевременной овуляции в период лечения, направленного на контролируемую овариальную стимуляцию с последующим захватом яйцеклетки, и проведение вспомогательных репродуктивных мероприятий. Подкожно, в нижнюю часть брюшной стенки, в область вокруг пупка (во избежание появления местного раздражения при повторном ежедневном введении выбирать различные участки этой области) по 0,25 мг или 3 мг. По 0,25 мг 1 р/сут через 24 ч утром или вечером (если пропущено время очередного введения, инъекцию сделать в любое др. время суток). Лечение начать на 5–6 день (при введении утром) или на 5 день (при введении вечером) овариальной стимуляции ХГЧ (выделенным из мочи или рекомбинантным) и продолжать в течение всего периода лечения ХГЧ, включая день наступления овуляции при введении утром и вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГЧ (при введении вечером). Дозу 3 мг ввести на 7 день стимуляции яичников, действие продолжается в течение 4 дней. Если на 5 день рост фолликулов не позволяет начать индукцию овуляции, дополнительно ввести 0,25 мг 1 р/сут (через 96 ч после введения 3 мг, включая день введения овуляторной дозы ХГЧ). Начало действия через 1–2 ч. Длительность действия — 4 сут (однократное применение). Регулярное введение каждые 24 ч — полная блокада овуляции.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания:

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, постменопаузный период; почечная и/или печеночная недостаточность.

Относительные: СГЯ.

Побочные эффекты

Аллергические реакции; тошнота, головная боль, зуд; гиперемия и припухлость в месте введения; синдром овариальной гиперстимуляции: ощущение напряжения в животе, рвота, диарея, затруднение дыхания (при стимуляции яичников гонадотропинами).

Взаимодействие

Не описаны.

**Цефазолин
(Cefazolin)**

Антибиотик-цефалоспорины I поколения

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; *Интразолин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Лизолин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Нацеф*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; *Орнизолин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Тотацеф*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Цезолин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг; *Цефазолин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Цефазолин Сандоз*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; *Цефазолин Эльфа*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Цефазолина натриевая соль*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Цефазолин-АКОС*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; *Цефазолин-Ферейн*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг; *Цефамезин*

Показания и способы применения

- Профилактика хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции органов малого таза, в том числе гонорея.
- Перитонит.
- Нарушение функции почек.
- Антибиотикопрофилактика в хирургии.
- Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.

Взрослым:

- Профилактика хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде — в/в,

1 г за 0,5–1 ч до операции, 0,5–1 г — во время операции и каждые 8 ч в течение суток.

- В/в 1 или 2 г однократно. При кесаревом сечении: после перевязки пуповины или в/в 1 г до или после операции затем 2 раза: 2–6 ч, 8–12 ч или в/в 0,5 г — за 30 мин до операции, через 2 ч и 1 г через 8 ч или в/в 2 г после операции, затем через 4 и 8 ч;
- При операции по поводу рака молочной железы: по 25 мг/кг до операции;
- При лапаротомии в гинекологии по 2 г за 30 мин до операции.
- Инфекции мочевыводящих путей: у беременных: 1–2 г каждые 8 ч, в/в до нормализации температуры — 48 ч 1 г каждые 6 ч, 5–14 дней; 1 г каждые 12 ч; осложненные: в/м 1 г каждые 8 ч.
- Инфекции органов малого таза, в том числе гонорея. См. инфекции мочевыводящих путей; перфоративный аппендицит: интраперитонеально каждые 6 ч, 2 сут, затем в/в 72 ч.
- Перитонит. В сочетании с нетилимцином.
- При нарушении функции почек: при КК 54–35 мл/мин или концентрации креатинина в плазме 3–1,6 мг% вводить полную дозу, интервалы между инъекциями — 8 ч; при КК 34–11 мл/мин или его концентрации 4,5–3,1 мг% — 1/2 дозы с интервалами 12 ч; при КК <10 мл/мин или его концентрации >4,6 мг% — 1/2 обычной дозы каждые 18–24 ч. Все рекомендуемые дозы вводить после начальной ударной дозы 0,5 г.

Детям:

- Антибиотикопрофилактика в хирургии: в/в капельно. 10–18 лет: 1 г за 30 минут до начала операции, 500 мг–1 г во время операции и 500 мг–1 г каждые 6–8 ч после операции до 24 ч.
- Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: в/в капельно. Новорожденные: 20 мг/кг каждые 8–12 ч. 1 мес–18 лет: 6,25–25 мг/кг каждые 6 ч или 8,3–33,3 мг/кг каждые 8 ч.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к другим β-лактамам антибиотикам), грудной возраст (до 1 мес).

Относительные: почечная недостаточность, заболевания кишечника (в том числе колит в анамнезе), беременность, кормление грудью, детский возраст до 1 года, порфирия.

Побочные эффекты

- Псевдомембранозный колит (сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка) — рог *Clostridium difficile* в 14,3%.
- Реакции гиперчувствительности: гипертермия, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, бронхоспазм, эозинофилия, ангионевротический отек, артралгия, анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия (иктеричность склер и кожи).
- Нарушение функции почек.
- Судорожные припадки (обычно у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или высоких дозах препарата).
- Тромбофлебит (в месте инъекции), реакции со стороны ЖКТ, головная боль, кандидоз полости рта; кандидоз влагалища.

- Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит, редко — холестатическая желтуха, гепатит.
- Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.
- При длительном лечении — дисбактериоз, суперинфекция, вызываемая устойчивыми к антибиотикам штаммами, кандидомикоз (в том числе кандидозный стоматит).
- Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, увеличение ПВ.
- Местные реакции: при в/м введении — болезненность (в месте введения).

Взаимодействие

Аминогликозиды — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсического действия, используется, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Цефепим (Cefepime)

Антибиотик-цефалоспорин IV поколения

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Максипим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Максифеф*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 2 г; 1 г; 500 мг: *Мовизар*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Цефепим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефепим-Альпа*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефепим-Виал*

Показания и способы применения

- Инфекции мочеполовых путей.
 - Перитонит.
 - Профилактика послеоперационной инфекции.
 - Инфекции мочевыводящих путей средней степени тяжести или легкого течения.
 - Пиелонефрит
 - Пиелит, уретрит, цистит.
 - Гонорея. Инфекции женской репродуктивной системы.
 - Менингит.
- Взрослым:**
- Инфекции мочеполовых путей: в/в 0,5 г каждые 12 чВ; тяжелые: в/в 2 г каждые 12 ч.

- Пиелонефрит: в/в 0,5 г каждые 12 ч.
- Гонорея. Инфекции женской репродуктивной системы: 2 г каждые 12.
- Перитонит. Интраперитонеально 1 г/сут; в/в, 2 г каждые 12 ч, в сочетании с метронидазолом.
- Сепсис: в/в, 2 г каждые 12 ч, в качестве начального лечения; грамотрицательная бактериемия.
- При операциях на толстой кишке: в/в, 2 г однократно, в сочетании с 1,5 г метронидазола.

Детям:

- Инфекции мочевыводящих путей средней степени тяжести или легкого течения: в/в или внутримышечно. Детям массой тела свыше 40 кг или 16–18 лет: 500 мг–1 г каждые 12 ч 7–10 дней.
- Внутримышечный путь введения показан только для неосложненных или осложненных инфекций мочевыводящих путей средней степени тяжести или легкого течения, вызванных *Escherichia coli*.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к др. цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам, L-аргинуину).

Относительные: беременность, кормление грудью, детский возраст (до 12 лет эффективность и безопасность не установлены); заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе): язвенный колит, региональный энтерит или антибиотикоассоциированный колит, тяжелая ХПН.

Побочные эффекты

- Глухота.
- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (1,3–2,7%), анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная, одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж») или псевдолиитиаз — боль в животе, анорексия, тошнота и рвота (5%).
- Псевдомембранозный колит — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка.
- Судорожные припадки (при менингите) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.
- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уролитиаз (редко).
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.
- Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения.
- Лабораторные показатели: повышение активности печеночных ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.
- Кандидоз ротовой полости; кандидоз влагалища.

Взаимодействие

Диуретики, аминогликозиды, полимиксины — потенцирование нефротоксического эффекта цефепима.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения, как результат вызываемой цефалоспорином гипопротромбинемии.

Метронидазол (раствор), гепарин — фармацевтическая несовместимость.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсического действия, используется, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.

Цефиксим (Cefixime)

Антибиотик-цефалоспорин III поколения

Гран. для приг. сусп. для пр. внут. 100 мг/5 мл:
Супракс

Капс. 200 мг; 400 мг: *Супракс*

Показания и способы применения

- Инфекции мочевыводящих путей.
- Эндометрит.
- Неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки.
- Фебрильная невралгия.

Взрослым:

Инфекции мочевыводящих путей.

- Острый пиелонефрит у детей 3 месяца — 16 лет: внутрь, 16 мг/кг в сутки — 1 день, затем по 4 мг/кг 2 р/сут — 12–13 дней, иногда лечение начинают с 3–4 дневного в/в применения цефтриаксона с последующим переходом на пероральное применение цефиксима — общая длительность антибактериальной терапии не определена; пероральная терапия цефиксимом сравнима по эффективности со ступенчатой терапией — в/в цефтриаксон и/или нетилмицин 3–4 и более дней, последующее применение цефиксима.
- Неосложненный пиелонефрит у женщин: после однократного внутривенного применения цефтриаксона, курс — 10 дней.
- Неосложненный пиелонефрит: 400 мг каждые 24 ч, 12 дней; осложненные: 200 мг 2 р/сут.
- Цистит: 400 мг однократно.
- Неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки: 400 мг однократно (рекомендован ВОЗ).
- У беременных: 400 мг однократно, сравнимо по эффективности с другими антибактериальными режимами, для окончательного вывода недостаточно данных; 400 мг однократно.
- Внутрь: средняя суточная доза для лиц старше 12 лет с массой тела более 50 кг — 400 мг/сут в 1–2 приема. При массе тела менее 50 кг — 3–9 мг/кг, при необходимости — 12 мг/кг. Средняя продолжительность лечения — 7–10 дней.
- При нарушении функции почек: КК 21–60 мл/мин или у лиц, находящихся на гемодиализе — суточную дозу уменьшить на 25%; КК 20 мл/мин и менее или у лиц, находящихся

на перитонеальном диализе — суточную дозу уменьшить в 2 раза.

- Способ приготовления суспензии: встряхнуть порошок, добавить 40 мл охлажденной кипяченой воды и взболтать до образования однородной суспензии, дать суспензии отстояться в течение 5 мин для полного растворения порошка. Перед применением хорошо взбалтывать.

Детям:

Противопоказан детям до 6 месяцев.

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами: внутрь 6 мес–10 лет: по 8 мг/кг в сутки в 1–2 приема (максимум 400 мг/сут). Или 6–12 мес: 75 мг/сут. 1–5 лет: по 100 мг/сут. 5–10 лет: по 200 мг/сут. 10–18 лет: 200–400 мг/сут в 1–2 приема.

- Прорезия: внутрь (12–18 лет): 400 мг однократно.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к др. цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам, пеницилламину), детский возраст (до 6 мес).

Относительные: гипербилирубинемия у новорожденных, недоношенные дети, почечная и/или печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных средств, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Глухота (при менингите — 0–29%).
- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (3,2–15%), анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная (иктеричность склер и кожи), одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ (8,6–18%); на 8,4% чаще, чем при приеме амоксициллина или ампициллина — диарея (15–27%), тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж» — 7,8%) или псевдолигитаз (10,2%)^В — боль в животе, анорексия, тошнота или рвота (1,6–3,2%), острый панкреатит, изменение характера стула (12%).
- Диспепсия: изжога, отрыжка, чувство переполнения в животе, боль в животе (1,9%), метеоризм.
- Псевдомембранозный колит (выявление *Clostridium difficile* в стуле пациента после лечения — в 83%) — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка. Может проявляться через несколько недель после лечения.
- Судорожные припадки (при менингите) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.
- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уролитиаз (редко). Токсическая нефропатия: помутнение мочи, гематурия, резкое уменьшение диуреза.
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.

- Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, панцитопения, суперинфекция: боль в горле, лихорадка, боль в груди, кашель, болезненное частое мочеиспускание, эрозии слизистой губ и ротовой полости, увеличение небных миндалин, слабость, утомляемость, кровоточивость, кровоизлияния, мелена, стул с примесью крови.

- Эозинофилия.

- Нарушение функции печени, холестаз: боль в животе, озноб, обесцвечивание стула, потемнение мочи, диарея, головокружение, лихорадка, головная боль, зуд кожи, потеря аппетита, тошнота, сыпь, неприятный запах изо рта, утомляемость, кровавая рвота, желтуха, повышение уровня печеночных трансаминаз в крови (умеренное: 2,8–6,5%).

- Кандидоз ротовой полости, кандидоз влагалища.

Взаимодействие

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефиксима.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения, как результат вызываемой цефалоспорином гипопротромбинемии.

Препараты, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсического действия, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.

Цефоперазон (Cefoperazone)

Антибиотик-цефалоспорин III поколения

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г:

Дардум

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г:

Медоцеф

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г:

Мовопериз

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г:

Операз

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г:

Цефобид

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г;

500 мг: *Цефоперабол*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г;

500 мг: *Цефоперазон*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г;

500 мг: *Цефоперу*

Показания и способы применения

- Абдоминальные инфекции.
- Инфекции мочевыводящих путей пиелонефрит, цистит.
- Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза.
- Эндометрит.

- Гонорея — неосложненный гонококковый уретрит.
- Другие инфекции половых путей.
- Сепсис, менингит.
- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями.

Взрослым:

- Гонорея — неосложненный гонококковый уретрит — однократно, в/м, 500 мг. (Гонококковый уретрит: в/м 0,5 г однократно).
- Профилактика инфекционных послеоперационных осложнений — внутривенно, по 1–2 г за 30–60 мин до начала операции, с повтором каждые 12 ч в большинстве случаев в течение 24 ч; при операциях с повышенным риском инфицирования в колоректальной области или если возникшее инфицирование может нанести особенно большой вред операции на открытом сердце, протезирование суставов — до 72 ч после завершения операции.
- При гинекологических операциях (1 г однократно; при кесаревом сечении: в/в, 1 г каждые 12 ч — 3 раза).
- В/в, в/м по 0,5–1 г (до 2 г) с интервалом в 12 ч, при тяжелых инфекциях — до 12 г/сутки. Курс лечения — 7–10 дней.
- При нарушении функции почек и печени: не более 2 г/сут, при СКФ до 18 мл/мин или концентрации креатинина более 3,5 мг/дл — до 4 г/сут. При изолированной печеночной недостаточности дозу не снижать, если пациент не получает максимальной дозы.

Детям:

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями: в/в инфузия. По 50–200 мг/кг в сутки в 2 приема, дозу увеличить до 300 мг/кг у детей раннего возраста и при тяжелых инфекциях (в том числе менингите).

Противопоказания

Абсолютные: Гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Относительные: Почечно-печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью, колит в анамнезе.

Побочные эффекты

- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (1,1%^B), анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная (иктерическая склер и кожи), одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея (3,8–9%^B), тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж») или псевдоэпидемия — боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, острый панкреатит.
- Псевдомембранозный колит (рост *Clostridium difficile* в 43,7%^B) — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка.
- Судорожные припадки (при сочетании с пиперациллином — в 2,2%^B) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.

- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уролитиаз (редко).
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.
- Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения; гипопротромбинемия (13%^B): частые кровотечения, кровоизлияния (7,7%^B).
- Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.
- Кандидоз ротовой полости; кандидоз влагалища.

Взаимодействие

Алкоголь — подавление ацетальдегиддегидрогеназы цефоперазоном (накопление ацетальдегида): дисульфирамоподобная реакция, не употреблять алкоголь при приеме цефоперазона!

Аминогликозиды, дилтиазем, доксорубин, пентамидин, перфеназин, петидин, прометазин, ремифентанил — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Антикоагулянты (производные кумарина или индандиона), гепарин, тромболитические средства — повышение риска кровотечений (гипопротромбинемия), особенно у тяжелых больных, при пониженном питании, заболеваниях печени. Назначить препараты витамина К при приеме цефоперазона.

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефоперазона.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения, как результат вызываемой цефалоспоринами гипопротромбинемии.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Цефотаксим (Cefotaxime)

Антибиотик-цефалоспорин III поколения

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *ИнтраТаксим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Кефотекс*

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г; 500 мг: *Клафобрин*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Клафоран*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Лифоран*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Оритаксим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Талцеф*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Тарцефоксим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Цефабол*

Пор. для приг. р-ра для инф. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Цефантрал*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: *Цефосин*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Цефотаксим*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефотаксим ДС*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г: *Цефотаксим Лек*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Цефотаксим Сандоз*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефотаксим Эльфа*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: *Цефотаксима натрия соль*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефотаксим-Виал*
 Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефотаксим-Промед*

Показания и способы применения

- Заболевания мочевыводящих путей.
- Абдоминальные инфекции.
- Заболевания органов малого таза (неосложненная острая гонорея, гинекологические и родовые инфекции, послеродовый эндометрит, гонорея).
- Сепсис.
- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями.
- Пиелонефрит

Взрослым:

- Мочевыводящих путей — взрослым: 1 г каждые 8–12 ч; с тяжелым течением: в/в 2 г, 2 р/сут, 2 дня, затем перорально — норфлоксацин; 1 г каждые 8 ч, 7 дней; пиелонефрит: 1 г, в/в 2 р/сут, 2 дня, затем перорально цефадроксил, 10 дней.
- Неосложненный цистит: 0,5 г однократно, осложненный — 0,5 г 2 р/сут, 5–10 дней.
- Абдоминальные инфекции: в/в 2 г каждые 8 ч, профилактика инфекций при желудочно-кишечном кровотечении у больных с циррозом печени: в/в, 1 г однократно до эндоскопической склеротерапии — антибактериальная терапия в целом снижает риск инфекционных осложнений.
- Заболевания органов малого таза — неосложненная острая гонорея: в/м, 0,5–1 г однократно.
- Гинекологические и родовые инфекции: в/в 1 г 3 р/сут.
- Послеродовый эндометрит: 2 г каждые 8 ч.
- Гонорея (Неосложненная: 1 г однократно).
- Сепсис: в/в 1 г каждые 6 ч, в сочетании с амикацином: 20 мг/кг каждые 6 ч.
- Профилактика инфекций после хирургических операций — взрослым: во время вводного наркоза — однократно 1 г, при необходимости — дополнительно через 6–12 ч; при кесаревом сечении в момент наложения зажимов на пупочную вену — в/в, 1 г, и повторно через 6, 12 ч.
- При акушерско-гинекологических операциях (при кесаревом сечении: в/в 1 г после операции или повторно через 6 и 12 ч; в/в 1 г перед операцией, через 6 и 12 ч; сравнимо с однократным применением).

- В/м, в/в при неосложненных инфекциях — 1 г каждые 8–12 ч; средней тяжести — в/м, в/в, 1–2 г каждые 12 ч; тяжелых — 2 г каждые 4–8 ч, максимальная суточная доза — 12 г. Курс лечения — индивидуально. При КК до 20 мл/мин/1,73 м² — суточную дозу уменьшать вдвое.

Детям:

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями; профилактика инфекции в хирургии: в/м, в/в инъекция или в/в инфузия. Новорожденные до 7 дней: по 25 мг/кг каждые 12 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. Новорожденные 7–21 дней: по 25 мг/кг каждые 8 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. Новорожденные 21–28 дней: по 25 мг/кг каждые 6–8 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. 1 мес–18 лет: по 50 мг/кг каждые 8–12 ч, при тяжелых инфекциях и менингите вводить каждые 6 ч (макс. 12 г/сут).
- Пиелонефрит: в/в по 25–50 мг/кг 2–4 р/сут, 10–14 дней, через 3 дня возможен переход на пероральную терапию цефиксимом — рекомендована пероральная терапия цефиксимом или ступенчатая — 2–4 дня внутривенная терапия эффективным антибактериальным средством, затем — цефиксимом внутрь, длительность и режим лечения не определены.
- Гонорея: в/м, в/в инъекция или в/в инфузия. 12–18 лет: 500 мг однократно.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к пенициллинам, др. цефалоспорином, карбапенемам).

Относительные: Период новорожденности, кормление грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком); ХПН, неспецифический язвенный колит (в том числе анамнезе), беременность.

Побочные эффекты

- Глухота (при менингите у детей: 0–4,3%).
- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (у детей: 0–2,3%; 5%), анафилактика, мультитарная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная, одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея (5%; у пожилых — в 52%, у детей: 7–24%), тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвление слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж») или псевдолитиаз — боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, острый панкреатит.
- Псевдомембранозный колит (у пожилых колонизация *Clostridium difficile* в 76%) — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка.
- Судорожные припадки (при менингите — 17%) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.
- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уrolитиаз (редко).
- Тромбофлебит (до 2%^B), раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.

- Лейкопения, нейтропения (у детей: 0–6,2%), агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения.
- Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.
- Кандидоз (5%) ротовой полости; кандидоз влагалища.
- Головная боль.

Взаимодействие

Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефотаксима.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Уреидопенициллины — снижение клиренса цефотаксима.

Щелочные растворы (напр. натрия гидрокарбонат) — фармацевтическая несовместимость.

Цефтазидим (Ceftazidime)

Антибиотик-цефалоспорины III поколения

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Бестум*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: *Вицеф*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: *Лоразидим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: *Орзид*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Фортазим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 250 мг; 500 мг: *Фортум*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефзид*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: *Цефтазидим*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: *Цефтазидим-АКОС*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: *Цефтазидим-Альпа*

Показания и способ применения

- Сепсис.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелит, цистит, уретрит, абсцесс почки, связанные скамнями мочевого пузыря и почек).
- Инфекции брюшной полости.
- Инфекции органов малого таза, особенно при гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда.
- Профилактика послеоперационной инфекции при операциях на предстательной железе — перед индукцией анестезии

Взрослым:

- Сепсис: в/в, 2 г каждые 8 ч в качестве начальной терапии.
- Инфекции мочевыводящих путей — 0,25 г 2 р/сут.
- Пиелонефрит: в/в 0,5 г каждые 12 ч^В; в/в 1,5–6 г/сут, 2–3 р/сут, до 21 дня; в/в 0,5–1 г каждые 12 ч.
- Цистит: в/в 0,5–1 г каждые 12 ч.
- Перитонит 2 г 2 р/сут.
- Эндометрит у беременных: в/в 2 г каждые 8 ч.
- Профилактика послеоперационной инфекции при операциях на предстательной железе — перед индукцией анестезии — 1 г, повторно — после удаления катетера, пожилым пациентам максимальная суточная доза — 3 г.
- При кесаревом сечении 2 г в/м за 1 час до операции или 1 г до операции, через 6 и 12 ч.

Внутривенно, внутримышечно: взрослым — 1 г 2–3 р/сут или 2 г 2 р/сут; при тяжелых инфекциях (включая пациентов с нейтропенией) — по 2 г 2–3 р/сут или 3 г каждые 12 ч.

Лицам с нарушением функции почек или находящимся на гемодиализе с гемодиализацией низкой скорости начальная доза — 1 г, затем: при КК 50–31 мл/мин — 1 г 2 р/сут, 30–16 мл/мин — 1 г 1 р/сут, 15–6 мл/мин — 0,5 г 1 р/сут; до 5 мл/мин — 0,5 г 1 раз в 48 ч. На фоне гемодиализа введение проводят после каждого сеанса; при непрерывном гемодиализе с использованием артерио-венозного шунта или гемодиализации высокой скорости рекомендуемые дозы — 1 г/сут. У пациентов, находящихся на гемодиализации низкой скорости, назначают дозы, рекомендуемые при нарушении функции почек. На фоне перитонеального диализа, цефтазидим можно включать в диализный раствор (125–250 мг на 2 л).

При инфекциях тяжелого течения разовую дозу можно увеличить на 50%, при этом следует контролировать концентрацию цефтазидима в крови (не более 40 мг/л).

Детям:

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями: в/в инъекция или в/в инфузия. Новорожденные до 7 дней: по 25 мг/кг каждые 24 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. Новорожденные 7–21 дней: по 25 мг/кг каждые 12 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. Новорожденные 21–28 дней: по 25 мг/кг каждые 8 ч, удвоить дозу при тяжелых инфекциях и менингите. 1 мес–18 лет: по 25 мг/кг каждые 8 ч, при тяжелых инфекциях, фебрильной нейтропении и менингите (максимум 6 г/сут).
- Пиелонефрит: в/в 50 мг/кг в сутки, 3 р/сут — 48 ч, затем перорально ко-тримоксазол 10–14 дней^В — рекомендована пероральная терапия цефиксимом или ступенчатая терапия: 2–4 дня антибактериальное средство внутривенно, затем цефиксим.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к др. цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Относительные: почечная недостаточность, беременность (I триместр), период новорожденности, колит в анамнезе, лица с синдромом

мальабсорбции (повышен риск снижения протромбиновой активности, особенно у лиц с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью).

Побочные эффекты

- Глухота (при менингите).
- Реакции гиперчувствительности: кожная сыпь (2,4%), анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная (желтушность склер и кожи), одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж») или псевдопелитизация — боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, острый панкреатит.
- Псевдомембранозный колит — сильные боли в животе, тяжелая диарея (2,4–2,7%) с водянистым или кровавым стулом, лихорадка.
- Судорожные припадки (в сочетании с пиперациллином 2,2%) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.
- Нарушение функции почек (2,4%), интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уrolитиаз (редко).
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.
- Лейкопения (4,8%), нейтропения, агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения, гипопротромбинемия — кровоточивость, особенно у тяжелобольных, ослабленных, истощенных лиц.
- Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз (6,6%В), ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.
- Кандидоз ротовой полости; кандидоз влагалища.
- Головная боль.
- Риск суперинфекции *S. aureus* (вероятность выше по сравнению с цефотаксимом).

Взаимодействие

Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефтазидима.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Биотраксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Ифцицеф

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 250 мг: Лендацин

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: Лораксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: Медаксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 500 мг: Мовигип

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг: Офрамкс

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г; 2 г; 250 мг; 500 мг: Роцефин

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Стерцеф

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г — 1000 мг; 250 мг: Тороцеф

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Триааксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Хизон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Цефаксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Цефатрин

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 250 мг; 500 мг: Цефограм

Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1 г; 500 мг: Цефсон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриабол

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 250 мг; 500 мг: Цефтриаксон

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон ДС

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон Протекс

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон Эльфа

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 2 г; 250 мг; 500 мг: Цефтриаксона натриевая соль

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон-Альпа

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон-Виал

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: Цефтриаксон-Дарница

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 500 мг: Цефтриаксон-КМП

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Цефтриаксон-Промед

Показания и способы применения

- Инфекции мочеполовых путей.
- Гонорея.
- Пиелонефрит.
- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами

Взрослым:

- Инфекции мочевыводящих путей у беременных: в/м или в/в 1 г/сут, 1 р/сут, 1–3 дня, затем, при необходимости цефалексин — недостаточно данных для вывода о выборе антибактериальных средств, режима их применения.
- Гонорея: в/м, однократно, 0,25 г. Во время беременности: в/м, 0,125–0,25 г однократно — для

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Антибиотик-цефалоспорин III поколения

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г — 1000 мг: Азаран

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г: Аксоне

вывода недостаточно данных, при непереносимости пенициллинов возможно применение цефтриаксона или спектиномицина.

- Пиелонефрит. У беременных: в/в, 1 г каждые 24 ч.
- Профилактика послеоперационной инфекции взрослым: однократно, 1–2 г, за 30–90 мин до начала операции, при операции на кишечнике рекомендуют сочетание с 5-нитроимидазолами.
- При кесаревом сечении: в/в, 1 г после перевязки пуповины.
- В/в, в/м: по 1000–2000 мг 1 р/сут (до 4000 мг/сут). Курс лечения — обычно не более 10 дней.
- При нарушении функции почек коррекция дозы требуется лишь при КК менее 10 мл/мин (суточная доза не более 2 г).

Детям:

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами: в/в инфузия в течение 60 мин. Новорожденные: по 20–50 мг/кг в сутки однократно. Глубокая в/м инъекция, в/в инъекция (в течение 2–4 мин), в/в инфузия. 1 мес–12 лет, весом до 50 кг: по 50 мг/кг в сутки однократно, до 80 мг/кг в сутки в случае тяжелых инфекций и при менингите. Дозы 50 мг/кг и выше вводить строго в/в. 1 мес–12 лет, весом более 50 кг и 12–18 лет: по 1 г/сут, в случае тяжелых инфекций и при менингите по 2–4 г/сут.
- Пиелонефрит: по 50–75 мг/кг в сутки, 10 дней или ступенчатая терапия — через 3 дня переход на пероральное применение цефиксима^В — рекомендована пероральная терапия цефиксимом или ступенчатая — 2–4 дня внутривенная терапия эффективным антибактериальным средством, затем — цефиксим внутрь.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к др. цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Относительные: гипербилирубинемия у новорожденных, недоношенные дети, почечная и/или печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных средств, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Глухота (при менингите — 0–29%).
- Реакции гиперчувствительности (0–1,5%: кожная сыпь, анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия, в том числе фатальная (иктеричность склер и кожи), одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок).
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея (до 59,3%), тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, застой желчи («сладж» — 7,8%) или псевдолитиаз (10,2%) — боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, более характерно для болюсного введения цефтриаксона, острый панкреатит.
- Псевдомембранозный колит (25%) — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка).
- Судорожные припадки (при менингите) — обычно у лиц с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.

- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит, уrolитиаз (редко).
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.
- Лейкопения, нейтропения (0–7,4%), агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения.
- Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.
- Кандидоз ротовой полости; кандидоз влагалища.

Взаимодействие

Аминогликозиды, флуконазол, лабеталол, ванкомицин, пентамидин, кальцийсодержащие растворы — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефтриаксона.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Цефуросим (Cefuroxime)

Антибиотик-цефалоспорин II поколения

- Гран. для приг. сусп. для пр. внут. 125 мг/5 мл; 250 мл: Зиннат**
Таб. п.о. 125 мг; 250 мг; 500 мг: Зиннат
Таб. п.о. 250 мг; 500 мг: Кефстар
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1,5 г; 750 мг: Аксетин
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1,5 г; 250 мг; 750 мг: Зинацеф
Пор. для приг. р-ра для в/в введ. 1,5 г: Кетоцеф
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 750 мг: Кетоцеф
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 750 мг: Проксим
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 750 мг: Суперо
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1,5 г; 250 мг; 750 мг: Цефурабол
Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1,5 г; 250 мг; 750 мг: Цефуросим

Показания и способы применения

- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях: брюшной полости, при кесаревом сечении.

Взрослым:

- Хронические инфекции мочевыводящих путей: в/м, 2–4 г/сут.
- Пиелонефрит. У беременных: в/в 750 мг 3 р/сут — 72 ч, затем внутрь 250 мг/сутки — 11 дней.
- Цистит: внутрь: 125–250 мг, 2 р/сут; в/м 1,5 г однократно.

- Гонорея: в/м, 1,5 г однократно в 2 приема, с введением в разные области.
- Неосложненная: внутрь 1 г однократно; 1,5 г однократно, в сочетании с пробенецидом.
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях: брюшной полости, при кесаревом сечении: в/в 1,5 г в начале операции и через 12 ч, в/в 750 мг после операции, в/м 750 мг до операции и через 8 и 16 ч, в/в 750 мг до операции и через каждые 8 ч, в течение 72 ч.
- В/в и в/м по 750 мг 3 р/сут; при тяжелых инфекциях — 1500 мг 3–4 р/сут. Средняя суточная доза — 3–6 г. При ХПН: КК 10–20 мл/мин: в/в, в/м 750 мг 2 р/сут, менее 10 мл/мин — 750 мг 1 р/сут. Лицам, находящимся на непрерывном гемодиализе, при гемодиффузии высокой скорости: 750 мг 2 р/сут; низкой скорости: дозы, рекомендуемые при нарушении функции почек.

Детям:

- Инфекции, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями: внутрь (цефуроксим аксетил). 3 мес–2 года: по 10 мг/кг (максимум 125 мг) 2 р/сут. 2 года–12 лет: 15 мг/кг (до 250 мг) 2 р/сут. 12–18 лет: по 250 мг 2 р/сут, при тяжелых инфекциях нижних дыхательных путей или подозрении на пневмонию удвоить дозу; снизить дозу до 125 мг 2 р/сут при инфекциях нижних мочевыводящих путей; в/в инфузия/инъекция или в/м. Новорожденные до 7 дней: по 25 мг/кг каждые 12 ч, при тяжелых инфекциях удвоить дозу, только в/в! Новорожденные 7–21 день: по 25 мг/кг каждые 8 ч, при тяжелых инфекциях удвоить дозу, только в/в! Новорожденные 21–28 дней: по 25 мг/кг каждые 6 ч, при тяжелых инфекциях удвоить дозу, только в/в! 1 мес–18 лет: по 20 мг/кг (максимум 750 мг) каждые 8 ч, при тяжелых инфекциях и фиброзе мочевого пузыря увеличить дозу до 50–60 мг/кг (максимум 1,5 г) каждые 6–8 ч.
- Профилактика в хирургии: внутривенная инъекция. 1 мес–18 лет: по 50 мг/кг (максимум 1,5 г) во время индукции анестезии. При операциях с высоким риском до 3 доз по 30 мг/кг (максимум 750 мг) каждые 8 ч в/в инъекция или в/м.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность (в том числе к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

Относительные: период новорожденности, недоношенность, ХПН, кровотечения и заболевания ЖКТ (в том числе в анамнезе, неспецифический язвенный колит), ослабленные и истощенные лица, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

- Снижение слуха (обычно при менингите у детей — 17–35%).
- Реакции гиперчувствительности (3%), кожная сыпь — 1,6%, анафилаксия, мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, аутоиммунная лекарственная гемолитическая анемия (иктеричность склер и кожи), одышка, озноб, зуд, крапивница, бронхоспазм, анафилактический шок.
- Реакции со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта.

- Псевдомембранозный колит (9,2%) — сильные боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом, лихорадка).
- Судорожные припадки (при менингите) — обычно у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или при использовании высоких доз.
- Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия; зуд в промежности, вагинит.
- Тромбофлебит, раздражение, инфильтрат и боль в месте введения.
- Лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (боль в горле, утомляемость, слабость, лихорадка), тромбоцитопения, панцитопения.
- Лихорадка.
- Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.

Взаимодействие

Аминогликозиды — фармацевтическая несовместимость: не смешивать в одном растворе, вводить в разные участки тела.

Диуретики, аминогликозиды — потенцирование нефротоксического эффекта цефуроксима.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов — риск желудочно-кишечного кровотечения.

Пробенецид — снижение канальцевой секреции цефалоспоринов, увеличение их концентрации и длительности циркуляции, риска токсического действия, используется, когда необходимо длительное поддержание высоких концентраций.

Средства, оказывающие нефротоксическое действие (петлевые диуретики, аминогликозиды) — риск токсического действия на почки: контроль почечной функции.

Циклодинон®**(Cyclodynon®)**

Лекарственный фитопрепарат
компании «Бионорика АГ» Германия

Фитопрепарат, применяемый при нарушениях менструального цикла, мастодинии и предменструальном синдроме

Форма выпуска и состав

Таблетки, покрытые оболочкой (в упаковке 30 таб.) и в форме капель для приема внутрь по 50 мл во флаконе. Таблетки содержат сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) — 0,192–0,288 г, что соответствует 2,4 г лекарственного растительного сырья. Капли — сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного — 0,192–0,288 мг, что соответствует 2,4 г лекарственного растительного сырья.

Фармакологическое действие

Фитопрепарат оказывает нормализующее действие на уровень половых гормонов за счет допаминергического действия (воздействие на D2-рецепторы гипоталамуса), что вызывает снижение продукции пролактина и уменьшает проявления гиперпролактинемии. Циклодинон нормализует соотношения гона-

дотропных гормонов, что приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Циклодинон способствует ритмичной выработке пролактина и нормализации соотношения гонадотропных гормонов, что приводит к нормализации второй фазы менструального цикла.

Показания к применению

Нарушения менструального цикла, связанные с недостаточностью лютеиновой фазы и легкими формами гиперпролактинемии, мастодиния; предменструальный синдром.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции, в очень редких случаях психомоторное возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации.

Способ применения и дозы

Применяют по 40 кап и по 1 таб. 1 раз в день утром с небольшим количеством воды.

Препарат не следует применять при беременности, а также в период грудного вскармливания.

Лечение проводится в течение 3 месяцев, без перерыва во время менструации. Если после отмены препарата жалобы появляются вновь, необходимо проконсультироваться с врачом.

Циклопирокс (Ciclopírox)

Противогрибковое средство

Гель для наруж. прим. 0,77% — 20 г; 0,77% — 50 г: *Батрафен*

Крем для наруж. прим. 1% — 15 г: *Батрафен*

Лак для ногтей 8% — 3 г; 8% — 6 г; 8% — 3 г; 8% — 6 г: *Батрафен*

Крем вагин. 10 мг/г — 78 г: *Дафнеджин*

Супп. вагин. 100 мг: *Дафнеджин*

Показания и способы применения

■ Грибковые вагиниты и вульвовагиниты.

Взрослым:

■ 0,2% раствор наносят 1 р/сут течение 5 дней, вагинальный крем — 1 р/сут, на ночь (одна доза — 5 г), в течение 6 дней (при необходимости — до 14 дней); суппозиторий (100 мг) вводят интравагинально 1 р/сут в течение 3–6 дней.

Детям:

■ Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Беременность, кормление грудью, детский возраст (до 10 лет).

Побочные эффекты

■ Зуд, жжение, раздражение, гиперемия и шелушение кожи.

■ Аллергические реакции.

Взаимодействие

Противогрибковые средства для системного применения — потенцирование эффекта.

Циклофосфамид (Cyclophosphamide)

Алкилирующий агент, противоопухолевое средство

Таб. п.о. 50 мг: *Циклофосфан*

Таб. п.с.о. 50 мг: *Эндоксан*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 100 мг; 200 мг: *Циклофосфан*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 100 мг; 200 мг: *Циклофосфан-ЛЭНС*

Пор. для приг. р-ра для в/в и в/м введ. 1 г; 200 мг; 500 мг: *Эндоксан*

Показания и способы применения

- Рак яичников.
- Рак молочной железы.
- Рак эндометрия.
- Рак шейки матки.

Взрослым:

- Рак яичников (эпителиальный; в монотерапии или комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами — см. цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, доксорубин).
- При распространенном раке яичников циклофосфамид (по 40 мг/кг) в монотерапии обеспечивает частоту ответов 62–66%, медиану длительности ответа 9–10 мес и медиану выживаемости 10–11 мес.
- Рак молочной железы (в монотерапии или комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами — см. доксорубин, эпирубин, фторурацил, метотрексат, доцетаксел).
- Рак эндометрия (в монотерапии или комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами — см. доксорубин, цисплатин).
- При распространенном раке эндометрия в качестве терапии первой линии циклофосфамид (в дозе 1200 мг/м²) приблизительно сопоставим по эффективности с ифосфамидом (в дозе 5 г/м²), обеспечивая частоту ответов 14–25%, медиану длительности ответа — 7–15 мес при полном, и 5–7 мес — при частичном ответе^С.

Детям:

Эффективность и безопасность не изучены (по данным показаниям).

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, тяжелая миелосупрессия, цистит, задержка мочи.

Относительные: декомпенсированные заболевания сердца, печени и почек, адреналэктомия, подагра (в анамнезе), нефролитиаз, угнетение костного мозга, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия.

Беременность, кормление грудью

Побочные эффекты

- Гематология: анемия, лейкопения или инфекции, тромбоцитопения.
- Сердечно-сосудистая система: кардиотоксичность (в виде острого миокардита), облитерирующий эндофлебит печеночных вен.
- Дыхательная система: интерстициальный пневмонит или интерстициальный фиброз легких,

чихание, заложенность носа, риноррея (при высокой скорости инфузии).

- ЖКТ: тошнота, рвота, геморрагический колит, стоматит, потеря аппетита, диарея или запор, боли в животе.
- Мочевыделительная система: геморрагический цистит, геморрагический уретрит, некроз канальцев почек, гиперурикемия, мочекислая нефропатия, негеморрагический цистит или нефротоксичность.
- Дерматологические: боли и покраснение тканей в месте инфузии, потемнение кожи и ногтей, лох, алопеция.
- Гиперчувствительность: перекрестная гиперчувствительность с другими алкилирующими соединениями, анафилактические реакции, кожный зуд, кожные высыпания, эритематозные высыпания, сопровождающиеся зудом, синдромом Стивенса-Джонсона (описано два случая).
- репродуктивная система: супрессия гонад (аменорея или азооспермия; менструальный цикл обычно восстанавливается в течение нескольких месяцев после прекращения терапии циклофосфамидом, особенно в комбинации с алкилирующими агентами. Эффекты зависят от дозы, длительности лечения, состояния функции гонад в момент начала лечения и могут быть необратимыми. Применение циклофосфамида будущими отцами (до зачатия) сопровождается повышением частоты возникновения аномалий развития сердца и конечностей у новорожденных.
- Прочие: состояние, напоминающее синдром неадекватной секреции АДГ, гепатит, нарушение функции печени, гипергликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, сахарный диабет I типа у пациентов, получавших комбинацию циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизолона (СНОР), гиперемия лица, головная боль, повышенная потливость, микседема, рецидивирующая транзиторная миопия, ложноположительные реакции кожных тестов на *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*, туберкулиновой пробы, ложноположительные результаты исследования мазков, окрашенных по Папаниколау, снижение активности псевдохolinэстеразы в плазме крови.

Взаимодействие

Аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфипиразон — циклофосфамид может способствовать повышению концентрации мочевой кислоты в плазме крови. В этом случае необходима коррекция дозы противоподагрического препарата. Параллельное применение с аллопуринолом может усилить миелотоксичность циклофосфамида, что требует тщательного наблюдения за пациентом.

Антикоагулянты, принимаемые внутрь, — циклофосфамид может повышать антикоагулянтную активность в результате снижения синтеза прокоагулянтных факторов печенью и влияния на образование тромбоцитов, но способен и снижать антикоагулянтную активность (механизм неизвестен).

Глюкокортикоиды — преднизолон при однократном приеме может снижать скорость активации циклофосфамида в печени (последняя возрастает при длительном лечении преднизоло-

ном). Предшествующее лечение дексаметазоном у детей повышает клиренс циклофосфамида и снижает его период полувыведения.

Даунорубин, доксорубин — усиление кардиотоксичности при параллельном применении; не рекомендовано превышать суммарную пожизненную дозу даунорубина или доксорубина (400 мг/м²).

Индометацин — описан случай угрожающей жизни гипергидратации при комбинации с низкими дозами циклофосфамида, назначенного по поводу миеломной болезни.

Индукторы цитохрома P450 (аминоглютетимид, барбитураты [особенно фенобарбитал], глутетимид, гризеофульвин, трава зверобоя, карбамазепин, невирапин, окскарбазепин, примидон, рифабутин, рифампицин, фенилбутазон [смешанный ингибирующий и индуцирующий эффект], фенитоин и, возможно, другие гидантоины, эфавиренз, этанол [при хроническом употреблении] — ускорение метаболизма циклофосфамида, снижение его периода полувыведения.

Иммунодепрессанты другие (азатиоприн, глюкокортикоиды, меркаптопурин, муромонаб-сD3, хлорамбуцил, циклоспорин) — повышение риска развития инфекционных осложнений и вторичных злокачественных опухолей.

Ловастатин — повышение риска рабдомиолиза и ОПН у пациентов после трансплантации сердца.

Кокаин — замедление метаболизма вследствие циклофосфамидобусловленного снижения холинэстеразной активности; возможно усиление или удлинение эффектов и повышение токсичности.

Колонистимулирующие факторы — возможно развитие фатальной дыхательной недостаточности с фиброзом альвеол у детей при введении колонистимулирующих факторов (филграстима) после инфузии комбинации циклофосфамида и доксорубина.

Ондансетрон — снижение площади под кривой «концентрация в плазме-время» циклофосфамида на 17%, но неясно, имеет ли это клиническое значение.

Суксаметония хлорид — циклофосфамид может снижать концентрацию и активность псевдохolinэстеразы (фермента, метаболизирующего сукцинилхолин) в плазме крови, усиливая нейромышечную блокаду и приводя к усилению или удлинению депрессии дыхательной мускулатуры и апноэ, что имеет небольшое клиническое значение, поскольку пациент находится на ИВЛ. Следует комбинировать с осторожностью и обеспечивать тщательное наблюдение за больным в послеоперационном периоде, ввиду возможности неполного восстановления нервно-мышечной блокады.

Тиазидные диуретики — пролонгирование циклофосфамидобусловленной лейкопении.

Цитарабин — одновременное применение с циклофосфамидом при подготовке к трансплантации костного мозга способствует повышению риска возникновения потенциально летальной кардиомиопатии.

При назначении циклофосфамида в течение первых десяти дней после оперативного вмешательства, проводимого с применением общей

анестезии, необходима консультация и наблюдение анестезиолога.

Циклофосфамид снижает концентрацию дигоксина в плазме крови при одновременном применении (может потребоваться повышение дозы дигоксина).

Ципротерон (Cyprotterone)

Антиандроген

Таб. 10 мг; 50 мг; 50 мг; 100 мг: *Андрокур*

Таб. 50 мг: *Ципротерон-Тева*

Р-р для в/м введ. [масляный] 100 мг/мл — 3 мл: *Андрокур депо*

Показания и способы применения

- Андрогенизация (в том числе тяжелый гирсутизм, тяжелая андрогенозависимая алопеция), тяжелые формы акне и себореи.
- Идиопатическая преждевременная половая зрелость.

Взрослым:

- У женщин: андрогенизация (в том числе тяжелый гирсутизм, тяжелая андрогенозависимая алопеция), тяжелые формы акне и себореи. В дозе 2 мг/сут в комбинации с этинилэстрадиолом и финастеридом — при гирсутизме; внутрь в дозе 100 мг 1 р/сут с 1-го по 10-й день цикла с последующим перерывом на 7-й дней, или по 10 мг 1 р/сут с 1-го по 15-й день цикла в соответствии с календарной шкалой (одновременно показано назначение этинилэстрадиола с 1-го по 21-й день цикла). При лечении акне 2–10 мг/сут и 0,05 мг этинилэстрадиола с 5-го по 26-й день менструального цикла, сопоставим по эффективности сен терапии миноциклином. Снижение дозы и отмену препарата производить постепенно.

Детям:

- Идиопатическая преждевременная половая зрелость: внутрь в дозе 25–50 мг 2 р/сут.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции в настоящее время (в том числе синдром Дубина-Джонсона, Ротора), опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы); тяжелая хроническая депрессия; кахексия (за исключением кахексии при раке предстательной железы); тромбоз и тромбоэмболия в настоящее время, серповидно-клеточная анемия (за исключением неоперабельного рака предстательной железы), подростковый возраст (до завершения периода полового созревания), герпес беременных (в анамнезе), идиопатическая желтуха беременных (в анамнезе), беременность, кормление грудью.

Для коррекции гиперсексуальности у мужчин (дополнительно): тяжелый сахарный диабет с ангиопатией, серповидно-клеточная анемия, тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе.

Относительные: у лиц с неоперабельным раком предстательной железы: тяжелый сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, сер-

повидно-клеточная анемия, тромбоэмболия (в анамнезе).

Побочные эффекты

Редко: аллергические реакции, анемия, головная боль, потеря речи, временная слепота, резкая слабость в теле или руке, цирроз печени, гепатомегалия, карцинома печени, печеночная недостаточность, депрессия, сахарный диабет, энцефалопатия, эксфолиативный дерматит, сердечная недостаточность, лейкопения, инфаркт миокарда, панкреатит, легочная эмболия, почечная недостаточность, синкопальные явления, тахикардия, тромбоцитопения, тромбоз, нарушение зрения.

При длительном применении часто возникает галакторея, гинекомастия, импотенция, снижение либидо; редко — шаткая походка, миастения, гемилегия, слабость, тошнота, рвота, запор, диарея, гирсутизм, алопеция, реакция в месте введения, фоточувствительность, сухость кожи, увеличение веса.

Взаимодействие

Алкоголь — снижение антиандрогенного эффекта.

Этинилэстрадиол — увеличение коагуляции, риск тромбозов и тромбоэмболии.

См. также прогестерон.

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Фторхинолон, противомикробное средство

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципрофлоксацин*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ифиципро*

Таб. пролонг. дейст. п.п.о. 1 г; 500 мг; 500 мг: *Ифиципро ОД*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Квинтор*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Проципро*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Цепрова*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Циплокс*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципраз*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг; 750 мг: *Ципрекс*

Таб. п.п.о. 750 мг: *Ципринол*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципринол*

Таб. пролонг. дейст. п.п.о. 500 мг: *Ципринол СР*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципробай*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципробид*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг; 750 мг: *Ципродокс*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципролет*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг; 750 мг: *Ципрофлоксацин*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг; 750 мг: *Ципрофлоксацин*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципрофлоксацин-Промед*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Ципрофлоксацин ФПО*

Таб. п.п.о. 250 мг: *Цифлоксинал*

Таб. п.п.о. 250 мг; 500 мг: *Цифран*

Таб. пролонг. дейст. п.п.о. 1 г; 500 мг: *Цифран ОД*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: *Ифиципро*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: *Квинтор*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: *Проципро*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: *Циплокс*

Конц. для приг. р-ра для инф. 10 мг/мл — 10 мл: *Ципринол*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 50 мл; 2 мг/мл — 50 мл; 2 мг/мл — 100 мл; 2 мг/мл — 200 мл: *Ципринол*

Р-р для инф. 2 мг/мл — 50 мл; 2 мг/мл — 100 мл: Ципробай
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципробид
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципролет
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципронат
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципрофлоксабол
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципрофлоксацин
 Р-р для инф. [в р-ре натрия хлорида 0.9%]
 2 мг/мл — 100 мл: Ципрофлоксацин
 Р-р для инф. 2 мг/мл — 100 мл: Ципрофлоксацин-Промед

Показания и способы применения

- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами).
- Инфекции органов малого таза и половых органов (простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, хламидиоз).
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная).
- Сепсис (вызванный *E. coli* или *S. typhi*, при парентеральном применении).
- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

Взрослым:

- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит, вызванные чувствительными микроорганизмами): острые неосложненные: внутрь, 100–250 мг (основания) каждые 12 ч в течение 3 дней (1 день при цистите); нетяжелые или средней тяжести: внутрь, 250 мг (основания) каждые 12 ч в течение 7–14 дней; нетяжелые или средней тяжести: внутривенно капельно, 200 мг каждые 12 ч в течение 7–14 дней; неосложненные инфекции: внутрь (в виде таблеток пролонгированного действия), 500 мг (основания) каждые 24 ч в течение 3 дней; тяжелые или осложненные: внутрь, 500 мг (основания) каждые 12 ч в течение 7–14 дней; тяжелые или осложненные: внутривенно капельно, 400 мг каждые 12 ч в течение 7–14 дней; осложненные инфекции: внутрь (в виде таблеток пролонгированного действия), 1000 мг (основания) каждые 24 ч в течение 7–14 дней.
- Инфекции органов малого таза и половых органов (простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, хламидиоз): послеродовый эндометрит — 1 небольшое исследование, ципрофлоксацин 200 мг внутривенно 2 р/сут против клиндамицина 900 мг 3 р/сут внутривенно и гентамицина 120 мг внутривенно однократно с титрованием дозы по фармакокинетической кривой (пик). Больше число неудач в группе ципрофлоксацина, однако различие не достигло статистической значимости (N = 97; ОР 1,96; 95% ДИ 0,87 до 4,43).
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная): внутрь, 250 мг (основания), однократно; при сочетании гонококковой инфекции с хламидийной и микоплазменной: внутрь, 750 мг каждые 12 ч в течение 7–10 дней; внутривенно капельно, 100 мг однократно.
- Сепсис (вызванный *E. coli* или *S. typhi*, при парентеральном применении); тяжелая: внутривенно капельно, 400 мг каждые 12 ч.

- Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах: в/в капельно, 200–400 мг за 0,5–1 ч до операции; при продолжительности операции >4 ч вводят повторно в той же дозе.

Детям:

- Инфекции мочевыводящей системы (осложненные и неосложненные, в том числе цистит вызванные чувствительными микроорганизмами): внутрь, 10–20 мг (основания)/кг (максимум 750 мг) каждые 12 ч в течение 10–21 дня; в/в 6–10 мг/кг (максимум 400 мг) каждые 8 ч в течение 10–21 дня. Новорожденные: в/в капельно: (в течение >30–60 мин, 400 мг в течение >60 мин), 5 мг/кг каждые 12 ч. 1 мес–18 лет: (в течение >30–60 мин, 400 мг в течение >60 мин), 4 мг/кг каждые 12 ч; при тяжелых инфекциях дозу удваивают до максимум 400 мг каждые 12 ч; внутрь. 1 мес–12 лет: 7,5 мг/кг 2 р/сут; при тяжелых инфекциях доза удваивается до максимум 750 мг 2 р/сут. 12–18 лет: внутрь, 250–750 мг 2 р/сут.
 - Дети с нарушением функции почек исключались из клинических исследований. Необходимость коррекции дозы при умеренной и тяжелой почечной недостаточности (КК <50 мл/мин/1,73 м²) не определена.
 - Эффективность и безопасность применения таблеток пролонгированного действия у детей < 18 лет неизвестна.
- Гонорея (эндоцервикальная и уретральная): дети 12–18 лет: внутрь, 500 мг однократно.

Противопоказания

Абсолютные: Гиперчувствительность (в том числе к другим фторхинолонам и другим химически сходным производным хинолона).

Тендинит или разрыв сухожилий в анамнезе (описан случаи тендинита и разрыва сухожилий во время или после лечения фторхинолонами).

Одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения АД, сонливости).

Детский возраст (<18 лет — до завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы).

Беременность.

Кормление грудью.

Вирусный кератит (при применении в виде глазной мази или капель).

Детский возраст (<1 года при применении в виде глазных капель, <2 лет — в виде глазной мази).

Относительные: патология ЦНС, в том числе церебральный атеросклероз, психические заболевания, эпилепсия, нарушение мозгового кровообращения и другие состояния, предрасполагающие к судорогам (фторхинолоны могут вызывать стимуляцию ЦНС и центральную нейротоксичность; судороги могут развиваться в течение 3–4 дней после начала терапии; рекомендуется применять только по жизненным показаниям); диарея, нарушение функции почек, дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, миастения, пожилой возраст.

Побочные эффекты

При отсутствии примечаний относятся к системному применению; 12,9–15% пациентов при системном применении.

- Гематологические: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гемолитическая анемия.
- Сердечно-сосудистая система: боли в грудной клетке, гипертензия, фибрилляция предсердий, сердцебиение, частый или нерегулярный пульс, вазодилатация, тахикардия, изменения ЭКГ, гипотензия, флебит (редко или 21,4% пациентов^B при внутривенном введении), суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание или мерцание желудочков, тромбоз церебральных артерий.
- ЖКТ (19–22% пациентов): дисфагия, глоссит, псевдомембранозный колит, стоматит, боли или дискомфорт в животе, диарея (1,1–4,3% пациентов), тошнота (13–21,4% пациентов или рвота, боли в животе (7,6% пациентов), запор, сухость во рту, диспепсия, вздутие живота, гастрит, кандидоз полости рта, изменение цвета языка. Рвота: некоторые пациенты отмечают снижение тошноты при приеме дозы вечером.
- Дыхательной системы: астма, диспноэ.
- Мочевыделительной системы: гематурия, гиперурикемия, интерстициальный нефрит (6,2% пациентов), дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения. Растворимость ципрофлоксацина в моче снижается при защелачивании ее до pH > 7 с развитием кристаллурии. При нормальной реакции мочи вероятность кристаллурии низка.
- Нервной системы: амнезия, афазия, астения, стимуляция ЦНС, судороги, деперсонализация, гипертонус мышц, гипестезия, нарушение координации движений, атаксия, периферическая невропатия, центральная нейротоксичность, анорексия, тревожность, изменение восприятия вкуса, депрессия, эмоциональная лабильность: плач, деперсонализация, дисфория, эйфория, угнетение когнитивных функций, быстрая смена настроения, раздражительность, головная боль (2% пациентов), бессонница (4% пациентов), нарушения засыпания, «кошмарные» сновидения и другие нарушения сна, нервозность, парестезии: чувство жжения, зуда, ползания мурашек, покалывания или пощипывания, нарушения обоняния, сонливость (3% пациентов), нарушения речи, нарушения мышления, звон в ушах, снижение слуха, головокружение, судороги, тремор, периферическая паралезия (аномалия восприятия чувства боли), повышение внутричерепного давления, мигрень.
- Дерматологические: реакции в месте инъекции: кровотоочивость, жжение, образование пузырей, похолодание, изменение цвета кожи, чувство давления, кожи, инфекции, воспаление, припухлость, онемение, боли, кожные высыпания, образование рубца, саднение, стягивание, отечность, напряжение, изъязвление; макуло-папулезные высыпания, кожный зуд (6,2% пациентов), фоточувствительность (0,3% пациентов), пурпурные высыпания, пустулезные высыпания. Фоточувствительность обычно появляется в течение нескольких дней с момента начала приема фторхинолонов, однако может появиться даже в течение 3 нед после прекращения терапии; обычно купируются

самопроизвольно в течение ≤ 1 мес после прекращения терапии. Кожные высыпания встречаются у 3,5–6,2% пациентов^B.

- Органы зрения: амблиопия, нарушения зрения.
- Гиперчувствительность: кожные высыпания, зуд или покраснение кожи, затруднение дыхания, отечность лица и шеи, васкулит; синдром Стивенса–Джонсона, крапивница, аллергические реакции: кашель, затруднение глотания, частый пульс, кожный зуд, кожные высыпания, припухлость или отечность век или периорбитальных областей, лица, губ, языка, затруднение дыхания; образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпуя, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, узловая эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
- Репродуктивной системы: у крыс и мышей в дозах, превышающих рекомендуемые для человека до 6 раз, не влияет на фертильность; вагинит, вагинальный кандидоз.
- Прочие: периферические отеки, артралгия: боли в суставах, отеки лица, гепатотоксичность, желтуха, гепатит, гепатонекроз, гипергликемия, гиперлипидемия, тендинит или разрыв сухожилий, артрит, боли в спине, боли в нижних конечностях, боли в мышцах, боли в области таза, разбитость, потливость, приливы крови к лицу. Описаны разрывы ахиллова сухожилия, сухожилий плеча и кисти, требовавшие оперативного лечения или длительной иммобилизации. Комбинирование фторхинолонов с глюкокортикоидами может повысить риск сухожильных нарушений или разрывов. Рекомендуется отмена фторхинолонов при первых признаках боли, воспаления или разрыва сухожилий и воздержание пациентов от физических упражнений до исключения диагноза тендинита. Разрывы сухожилий описаны как во время, так и после прекращения терапии фторхинолонами. Частота побочных эффектов со стороны костно-мышечной системы — 3,2–22%.
- Изменения лабораторных показателей: возможно повышение активности АЛТ, АСТ, амилазы, креатинкиназы и ЛДГ в плазме крови (1,4% пациентов), гипопротромбинемия, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Взаимодействие

Аминофиллин, теофиллин — возможно значительное замедление печеночного метаболизма и клиренса теофиллина при параллельном применении с ципрофлоксацином, вероятно, за счет конкурентного ингибирования мест связывания цитохрома P450, с удлинением его $T_{1/2}$ элиминации, повышения концентрации в плазме крови и риска токсичности; необходим мониторинг концентрации теофиллина в плазме крови, при необходимости — коррекция дозы.

Антагонизм, содержащие алюминий, кальций или магний, диданозин, железа сульфат, магнийсодержащие слабительные, сукральфат, цинка сульфат — возможно снижение абсорбции фторхинолонов со снижением их концентрации в плазме крови и моче; комбинировать не рекомендуется. Ципрофлоксацин должен при-

ниматься за ≥ 2 ч до или ≥ 6 ч после приема этих средств.

Варфарин и другие пероральные антикоагулянты — ципрофлоксацин может усиливать эффект пероральных антикоагулянтов, повышая вероятность кровотечений, при параллельном применении; рекомендуется тщательный мониторинг ПВ.

Глюкокортикоиды — комбинирование с хинолонами может повысить риск разрыва сухожилий плеча, кисти, ахиллова сухожилия и других, что может потребовать оперативного лечения и привести к длительной неспособности к самообслуживанию, особенно в пожилом возрасте.

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и препаратами, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина — 3,9–4,5). Нельзя смешивать раствор для внутривенно введения с растворами, имеющими рН > 7 . Несовместим с аминофиллином, амоксициллином, цефепимом, клиндамицином, дексаметазоном, фуросемидом, гепарином натрия и фенитоином.

Диданозин — возможно снижение абсорбции ципрофлоксацина при параллельном применении; комбинировать не рекомендуется.

Кофеин, теобромин — возможно угнетение метаболизма и замедление клиренса кофеина при параллельном применении с повышением его $T_{1/2}$ и риска гиперстимуляции ЦНС.

НПВС — фторхинолоны, в частности, эноксацин и норфлоксацин, конкурентно ингибируют рецепторы γ -аминомасляной кислоты, а некоторые НПВС усиливают это действие; описаны случаи судорог при комбинировании энноксацина и фенбуфена; НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты) в комбинации с очень высокими дозами хинолонов провоцировали судороги в предклинических исследованиях.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, что приводит к уменьшению времени достижения его C_{max} .

Пробенецид — возможно снижение канальцевой секреции фторхинолонов, удлиняет их $T_{1/2}$ и повышает риск токсичности, что, однако, менее значимо для ципрофлоксацина, элиминирующегося в значительной степени внепочечно.

Противодиабетические средства, производные сульфонилмочевины, особенно глибурид или инсулин растворимый — возможно развитие гипогликемии или гипергликемии при комбинировании ципрофлоксацина, левофлоксацина и норфлоксацина с глибуридом; поскольку механизм неизвестен, аналогичный эффект необходимо учитывать при комбинировании других фторхинолонов с производными сульфонилмочевины; рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в плазме крови.

Противосудорожные средства, производные гидантоина, особенно фенитоин — параллельное применение ципрофлоксацина с фенитоином приводит к снижению концентрации фенитоина на 34–80%; фторхинолоны и противосудорожные средства следует комбинировать с осторожностью; необходим мониторинг дозы фенитоина после отмены фторхинолонов.


Средства, повышающие рН мочи (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат) — возможно снижение растворимости ципрофлоксацина в моче; несмотря на невысокую частоту, необходим мониторинг признаков кристаллурии и нефротоксичности.

При сочетании с другими противомикробными препаратами (β -лактамы антибиотиками, аминогликозидами, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с азлоциллином и другими β -лактамами антибиотиками — при стрептококковых инфекциях; с изоксазолпенициллинами и ванкомицином — при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином — при анаэробных инфекциях.

Циклоспорин — возможно повышение концентраций креатинина в плазме крови и циклоспорина при комбинировании с ципрофлоксацином; рекомендуется мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови при комбинировании с фторхинолонами; может потребоваться коррекция дозы.

Ципрофлоксацин повышает C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза) и АUC в 10 раз (от 6 до 24 раз) тизанидина, что повышает риск выраженного снижения АД и сонливости.

Ч

 **Чарозетта®**
Schering-Plough, часть корпорации MSD

Контрацептивное средство

Состав: 75 мкг дезогестрела

Показания

Контрацепция

Противопоказания

Беременность, венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе, тяжелые заболевания печени с нарушением функции печени, прогестагензависимые опухоли, вагинальное крово-

течение неясной этиологии, аллергия к одному из компонентов препарата.

Побочные эффекты

В редких случаях возможны такие побочные эффекты, как тошнота, изменения массы тела, нагрубание молочных желез, изменения настроения, нерегулярные кровянистые выделения. Эти явления могут появиться в первые месяцы приема и обычно проходят сами собой.

Режим применения: прием таблеток следует начинать в первый день менструации. Принимать таблетки нужно по одной в день в течение 28-го дня, прием новой упаковки начинается сразу после окончания предыдущей.



Эконазол (Econazole)

Противогрибковое средство

Крем для наруж. прим. 1% — 10 г; 1% — 20 г;
Экодакс
Супп. вагин. 150 мг; 50 мг: Гино-Певарил

Показания и способы применения

- Вульвовагинальные микозы (молочница), кольпит, в том числе кандидоз влагалища у беременных (эффективнее нистатина; все имидазолы обладают равной эффективностью после применения в течение 7 дней).

Взрослым:

- Интравагинально (крем, свечи): вводят глубоко во влагалище (крем — с помощью аппликатора) в положении лежа 1 р/сут (перед сном). Свечи, содержащие 50 мг препарата, и крем применяют в течение 2 нед, свечи, содержащие 150 мг препарата, — 3 дня.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены (по данным показаниям).

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность.

Относительные: беременность (I триместр), кормление грудью.

Побочные эффекты

- Гиперчувствительность (перекрестная со всеми азолами), другие анафилактические, анафилактоидные и аллергические реакции (в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница).
- Головокружение, головная боль, сонливость.
- Тошнота, рвота, запоры, диарея, потеря аппетита, боли в животе, гепатотоксическое действие (печеночно-клеточное и холестатическое), повышение активности аминотрансфераз, гепатит, печеночная и сердечная недостаточность.
- Гипергликемия, гипертриглицеридемия, нейтропения, периферическая невропатия, кожный зуд, отек легких, удлинение интервала Q-T, судороги, пируэтная тахикардия.
- Зуд, ощущение жжения во влагалище, сыпь в области наружных половых органов, аллергические реакции.

Взаимодействие

См. флуконазол.

Эргокальциферол (Ergocalciferol)

Регулятор кальциево-фосфорного обмена, аналог витамина D

Драже 500 МЕ: Эргокальциферол
Капли для пр. внут. [в масле] 0,625 мг/мл — 5 мл; 0,625 мг/мл — 10 мл; 0,625 мг/мл — 15 мл; 1,25 мг/мл — 5 мл; 1,25 мг/мл — 10 мл: Эргокальциферол
Капли для пр. внут. [в масле] 0,625 мг/мл — 10 мл; 0,625 мг/мл — 15 мл: Эргокальциферол
Капли для пр. внут. [спиртовые] 5 мг/мл — 5 мл: Эргокальциферол
Капс. 1 тыс МЕ; 500 МЕ: Эргокальциферол

Показания и способы применения

- Остеопороз.
 - Кормление грудью.
 - Беременность.
 - Эпилепсия.
 - Дефицит витамина D.
- Взрослым:**
- Остеопороз (инволюционный и постменопаузальный). Витамин D и кальциевые добавки снижают частоту переломов шейки бедра, исключая переломы позвонков при сравнении с плацебо и отсутствием лечения.
 - Кормление грудью (4000 МЕ/сутки, курс — 3 мес). Женщинам, кормящим ребенка грудью и не прошедшим антенатальную профилактику рахита, эргокальциферол назначают с первых дней рождения ребенка в дозе 500–1000 МЕ ежедневно в течение 2–3 нед.
 - Беременность. Прием до 1000 МЕ/сутки считают обоснованным у беременных из группы риска, азиатских женщин и женщин, живущих в северных широтах и снижает число детей, рожденных с низкой массой тела. Беременным женщинам препарат назначают с 30–32 нед беременности до родов ежедневно по 400–500 МЕ/сут; при необходимости суточная доза может быть увеличена до 1000 МЕ/сут.
 - Остеопороз. Комбинация с кальцием эффективна в профилактике снижения плотности костной ткани (для колекальциферола + кальция карбонат). При остеопении и остеопорозе назначают по 3 тыс МЕ/сут в течение 45 дней (под контролем пробы Сулковича еженедельно). Для профилактики остеопороза у женщин в

менопаузе назначают по 400–800 МЕ/сут в сочетании с препаратами Ca^{2+} (1–1,5 г/сут).

- Эпилепсия. Нет доказательств эффективности в контроле приступов, уменьшении побочных эффектов.

Детям:

- Дефицит витамина D^{C} (рахит): внутрь. 1–6 мес: внутрь в дозе 3000 МЕ/сут. 6–12 мес: 6000 МЕ/сут. 1–18 лет: 10 000 МЕ/сут.
- Начинать специфическую профилактику рахита в осенне-зимний период следует у доношенных детей с 3-недельного возраста. Общая доза эргокальциферола на курс профилактики — 150–300 тыс. МЕ. Недоношенным, близнецам и детям, находящимся в неблагоприятных бытовых и климатических условиях, эргокальциферол назначают с 2 нед жизни (при условии восстановления первоначальной массы тела). Курсовая доза эргокальциферола в этих случаях должна составлять 300–400 тыс. МЕ.
- После окончания курса введения эргокальциферола необходимо проводить «поддерживающую» специфическую профилактику рахита по 1 тыс. МЕ 1 раз в 3 дня или по 500 МЕ 6 раз в неделю в течение всего первого года жизни ребенка, за исключением летних месяцев, затем повторяют в осенне-зимнее время до 2-летнего возраста. В местностях с длительной и суровой зимой поддерживающую профилактику рахита проводят до 3-летнего возраста.
- Для лечения рахита I степени доношенным детям назначают ежедневно по 10–15 тыс. МЕ в течение 30–45 дней; курсовая доза — 500–600 тыс. МЕ. При рахите II степени курсовая доза — 600–800 тыс. МЕ; длительность лечения при подостром течении — 30–45 дней, при остром — 10–15 дней. При рахите III степени курсовая доза — 700–800 тыс. МЕ (по 25 тыс. МЕ в течение 30–35 дней); при подостром течении рахита курс лечения — 40–60 дней, при остром — 10–15 дней. При рахите II–III степени для предупреждения рецидивов рекомендуют назначать детям повторный курс лечения в общей дозе 400 тыс. МЕ в течение 10 дней.
- Профилактика рахита. Новорожденные: внутрь в дозе 200–400 МЕ/сут. 1 мес–18 лет: внутрь в дозе 400–600 МЕ/сут.
- Методы профилактики рахита. Метод «дробных доз». Суточную дозу 400–500 МЕ назначают ребенку ежедневно на протяжении всего первого года жизни, за исключением летних месяцев (с учетом количества эргокальциферола, содержащегося в пище ребенка при искусственном вскармливании сухими смесями). Этот метод — наиболее физиологичный, его применяют в большинстве случаев. Метод «витаминных толчков». 20–30 тыс. МЕ 2 раза в неделю в течение 6–8 нед. «Уплотненный» метод. Назначают 200–300 тыс. МЕ в течение 20 дней по 10–15 тыс. МЕ/сут (рекомендуют в условиях Севера, при тяжелых бытовых условиях, недоношенным детям и детям с частыми интеркуррентными заболеваниями).

Противопоказания

Абсолютные: гиперкальциемия, гипервитаминоз D, почечная остеоидистрофия с гиперфосфатемией.

Относительные: атеросклероз, пожилой возраст (может способствовать развитию атеросклероза);

туберкулез легких (активная форма), саркоидоз или другие гранулематозы; ХСН, гиперфосфатемия, фосфатный нефролитиаз, ХПН, беременность (у женщин старше 35 лет), кормление грудью, детский возраст (см. резюме и дополнительные сведения).

Побочные эффекты

- Гипервитаминоз D, гиперкальциемия (гиперкальциурия).
- Ранние. Боль в костях, запор, диарея, дремота, сухость во рту, жажда, энурез, нерегулярные сердечбиения, потеря аппетита, металлический привкус, боль в мышцах, тошнота, рвота, зуд, необыкновенная усталость.
- Поздние. Потемнение мочи, конъюнктивит, снижение либидо, кальцификаты, повышение температуры, повышенное кровяное давление, повышенная чувствительность глаз к свету, раздражение глаз, летаргия, психоз, ринорея, снижение веса.

Взаимодействие

Аналоги витамина D — риск токсических эффектов (особенно не рекомендуют с кальцифедиолом).

Антациды, содержащие алюминий, магний — риск гипералюминемии и гипермагниемии, особенно при ХПН.

Глюкокортикоиды — антагонизм действию витамина D.

Кальцитонин, этидронат, памидронат, пликанидин — антагонизм с витамином D.

Колестирамин, колестипол, минеральные масла — снижение всасывания витамина D и возможно других жирорастворимых витаминов (увеличение дозы витамина D).

Препараты кальция (высокие дозы), диуретики (тиазиды) — риск гиперкальциемии (необходимо контролировать концентрацию кальция в сыворотке при длительном лечении).

Препараты, содержащие фосфор (высокие дозы), — риск гиперфосфатемии.

Противосудорожные средства (гидантоин, барбитураты, примидон) — снижение эффективности витамина D (дополнительное введение витамина D при длительном лечении антиконвульсантами).

Сердечные гликозиды — риск гиперкальциемии и аритмий (с осторожностью!).

Эритромицин (Erythromycin)

Антибиотик-макролид

Таб. п.к.о. 100 мг; 100 мг; 250 мг: *Эомицин*

Таб. п.к.о. 100 мг; 200 мг; 250 мг; 500 мг: *Эритромицин*

Таб. покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100 мг; 250 мг: *Эритромицин*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 100 мг; 200 мг; 50 мг: *Эритромицин*

Лиоф. для приг. р-ра для в/в введ. 100 мг; 100 мг; 200 мг: *Эритромицин*

Супп. рект. [для детей] 100 мг; 50 мг: *Эритромицин*

Супп. рект. [для детей] 100 мг; 50 мг: *Эритромицин*

Супп. рект. [для детей] 100 мг; 50 мг: *Эритромицин*

Показания и способы применения

- Гонорея.
- Мочеполовые инфекции у беременных.
- Неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей прямой кишки, при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и других).
- Профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах, в том числе.
- Эндоскопия.
- Неосложненный генитальный хламидиоз, негемококковый уретрит.

Взрослым:

- Гонорея: по 0,5 г каждые 6 ч в течение 3 дней, далее по 0,25 г каждые 6 ч, 7 дней. Средство 2-го ряда, курсовая доза 9 г при гонорейном теносиновиите и артрите: внутрь 500 мг каждые 6 ч, курс 5 дней.
- Мочеполовые инфекции у беременных, вызванные *Chlamydia trachomatis*: 0,5 г 4 р/сут, не менее 7 дней или (при плохой переносимости) — 0,25 г 4 р/сут, не менее 14 дней. 333 мг 3 р/сут или 500 мг 4 р/сут, 7–14 дней.
- Неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей прямой кишки, при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и других): 0,5 г 4 р/сут, не менее 7 дней. У беременных: 333–500 мг 4 р/сут, 7 дней; внутрь 500 мг 2 р/сут, 7 дней, эффективность 7-дневного курса по 1 г/сут уступает такому же по 2 г/сут, 7-дневный менее эффективен, чем 14-дневный.
- Профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах, в том числе.
- Эндоскопия: 1 г для взрослых далее по 0,5 г повторно через 6 ч.

Детям:

- Неосложненный генитальный хламидиоз, негемококковый уретрит:
 - внутри. 12–18 лет: по 500 мг 2 р/сут в течение 14 дней.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, значительное снижение слуха, одновременный прием терфенадина или астемизола, беременность (для эритромицина эстолата).

Относительные: аритмии (в анамнезе), удлинение интервала Q–T, желтуха (в анамнезе), печеночная и/или почечная недостаточность, кормление грудью, миастения, порфирия.

Побочные эффекты

- Требуют отмены препарата в 0–2,8%, у беременных — 26–23% (умеренные проявления).
- Аллергические реакции: крапивница, др. формы кожной сыпи (0,4%), мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эозинофилия, зуд, редко — анафилактический шок.
- Гепатотоксическое действие (0,2–0,8%) (чаще при применении эритромицина эстолата): недомогание, тошнота, рвота, спазматические боли в животе, кожная сыпь, повышение температуры тела, желтуха, изменение лабораторных показателей (признаки холестаза) — все симптомы исчезают после отмены препарата, повышение активности печеночных трансаминаз.

- Флебит в месте в/в введения.
- Редко — токсическое действие на сердце: удлинение интервала Q–T на ЭКГ, мерцание и/или трепетание предсердий, внезапная смерть (у больных с удлиненным интервалом Q–T на ЭКГ).
- Потеря слуха, обычно обратимая (при использовании высоких доз (≥ 4 г/сут.) у больных с заболеваниями печени или почек и/или пожилого возраста).
- Нарушение функций ЖКТ 34–71%, в зависимости от дозы^B: гастралгия, абдоминальные боли, диарея (9,5%^B), тошнота (6,7%^B), рвота (приводящая к отмене лечения в 7,2%), тенезмы, дисбактериоз, псевдомембранозный энтероколит, холестатическая желтуха, панкреатит.
- Кандидоз полости рта, кандидоз влагалища.
- Агранулоцитоз, нейротоксичность (психотические реакции и кошмары), миастения-подобный синдром.
- Местно: шелушение, покраснение, зуд, сухость кожи, раздражение, покальвание, местное повышение температуры.

Взаимодействие

Алкоголь — увеличение максимальной концентрации алкоголя в крови на 40%, при одновременном применении с эритромицином для в/в введения.

Алфентанил — увеличение периода действия алфентанила при длительном применении эритромицинов (ингибирование ферментов печени).

Астемизол, терфенадин, цизаприд — усиление риска токсического действия на сердце, фибрилляция и трепетание желудочков, пароксизмальная тахикардия и смерть. Применение противопоказано!

Варфарин — повышение риска кровотечений, особенно у лиц пожилого возраста, за счет увеличения ПВ, ослабления метаболизма и клиренса варфарина, применение требует мониторинга ПВ.

Глюкокортикоиды — снижение их биотрансформации.

Дигоксин — увеличение его содержания, за счет препятствия инактивации в кишечнике (изменение кишечной флоры под влиянием эритромицина).

Другие препараты, оказывающие ототоксическое действие, — увеличение риска последнего, особенно при использовании высоких доз и при нарушении функций почек.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — увеличение риска острого рабдомиолиза после окончания лечения эритромицином.

Карбамазепин, вальпроевая кислота — увеличение их концентрации в крови, развитие токсического эффекта, одновременное применение не рекомендуется.

Ксантины: аминофиллин (зуфиллин), кофеин, теофиллин — повышение концентрации в крови и токсичности ксантинов за счет уменьшения их клиренса в печени (через 6 дней).

Местно — наносить на чистую кожу (не применять совместно с другими препаратами для местного применения, антисептиками, репеллентами, парфюмом, гигиеническими и косметическими средствами).

Пенициллины — препятствие развитию бактерицидного эффекта пенициллинов за счет бактериостатического действия.

Средства, оказывающие гепатотоксическое действие, — увеличение риска токсического действия на печень.

Средства, удлиняющие интервал Q-T — увеличение риска аритмий.

Триазолам и мидазолам — усиление фармакологических эффектов этих препаратов за счет снижения их клиренса.

Хлорамфеникол (левомицетин), линкозамиды — уменьшение эффекта, за счет вытеснения из связи с 50S субъединицей рибосом, одновременное применение не рекомендуется.

Циклоспорин — увеличение его концентрации в плазме крови, риск нефротоксического действия.

Циметидин — увеличение плазменной концентрации эритромицина, риск потери слуха.

Эрготамин — подавление его метаболизма, усиление спазма сосудов.

Эстрадиол (Estradiol)

Эстроген

Драже 2 мг: *Прогинова*

Таб. п.о. 2 мг: *Эстрофем*

Р-р для в/м введ. [масляный] 1 мг/мл: *Эстрадиол*

Гель трансдерм. 0,5 мг — 0,5 г; 0,5 мг — 0,5 г; 1 мг — 1 г; 1 мг — 1 г: *Дивигель*

Трансдерм. тер. сис. 3,9 мг/12,5 кв.см; 7,8 мг/25 кв.см: *Климара*

Гель трансдерм. 0,6 мг/г — 80 г: *Эстрожель*

Показания и способы применения

- Рак молочной и грудной железы (метастатический, в качестве паллиативной терапии у мужчин и женщин в постменопаузе или после овариэктомии).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии).
- Гипогонадизм (у женщин).
- Яичниковая недостаточность (первичная).
- Вазомоторные симптомы менопаузы.
- Атрофический вагинит.
- Атрофия (крауроз) вульвы.
- Постменопаузальный остеопороз.
- Атрофический уретрит.
- Урогенитальные расстройства (диспареуния, тригонит).
- Гирсутизм при СПКЯ.
- Вагинит (у девочек).
- Гипо-, олиго- или дисменорея, обусловленные гипофункцией яичников и недоразвитием матки.
- Бесплодие, обусловленное гипофункцией яичников и недоразвитием матки.
- Слабость родовой деятельности.
- Вирильный гипертрихоз у женщин.
- Стимуляция гемопоза у мужчин при остром радиационном поражении (количество лейкоцитов менее $2 \times 10^9 / л$).

Взрослым:

- Трансдермальные системы с эстрадиолом назначают только женщинам.
- При эстрогенной недостаточности у женщин, перенесших гистерэктомию, целесообразно назначать монотерапию эстрогенами (в комбинировании с гестогенами необходимости нет).
- Рак молочной и грудной железы (метастатический, в качестве паллиативной терапии у мужчин и женщин в постменопаузе или после овариэктомии): внутрь в дозе 10 мг 3 р/сут в течение 3 мес и более.
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии): внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата^{®2}) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед; одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед. (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 0,5–1 мг ежедневно или через 1–2 дня, курсами по 10–15 инъекций. При возобновлении симптомов курс лечения повторяют. Дозы необходимо подбирать строго индивидуально в зависимости от фазы климактерического периода и тяжести заболевания. У пациентов, перенесших овариэктомию, эстрадиол в виде трансдермальной системы по сравнению с плацебо повышает концентрацию ФСГ и лутропина в плазме крови ($p < 0,01$) и снижает частоту и интенсивность приливов ($p < 0,01$)^С при частоте побочных эффектов 31%.
- Гипогонадизм (у женщин); внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола дипропионата) в дозе 1,5–2 мг ежемесячно; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед. Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед. (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения.

- Яичниковая недостаточность (первичная): внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата[®]) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед. Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата* в масле) в дозе 1–2 мг ежедневно или через день в течение 1–2 мес и более, до пальпируемого увеличения матки. В дальнейшем — прогестерон внутримышечно по 5 мг/сут в течение 6–8 дней. При необходимости проводят повторные курсы гормонотерапии.
- Вазомоторные симптомы менопаузы: внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола ципионата[®]) в дозе 1–5 мг еженедельно в течение 3–4 нед, обычно в — циклическом режиме: 3 нед лечения с последующим перерывом 1 нед; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата[®]) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед. Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. В виде трансдермальной эмульсии — местно, накладывая на кожу два покрытых фольгой пакетика (1,74 г), выделяющих препарат в дозе 50 мкг/сут. Содержимое каждого пакетика втирают в кожу бедер и голеней (по одному пакетик на конечность) в течение 3 мин до полного всасывания. Остатки эмульсии с ладоней втирают в кожу ягодиц. У пациенток в постменопаузе эстрадиол в виде трансдермальных систем и трансдермальной эмульсии по сравнению с плацебо достоверно снижает частоту приливов, потливости и восстанавливает цитологический профиль эпителия влагалища при большей частоте побочных эффектов. У пациенток в постменопаузе эстрадиол в виде трансдермальной системы снижает через 6 мес частоту приливов и потливости с 65% до 15%, тревоги — с 60% до 10%, депрессии — с 50% до 10%. Интраназальное применение эстрадиола при коррекции симптомов менопаузы сравнимо по эффективности с трансдермальным применением и приемом внутрь.
- Атрофический вагинит: внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед. Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения.
- Атрофия (крауроз) вульвы: внутрь по 0,5–2 мг/сут (500–2000 мкг/сут) в циклическом или непрерывном режиме; внутримышечно (в виде эстрадиола валерата[®]) в дозе 10–20 мг каждые 4 нед. Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения.
- Постменопаузальный остеопороз (профилактика в сочетании с полноценной диетой, обогащенной кальцием, и физической активностью): внутрь по 0,5 мг/сут (500 мкг/сут) в циклическом режиме (21 день приема с последующим перерывом в течение 5 дней). Одну ТТС матричного типа, выделяющую 25–100 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют, в зависимости от вида системы, каждые 3–7 дней в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). После первых 30 дней возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. Одну ТТС резервуарного типа, выделяющую 50–100 мкг/сут препарата, помещают на кожу и носят постоянно. Заменяют каждые 3–4 дня в течение 3 нед (в циклическом режиме длительность цикла составляет 4 нед). Через 30 дней применения возможна коррекция дозы; последующую коррекцию производят каждые 3–6 мес лечения. При постменопаузальном остеопорозе эстрадиол снижает скорость снижения костной массы у пациенток высокого риска (более 3,5% костной массы в год) с $7,3 \pm 1,0\%$ до $4,2 \pm 0,4\%$ в год при

недостовверном эффекте у пациентов среднего и невысокого риска ($-1,1 + 0,4\%$ в год).

- Гипо-, олиго- или дисменорея, обусловленные гипофункцией яичников и недоразвитием матки: внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 0,5–1 мг в течение 15–16 дней после окончания менструации и затем, при наличии показаний, — прогестерон или эгистерон в течение 6–8 дней. Курс лечения можно повторять несколько раз в те же сроки (после окончания менструации).
- Бесплодие, обусловленное гипофункцией яичников и недоразвитием матки: внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 0,5–1 мг в течение 15–16 дней после окончания менструации и затем, при наличии показаний, — прогестерон или эгистерон в течение 6–8 дней. Курс лечения можно повторять несколько раз в те же сроки (после окончания менструации).
- Слабость родовой деятельности: внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 4–5 мг за 2–3 ч перед введением родостимулирующих препаратов.
- Переношенная беременность: внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 4–5 мг за 2–3 ч перед введением родостимулирующих препаратов.
- Подавление лактации. Исторически эстрогены использовали для подавления лактации, но в настоящее время применение не рекомендовано вследствие повышения риска возникновения послеродовых тромбозов.
- Обычно с 10–20-го дня после облучения при тяжелых поражениях, и с 15–18-го дня — при более легких поражениях — внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе мг через 1–2 дня. Курс лечения — 10 инъекций (при необходимости — до 15).
- Алопеция при гиперандрогемии. При гиперандрогенной алопеции местное применение 0,025% эстрадиола в течение 6 мес и более снижает частоту прогрессирования с 50% до 11%^C.
- Возможные режимы назначения эстрадиола: внутрь по 2 мг/сут в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней, после чего продолжают лечение. Длительность терапии — до 6 мес, после чего проводят обследование для решения вопроса о целесообразности продолжения заместительной эстрогенной терапии. У женщин с удаленной маткой или в менопаузе лечение можно начинать в любой день. При сохраненном менструальном цикле прием первой таблетки начинают с 5-го дня цикла (первым днем цикла считают первый день менструации).
- При патологических явлениях, связанных с наступлением климактерического периода, — внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 0,5–1 мг ежедневно или через 1–2 дня, курсами по 10–15 инъекций. При возвращении симптомов курс лечения повторяют. Дозы необходимо подбирать строго индивидуально в зависимости от фазы климактерического периода, тяжести заболевания.
- При вторичной аменорее — внутримышечно (в виде 0,1% раствора эстрадиола дипропионата в масле) в дозе 1 мг ежедневно в течение

15–16 дней, с последующим назначением прогестерона или эгистерона в течение 6–8 дней. Если стойкий клинический эффект отсутствует, то курс лечения повторяют.

- Местно, в виде назального спрея (150 мкг за одно нажатие). Начальная доза — 300 мкг/сут, поддерживающая доза — 150–600 мкг/сут.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

- Гиперплазия эндометрия.
- Генитальное или маточное кровотечение: применение эстрогенов может затруднить диагностику. При его развитии необходима отмена эстрогенов и тщательное обследование; в случае кровотечений, обусловленных гиперплазией или раком эндометрия, возможно ухудшение состояния.
- Нарушение функции или болезни печени (особенно обструктивного типа): применение эстрогенов противопоказано.
- Гиперчувствительность к эстрогенам или любому из компонентов лекарственной формы.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли (известные или предполагаемые): применение эстрогенов противопоказано в связи с повышенным риском прогрессирования процесса (особенно при длительном применении).
- Порфирия.
- Нарушения зрения, включая внезапную диплопию, мигрень, пропгроз, частичную или полную потерю зрения: необходимо отменить препарат и провести тщательное обследование; при обнаружении отека соска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки лечение эстрогенами прекращают.
- Активный или недавний (в течение последнего года) тромбоз или тромбозообразующие состояния, включая тромбоз сосудов головного мозга, глубоких вен (активный), инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, тромбоз сосудов сетчатки, инсульт: применение эстрогенов противопоказано во всех случаях, за исключением назначения по поводу рака простаты или молочной железы.
- Беременность.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в грудной клетке, тромбозы или тромбообразование, инфаркт миокарда или коронарный тромбоз, сердечное, тромбозы легочной артерии, тромбозы, тромбозы вен, тромбозы поверхностных и глубоких вен), АТ, усиление варикозного расширения вен.

Со стороны дыхательной системы: плевральные инфекции, обострение бронхиальной астмы, бронхит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, заложенность носа.

Со стороны ЖКТ: боли и вздутие живота, анорексия, запор, диспепсия, вздутие живота, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, гастроэнтерит, изменения аппетита, кишечная колика.

Со стороны мочевыделительной системы: инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочевого пузыря, диурия, цистит.

Со стороны нервной системы: обострение эпилепсии, неврит, инсульт, тревожность, астения,

депрессия, головокружение, головная боль, бессонница, мигренозные головные боли, расстройства эмоциональной сферы, гипестезия, деменция, раздражительность, хорея, нервозность.

Дерматологические: многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая сыпь, кожный зуд, высыпания, раздражение и покраснение кожи, акне, хлоазма или мелазма, выпадение волос с волосистой части головы.

Со стороны органов зрения: неврит зрительного нерва, тромбоз сосудов сетчатки, непереносимость контактных линз, изменение кривизны роговицы, нарушения зрения.

Гиперчувствительность.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, маточные кровотечения или кровомазание, вагинальное кровотечение, меноррагия, гиперплазия или рак эндометрия, рак яичника, рост лейомиомы матки, дисменорея, кистозные изменения (яичников, молочных желез), белки, вагинит, грибковый вагиноз, кандидоз, диспареуния, снижение или усиление либидо, вагинальное отделяемое, изменения эктропиона шейки матки, изменения цервикального секрета, предменструальноподобный синдром.

Молочные или грудные железы: боли или нагрубание молочных желез у мужчин при раке простаты и женщин, увеличение молочных желез у женщин, гинекомастия, опухоли, рак, фиброзно-кистозные изменения молочных желез, галакторея.

Канцерогенность (мутатгенность): повышение риска развития рака эндометрия (в 5–10 раз), молочной железы, яичника у женщин в постменопаузе. У животных эстрогены могут повышать риск возникновения рака молочной железы, шейки матки, печени, поджелудочной железы, яичка, матки, влагиалица. Возможно повышение риска развития рака грудной железы у мужчин.

Прочие: периферические отеки, обструкция желчевыводящих путей, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха, желчная колика, увеличение гемангиом печени, нарушение функций печени, гиперкальциемия, гипокальциемия, обострение СКВ и порфирии, задержка натрия, боли в спине и шее, гриппоподобный синдром, задержка жидкости или отеки, приливы, инфекции, грибковые инфекции, увеличение или снижение массы тела, утомляемость, простой герпес, гирсутизм, мышечный спазм, судорожные стягивания мышц голеней, остеоартроз, абсцессы десен; повышение концентрации глюкозы (снижение толерантности к глюкозе), триглицеридов, кальция, кортикостероидсвязывающего глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны, церулоплазмина, ЛПВП, кортизола, фосфолипидов, пролактина, протромбина, натрия, факторов свертывания II, VII, VIII (коагулянтной активности), IX, XI, комплексов VII–X и II–VII–X, плазминогена, T_4 , Fe, Cu^{2+} в крови, снижение активности антифактора Ха или антитромбина III; снижение концентрации антитромбина III, ЛПНП, общего холестерина, фолатов, пиридоксина в крови и прегнандиола в моче повышение концентрации (за исключением трансдермальных систем эстрадиола); повышение количества тромбоцитов, ПВ, времени агрегации тромбоцитов, частичного тромбопластинного времени.

Взаимодействие

Барбитураты, анксиолитические средства (транквилизаторы), наркотические анальгетики, препараты для общей анестезии — ускорение метаболизма эстрадиола.

Бромкриптин — необходима коррекция его дозы.

Гепатотоксичные средства (абакавир, алдеслейкин, амидарон, анаболические стероиды, андрогены, аспарагиназа, парацетамол (при длительной высокодозной терапии или острой передозировке), ацитретин, вальпроевая кислота, ретинол [при хронической передозировке], галотан, дапсон, даунорубин, дисульфирам, жировые эмульсии [при внутривенном длительном использовании], препараты железа [при передозировке], зидовудин, соединения золота, ингибиторы АПФ, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иматиниб, итраконазол, карбамазепин, кармустин, дансон, даунорубин, дисульфирам, ко-тримоксазол, ламивудин, меркаптопурин, метотрексат, метилдопа, налтрексон [при длительном использовании в высоких дозах], невирапин, никотиновая кислота [при применении в высоких дозах в качестве гиполипидемического средства в лекарственной форме замедленного высвобождения], нилутамид, нитрофураны, НПВС, пликамадия, рифампицин, росиглитазон, сульфаниламиды [при системном применении], тизанидин, толкапон, торемифен, третиноин, фенотиазин, фенитоин, флуконазол, флутамид, цитарабин, эпирубидин, эритромицин, этанол, этионамид, этретинат), особенно дантролен и изониазид, — повышение риска развития гепатотоксичности и фатального гепатита при параллельном применении; риск значительно повышается у женщин старше 35 лет при длительном лечении и заболеваниях печени в анамнезе.

Глюкокортикоиды — изменение их метаболизма и степени связывания с белками, сопровождающееся снижением клиренса, повышением периода полувыведения и усилением терапевтических и побочных эффектов; может потребоваться коррекция дозы глюкокортикоидов.

Добавки и средства, содержащие кальций, — повышение абсорбции кальция и рецидив нефролитиаза у предрасположенных пациентов; можно использовать в терапевтических целях для повышения массы костной ткани.

Ингибиторы цитохрома CYP3A4 (грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, циметидин, эритромицин) — повышение концентрации эстрогенов в плазме крови при параллельном применении с усилением их побочных эффектов.

Индукторы цитохрома CYP3A4 (дексаметазон, препараты зверобоя продырявленного, карбамазепин, мепробамат, рифампицин, фенилбутазон, фенитоин, фенобарбитал) — снижение концентрации эстрогенов в плазме крови при параллельном применении, что может снизить их терапевтическую эффективность или вызвать рецидивы маточных кровотечений; взаимодействие с трансдермальными системами эстрогенов не изучено.

Кортикотропин (при длительном лечении) — усиление противовоспалительного эффекта эндогенного кортизола, индуцируемого кортикотропином, при параллельном применении.

Курение — повышение риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, транзиторных ишемических атак, тромбоза, тромбоза легочной артерии) у пациентов, получающих высокие дозы эстрогенов в виде контрацептивов; риск увеличивается с повышением длительности курения, возрастом (особенно у женщин старше 35 лет); возможно ускорение метаболизма эстрогенов и снижение их эстрогенного эффекта; риск при использовании эстрогенов у курильщиц при оварииальной недостаточности неизвестен.

Прогестины — повышение риска развития рака молочной железы, нарушения метаболизма липопротеинов и толерантности к глюкозе при параллельном применении по сравнению с монотерапией эстрогенами.

Соматропин — преждевременное закрытие зон роста костей при параллельном применении в предпубертатном периоде.

Средства, вызывающие панкреатит, особенно диданозин, ламивудин, залцитабин, — повышение риска возникновения панкреатита при параллельном применении, особенно при наличии у пациента факторов риска (высокая концентрация триглицеридов в плазме крови); случаи развития панкреатита при применении физиологических доз эстрогенов не описаны.

Тамоксифен — влияние на его эффективность при параллельном применении.

Фолиевая кислота и препараты цитовидной железы — усиление действия эстрадиола.

Циклоспорин — эстрогены ингибируют метаболизм циклоспорина, повышая его концентрацию в плазме крови, что может увеличить риск гепато- и нефротоксичности; следует комбинировать с большой осторожностью под постоянным контролем концентрации циклоспорина в плазме крови, функции печени и почек.

Эстрадиол повышает эффективность гипопидемических лекарственных средств.

Эстрадиол ослабляет эффекты мужских половых гормонов, гипогликемических, диуретических, гипотензивных препаратов и антикоагулянтов.

Концентрация в плазме уменьшается при одновременном использовании фенилбутазона и некоторых антибиотиков (ампициллина, рифампицина), что связано с изменением микрофлоры в кишечнике.

Эстрадиол + Левоноргестрел (Estradiol + Levonorgestrel)

Эстроген+гестаген, противоклимактерическое средство

Драже: *Климонорм*

Показания и способы применения

- Заместительная терапия при недостатке женских половых гормонов после нормального, преждевременного или хирургически обусловленного наступления менопаузы.

- Психические и вегетативные симптомы климактерических расстройств в пре- и постменопаузе, постменопаузальный остеопороз — нет доказательств.

- Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в пре- и постменопаузе — применение неэффективно и нежелательно.

Взрослым:

- Внутрь по 1 драже в сутки в течение 21 дня (по возможности — в одно и то же время). Начинают с приема желтых драже в течение 9 дней, затем — коричневые драже (с 10-го дня в течение 12 дней). При пропуске приема препарат необходимо принять в течение ближайших 12 ч, чтобы избежать возникновения межменструального кровотечения. При нормальном течении менструального цикла лечение начинают с 5-го дня цикла.

- В период пре- и перименопаузы лечение начинают с 4-го дня цикла. Во время менопаузы лечение можно начинать в любой день. По истечении 21 дня следует семидневный перерыв, во время которого обычно возникает кровотечение по типу менструального. По окончании семидневного перерыва начинают новый цикл лечения. При отсутствии кровотечения во время семидневного перерыва прием препарата следует начинать только после исключения беременности. Для обеспечения эффективной профилактики остеопороза лечение должно продолжаться не менее 10 лет.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, острые или хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, рак печени, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), гемангиома, нарушения мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), рак молочной железы и подозрение на него, рак эндометрия, гиперлиппротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), герпетическая инфекция (в том числе в анамнезе), вагинальные кровотечения, метроррагия неясной этиологии, ИБС, атеросклероз, порок сердца, миокардит.

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Относительные: мигрень, эпилепсия, депрессия, сильная головная боль, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, бронхиальная астма, ХСН, отосклероз, рассеянный склероз, АГ, гиперлиппротеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), тромбоз, тромбоэмболическая болезнь, заболевания печени (в том числе порфирия) и желчного пузыря при нормальных функциональных тестах, лейомиома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброаденома молочной железы, эстрогензависимые опухоли, миома матки, мастопатия, язвенный колит, почечная недостаточность.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, левоноргестрел.

Взаимодействие

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

Эстрадиол + Медроксипрогестерон (Estradiol + Medroxyprogesterone)

Эстроген+гестаген, противоклимактерическое средство

Таб. Дивина

Таб. 1 мг+2,5 мг; 2 мг+5 мг: Индивина

Показания и способ применения

- Эстрогенная недостаточность (в том числе климактерический синдром), постменопаузальный остеопороз (профилактика): доказательств эффективности нет.

Взрослым:

- Внутри. Дивитрен: по 1 белой таблетке в день (эстрадиола валерата по 2 мг) в течение 70 дней цикла, с 71-го по 84-й день — голубые таблетки (эстрадиола валерата по 2 мг и медроксипрогестерона ацетата по 20 мг), с 85-го по 91-й день — желтые таблетки, не содержащие активных веществ. У большинства женщин на 87-й день цикла начинается менструальноподобное кровотечение. При необходимости циклы повторяют. Кровотечение может начаться во время приема голубых таблеток (в этом случае прием сразу же прекращают, а после остановки кровотечения возобновляют прием белых таблеток).
- Дивина: по 1 таблетке в течение 21 дня, затем следует семидневный перерыв, после которого вновь начинают прием. В течение первых 11 дней следует принимать белые таблетки, содержащие только эстроген, затем, в течение 10 дней — голубые, содержащие комбинацию эстрогена с прогестероном. Лечение можно начинать в любое время, если нормальный менструальный цикл прекратился или он нерегулярен, а также на 5-й день после начала менструации. Менструальноподобное кровотечение начинается в течение 1 нед, свободной от приема дивины*. В периоде климакса возможны различия в продолжительности менструального цикла.
- Индивина: внутрь по 1 таблетке ежедневно в одно и то же время суток. Начальная доза — 1 мг/2,5 мг. Дозу корректируют в зависимости от эффекта: для предотвращения спонтанных кровотечений — 2,5 мг медроксипрогестерона; при неэффективности дозу увеличивают до 5 мг (таблетки 2 мг/5 мг). Для поддерживающей терапии применяют наименьшие эффективные дозы. При отсутствии предшествующей заместительной гормональной терапии лечение можно начинать в любой день цикла. В противном случае прием следует начинать после окончания очередного цикла.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, тромбоз глубоких вен нижних конечностей,

тромбоэмболия (в том числе легочной артерии в анамнезе за последние два года), АГ, резистентная к терапии, острый гепатит, печеночная недостаточность, опухоли гипофиза, эстрогензависимые опухоли (включая рак молочной железы, матки), эндометриоз, метроррагия неясной этиологии, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), серповидно-клеточная анемия, беременность, лактация.

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Относительные: Рассеянный склероз, СКВ, эпилепсия, эпилептический синдром, сахарный диабет, доброкачественные новообразования молочной железы, АГ, ХСН, ХПН, бронхиальная астма, порфирия, отосклероз, эстрогензависимые опухоли в анамнезе, холелитиаз, выраженное ожирение (в том числе в анамнезе), мигрень.

Побочные эффекты

См. медроксипрогестерон, эстрадиол.

Взаимодействие

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов, возможно, связанное с ингибированием конъюгации.

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Бензодиазепины, кофеин — ингибирование их метаболизма.

Гепатотоксические средства — усиление токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Глюкокортикоиды — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.

Клофибрат — снижение его эффективности.

Курение табака — возможно снижение концентрации эстрогенов вследствие индукции микросомальных ферментов печени, увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.

Сахароснижающие средства, принимаемые внутрь, и инсулин — при совместном применении возможно снижение эффективности инсулина и сахароснижающих средств вследствие увеличения толерантности к глюкозе, особенно у лиц с сахарным диабетом.

Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, гризеофульвин, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин, фенитоин) — снижение активности оральных контрацептивов.

Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска развития двигательных нарушений, повышения концентрации антидепрессантов, хорея.

Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Эстрадиол + Норгестрел (Estradiol + Norgestrel)

Эстроген+гестаген, противоклимактерическое средство

Драже: Цикло-Прогинова

Показания и способы применения

- Климактерические расстройства в пре- и постменопаузе.
- Климактерический синдром, проявляющийся приливами, усиленным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, постменопаузным остеопорозом, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек (ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин, сухость слизистых оболочек мочеполовых органов).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии по поводу незлокачественных заболеваний или лучевой кастрации), дисменорея, аменорея (первичная и вторичная).
- Профилактика постменопаузного остеопороза — нет доказательств^A (принадлежность к европейской или азиатской расе, низкорослость, дефицит массы тела, ранняя менопауза, остеопороз в семейном анамнезе, недостаточное поступление Ca^{2+} с пищей, гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем).

Взрослым:

- Внутри по 1 драже в день (с 5-го по 25-й день менструального цикла) после завтрака или ужина, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. После завершения приема препарата из первой календарной упаковки — перерыв 7 дней, во время которого через 2–4 дня после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение. Если врач не назначает иной режим лечения, то после семидневного перерыва начинают принимать препарат из следующей упаковки. При отсутствии кровотечения во время семидневного перерыва лечение продолжают только после исключения беременности.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак), тромбозы (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидно-клеточная анемия, рак молочной железы и эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или кожный зуд во время предыдущей беременности, отосклероз с ухудшением слуха во время беременности, метроррагия неясной этиологии.

См. эстрадиол, норгестрел.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, АГ, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорея,

тетания, порфирия, рассеянный склероз, туберкулез, заболевания почек.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, норгестрел.

Взаимодействие

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

Эстрадиол + Норэтистерон (Estradiol + Norethisterone)

Эстроген+гестаген, противоклимактерическое средство

Таб. п.о.: *Активел*

Таб. п.п.о.: *Клиогест*

Таб. п.п.о.: *Паузогест*

Таб. п.о.: *Трисекванс*

Показания и способы применения

- Климактерические расстройства в постменопаузе (не ранее чем, через один год после наступления менопаузы): приливы, усиленное потоотделение, нарушения сна, раздражительность, депрессия, забывчивость, постменопаузный остеопороз (нет доказательств), дегенеративные изменения кожи и слизистых оболочек (ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин, сухость слизистых оболочек мочеполовых органов).
- Профилактика постменопаузного остеопороза (принадлежность к европейской или азиатской расе, низкорослость, дефицит массы тела, ранняя менопауза, остеопороз в семейном анамнезе, недостаточное поступление Ca^{2+} с пищей, гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем).

Взрослым:

- Внутри по 1 таблетке в сутки ежедневно. Прием начинают в любой день, принимают без перерыва.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, острые или хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, рак печени, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), гемангиома, нарушения мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульт), рак молочной железы и подозрение на него, рак эндометрия, гиперлипотеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), герпетическая инфекция (в анамнезе), вагинальные кровотечения, метроррагия неясной этиологии, ИБС, атеросклероз, порок сердца, миокардит.

См. эстрадиол, норэтистерон.

Относительные: мигрень, эпилепсия, депрессия, сильная головная боль, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, бронхиальная астма, ХСН, отосклероз, рассеянный склероз, АГ, гиперлипотеинемия, идиопатическая желтуха (в том числе во время предшествующей беременности), тромбозы (в том числе в анамнезе), тромбозы (в том числе порфирия) и желчного пузыря при нормальных функциональных тестах,

лейомиома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, фиброаденома молочной железы, эстроген-зависимые опухоли, миома матки, мастопатия, язвенный колит, почечная недостаточность.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, норэтистерон.

Взаимодействие

См. медроксипрогестерон + эстрадиол.

См. эстрадиол, норэтистерон.

Эстрадиол + Ципротерон (Estradiol + Cyproterone)

Эстроген+антиандроген,
противоклимактерическое средство

Таб. по.: Климен

Показания и способы применения

- Климактерические расстройства в пре- и постменопаузе.
- Климактерический синдром, проявляющийся приливами, усиленным потоотделением, нарушениями сна, раздражительностью, депрессией, забывчивостью, постменопаузным остеопорозом, дегенеративными изменениями кожи и слизистых оболочек (ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин, сухость слизистых оболочек мочеполовых органов).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии по поводу незлокачественных заболеваний или лучевой кастрации), дисменорея, аменорея (первичная и вторичная).
- Профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в постменопаузе.
- Гирсутизм (9 исследований).

Взрослым:

- Внутрь по 1 драже в день (с 5-го по 25-й день менструального цикла) в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. После завершения приема препарата из первой календарной упаковки — перерыв 7 дней, во время которого через 2–4 дня после приема последнего драже начинается менструальноподобное кровотечение. Если врач не назначает иной режим лечения, то после семидневного перерыва начинают принимать препарат из следующей упаковки. При отсутствии кровотечения во время семидневного перерыва лечение продолжают только после исключения беременности.
- Женщинам, у которых уже прекратились менструации, лечение назначает врач (в том числе пациенткам после овариэктомии, с аменореей или кровотечениями с нерегулярными интервалами) — по 1 драже в сутки в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак), тромбозомболия (в том числе в анамнезе) и повышенный

риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидно-клеточная анемия, рак молочной железы и эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или зуд кожи во время предыдущей беременности, отосклероз с ухудшением во время беременности.

См. эстрадиол, ципротерон.

Относительные: Мигрень, бронхиальная астма, ХСН; заболевания печени и желчного пузыря, АГ, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорея, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек.

Побочные эффекты

См. эстрадиол, ципротерон.

Взаимодействие

См. эстрадиол, ципротерон.

Эстриол (Estriol)

Эстроген

Таб. 2 мг: Овестин

Крем вагин. 1 мг/г — 15 г: Овестин

Супп. вагин. 0,5 мг: Овестин

Супп. вагин. 0,5 мг: Эстрокад

Показания и способы применения

- Эстрогенная недостаточность (в том числе после овариэктомии).
- Гипогонадизм, половой инфантилизм (у женщин).
- Яичниковая недостаточность (первичная).
- Вазомоторные (приливы, потливость) и другие (нарушения сна, раздражительность, депрессия, забывчивость, дегенеративные изменения кожи и слизистых оболочек, ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин) симптомы менопаузы.
- Атрофический вагинит.
- Пролежень влагалища.
- Атрофия (крауроз), зуд вульвы.
- Атрофический уретрит, цистит (в постменопаузе, при наличии дизурии, частого мочеиспускания или недержания мочи; при интравагинальном применении).
- Бесплодие, обусловленное цервикальным фактором.
- Вагинит (у девочек).
- Неясные результаты мазка из влагалища (с диагностической целью).
- Пред- и послеоперационное лечение при оперативных вмешательствах, выполненных с помощью влагалищного доступа, в постменопаузе.
- Профилактика рецидивирующих инфекций влагалища и нижних отделов мочевыводящих путей.
- При эстрогенной недостаточности женщинам, перенесшим гистерэктомию, препарат целесообразно назначать в монотерапии (в комбинации с гестогенами необходимости нет).

Взрослым:

- Эстрогенная недостаточность (в том числе после овариэктомии): внутрь по 1,5–2 мг/сут в течение десяти дней с последующим перерывом в течение 20 дней. При ослаблении симптомов рекомендовано сократить время приема препарата до семи дней в месяц. Лечение следует продолжать в течение 6 мес. У пациенток после овариэктомии эстриол (накожно в дозе 2 мг/сут в течение трех лет) поддерживает толщину эпидермиса достоверно большей, нежели в контрольной группе^С.
- Яичниковая недостаточность (первичная): внутрь по 1,5–2 мг/сут в течение десяти дней с последующим перерывом в течение 20 дней. При ослаблении симптомов рекомендовано сократить время приема препарата до семи дней в месяц. Лечение следует продолжать в течение 6 мес.
- Вазомоторные (приливы, потливость) и другие (нарушения сна, раздражительность, депрессия, забывчивость, дегенеративные изменения кожи и слизистых оболочек, ломкость ногтей, истончение кожи, образование морщин) симптомы менопаузы: внутрь по 0,5–1 мг/сут в течение десяти дней с последующим перерывом в течение 20 дней. При ослаблении симптомов рекомендовано сократить время приема препарата до семи дней в месяц. Лечение следует продолжать в течение 6 мес. При вазомоторных симптомах менопаузы интравагинальное применение депо-формы эстриола (по 3,5 мг два раза в неделю в течение 3 нед, затем — еженедельно в течение 6 мес) превосходит плацебо, снижая частоту и выраженность симптомов при минимальных побочных эффектах. При атрофических изменениях кожи в постменопаузе местное применение 0,3% эстриола усиливает увлажнение кожи, снижает глубину морщин и размер пор (на 61–100%) и повышает содержание коллагена III типа при отсутствии системных побочных эффектов.
- Атрофический вагинит: внутрь в дозе 1 мг; после улучшения состояния дозу снижают до 0,5 мг/сут. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) в дозе 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают до 0,5 мг два раза в неделю. В первые недели лечения — интравагинально (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю). При атрофическом вагините эстриол (при ежедневном интравагинальном применении в течение 2 нед, затем — два раза в неделю в течение 22 нед) обеспечивает в конце курса лечения снижение частоты выделений до 65%, и необходимость использования гигиенических прокладок — до 29%, и сопоставим по эффективности с эстрадиолом (при интравагинальном применении). В постменопаузе интравагинальное применение эстриола в дозе 0,03 мг сопоставим по эффективности с интравагинальным введением в дозе 0,5 мг, обеспечивая рекolonизацию экзогенных лактобацилл.
- Пролезень влагалища: внутрь в дозе 0,5 мг, в особо упорных случаях — внутримышечно в дозе 1 мг. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) в дозе 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно

снижают до 0,5 мг два раза в неделю. В первые недели лечения — интравагинально (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю).

- Атрофия (крауроз), зуд вульвы. Внутрь по 0,5–1 мг/сут в сочетании с вагинальным кремом. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают до 0,5 мг два раза в неделю. В первые недели лечения — интравагинально (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю).
- Постменопаузальный остеопороз (профилактика в сочетании с полноценной диетой, обогащенной кальцием, и физической активностью): внутрь по 1–2 мг/сут. После улучшения состояния рекомендовано снижение суточной дозы до 0,5 мг.
- При сенильном остеопорозе (длительность менопаузы — более десяти лет, в том числе у пациенток в возрасте старше 80 лет) эстриол (по 2 мг/сут) достоверно повышает минеральную плотность костей предплечья через 12 мес после начала лечения^С, превосходя кальция лактат (по 2 г/сут) и обеспечивая нарастание минеральной плотности костной ткани тел II–IV поясничных позвонков (1,66% против 3,08%)^С, и витамином D (в дозе 1,0 мкг/сут), обеспечивая повышение минеральной плотности костной ткани через 24 мес лечения на 4,1±4,8% (против 12±4,5% для витамина D₃ и 14±2,5% — для кальция лактата).
- Атрофический уретрит, цистит (в постменопаузе, при наличии дизурии, частого мочеиспускания или недержания мочи; при интравагинальном применении). Внутрь по 1–2 мг/сут в течение 7–14 дней; в случаях сниженной чувствительности — по 1 мг/сут в течение 20 дней. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) в дозе 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают до 0,5 мг два раза в неделю. Интравагинально (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые недели лечения с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю). При недержании мочи в постменопаузе прием эстрогенов внутрь не обеспечивает достоверного улучшения результатов лечения по сравнению с плацебо (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,291–0,675) при частоте его эффективности 54–75%. При гиперреактивном мочевого пузыря в постменопаузе интравагинальное применение эстриола снижает частоту недержания мочи через 6 мес лечения до 4% (против 29% в контрольной группе)^С; субъективное улучшение отмечают 68% пациенток (против 16% в группе плацебо)^С; добавление эстриола к комплексу упражнений для укрепления тазового дна также уменьшает частоту недержания мочи до 0% (против 12% только при упражнениях).
- Бесплодие, обусловленное цервикальным фактором. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают до 0,5 мг два раза в неделю. Интравагинально

- (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые недели лечения с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю). При бесплодии, обусловленном цервикальным фактором, эстриол при интравагинальном применении превосходит этинилэстрадиол и комбинацию бромсксина с хорионическим гонадотропином, обеспечивая через шесть циклов лечения положительный индекс проникновения в 90% случаев и частоту беременностей — 27,2–40%.
- Профилактика рецидивирующих инфекций влагалища и нижних отделов мочевыводящих путей. Интравагинально (в виде влагалищных суппозиторий) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые 2–3 нед, затем дозу постепенно снижают до 0,5 мг два раза в неделю. Интравагинально (в виде крема) по 0,5 мг/сут ежедневно в первые недели лечения с постепенным переходом на поддерживающую дозу (по 0,5 мг два раза в неделю). При рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей применение эстриола (в виде вагинального крема) в течение 8 мес (по сравнению с плацебо) снижает частоту инфекций (с 5,9 до 0,5 эпизодов в год), обеспечивает восстановление молочнокислой флоры у 61% (против 0%), снижение pH до 3,8 (против 5,5) и уменьшение частоты обнаружения энтеробактерий с 67% до 31%.
 - Кровоточивость, обусловленная тромбоцитопенией.
 - Лечение эстрогенами назначают в минимальной эффективной дозе (часто выполняют титрование дозы в течение 3 нед и более). При необходимости длительной терапии необходимо повторно обследовать пациента не реже одного раза в год (3–6 мес — при интравагинальном применении) для определения дозы и кратности введения.
 - Максимальная суточная доза для приема внутрь — 8 мг.
 - Перед назначением эстрогенной терапии необходим тщательный сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, оценка стабильности артериального давления, состояния молочных желез, органов брюшной полости, малого таза и взятие мазков по Папаниколу.
 - Применение вагинальных кремов. Некоторые вагинальные кремы содержат минеральные масла или другие липидные компоненты, снижающие прочность латексных барьерных контрацептивов (презервативов, цервикальных колпачков или диафрагм). При первичном назначении эстрогенов внутрь в течение 10–14 дней последующее интравагинальное применение сразу проводят в поддерживающих дозах. Пациентка должна быть проинструктирована о заборе в аппликатор адекватной дозы (особенно при переходе на другие наименования средств). Метки на аппликаторе обозначают количество крема в граммах. Различные значения массы крема (в граммах) и дозы эстрогена (в миллиграммах) могут запутать пациентку.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

- Гиперплазия эндометрия (только для системной терапии).

- Генитальное или маточное кровотечение (применение эстрогенов может замедлить установление диагноза); при его развитии необходима отмена лечения и тщательное обследование, направленное на выяснение его причины. При кровотечениях, обусловленных гиперплазией или раком эндометрия, возможно ухудшение.
- Нарушение функций или болезни печени (особенно обструктивного типа).
- Гиперчувствительность к эстрогенам или любому из компонентов лекарственной формы.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли (известные или предполагаемые); применение эстрогенов противопоказано в связи с повышением риска прогрессирования процесса (особенно при длительном применении).
- Порфирия (только для системной терапии).
- Нарушения зрения (включая внезапную диплопию, внезапную миопию, внезапный проптоз), частичная или полная потеря зрения; необходимо отменить препарат и провести тщательное обследование; при обнаружении отека соска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки лечение эстрогенами прекращают (только для системной терапии).
- Тромбофлебит или тромбоэмболические состояния, активные или недавние (в течение последнего года), включая тромбоз сосудов головного мозга, глубоких вен (активный), инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз сосудов сетчатки, инсульт.
- Беременность.
- Следует соотносить потенциальный риск и пользу применения эстриола при некоторых состояниях (см. эстрадиол).

Побочные эффекты

Риск возникновения серьезных побочных эффектов минимален при интравагинальном применении низких доз (даже при наличии факторов риска). При отсутствии примечаний приведенные побочные эффекты относят к системному применению — см. эстрадиол.

Взаимодействие

См. эстрадиол.

Этамзилат (Ethamsylate)

Гемостатическое средство

Таб. 250 мг: *Дижинон*

Таб. 250 мг: *Этамзилат*

Таб. [для детей] 50 мг: *Этамзилат*

Таб. 250 мг: *Этамзилат-Ферейн*

Р-р для в/в и в/м введ. 125 мг/мл — 2 мл: *Дижинон*

Р-р для в/в и в/м введ. 125 мг/мл — 2 мл; 50 мг/мл — 1 мл: *Этамзилат*

Р-р для инъекц. 125 мг/мл — 2 мл: *Этамзилат-Ферейн*

Показания и способы применения

- Профилактика и остановка кровотечений.
- Паренхиматозные и капиллярные кровотечения (в том числе в урологической^D, метро- и меноррагии при фибромиоме^A, при оперативных

вмешательствах на органах и тканях с богатым кровоснабжением).

Взрослым:

- Применение препарата не способствует снижению объема кровопотери при операциях на влагалище.
- Обильные менструальные кровотечения. В исследовании сравнивали применение следующих препаратов: транексамовая кислота (антифибринолитический препарат) — по 1,5 г каждые 8 ч в течение трех дней, затем — по 1 г каждые 12 ч в течение четырех дней; транексамовая кислота — по 1 г 4 р/сут с первого по пятый день цикла; транексамовая кислота — по 0,25–0,5 г каждые 4 ч в течение четырех дней и по 0,5–1 г каждые 4 ч в течение четырех дней; плацебо; отсутствие лечения; флурбипрофен по 100 мг каждые 12 ч в течение пяти дней; мефенамовая кислота по 500 мг 3 р/сут с первого по пятый день цикла; этамзилат по 500 мг 4 р/суте первого по пятый день цикла; норэтистерон по 5 мг 2 р/сут с 19-го по 26-й день цикла. Из исследования исключены женщины с постменопаузальными и межменструальными кровотечениями, ятрогенными или патологическими причинами больших кровопотерь во время менструаций. Антифибринолитическая терапия в сравнении с плацебо показала значительное снижение средней кровопотери. В одном исследовании это объективное улучшение не повлияло на субъективные ощущения объема кровопотери. Антифибринолитическую терапию сравнивали с тремя другими медикаментозными средствами: мефенамовой кислотой, норэтистероном (в лютеиновую фазу) и этамзилатом. По сравнению со всеми перечисленными средствами, при использовании транексамовой кислоты средняя кровопотеря снижалась. Отмечена выраженная, хотя и статистически незначимая, тенденция к превосходству транексамовой кислоты в субъективном ощущении снижения кровопотери участниками исследования. Не было значительного различия в частоте возникновения побочных эффектов при приеме транексамовой кислоты и прогестогенов в лютеиновую фазу или в частоте отмены лекарственного средства в связи с побочными эффектами (по сравнению с НПВС или этамзилатом). Качество жизни и половая жизнь были в большей степени улучшены приемом транексамовой кислоты, чем применением прогестогенов. Выводы авторов: по данным объективных методов измерения, антифибринолитическая терапия по сравнению с плацебо и другими медикаментозными средствами (НПВС, прогестогены и этамзилат) в большей степени снижает кровопотерю. Это лечение не ассоциируется с увеличением частоты возникновения побочных эффектов (по сравнению с плацебо, НПВС, прогестогенами или этамзилатом). О частоте тромбозоболитических осложнений сообщений нет.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.
- Профилактический прием перед оперативным вмешательством — внутрь по 1–12 мг/кг в два приема в течение 3–5 дней; при необходимости во время операции — внутривенно по 8–10 мг/кг.

- Прием препарата способствует снижению риска возникновения вторичных кровотечений при аденоtonsиллэктомии у детей.
- Предупреждение кровотечений в послеоперационном периоде — внутрь по 8 мг/кг.
- Вторичные кровотечения на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии: разовая доза — 6–8 мг/кг внутрь 3 р/сут. Курс лечения — 5–14 дней (можно повторить через семь дней).

Противопоказания

Абсолютные: Гиперчувствительность; тромбозы, тромбозоболиты, острая порфирия.

Относительные: Кровотечения на фоне передозировки антикоагулянтов, тромбозы или тромбозоболиты в анамнезе.

Побочные эффекты

Со стороны сердечной системы: снижение САД.

Со стороны ЖКТ: изжога, тяжесть в эпигастриальной области.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии в нижних конечностях.

Дерматологические: гиперемия кожи лица.

Гиперчувствительность: аллергические реакции.

Взаимодействие

- Фармацевтически несовместим (при введении в одном шприце) с другими лекарственными средствами.
- Введение в дозе 10 мг/кг в течение 1 ч перед применением декстранов (средняя молекулярная масса — 30–40 тыс. Д) предотвращает антиагрегантное действие; при последующем введении отсутствует гемостатический эффект этамзилата.
- Возможно сочетание с аминокaproновой кислотой и менадионом натрия бисульфитом.

Этинилэстрадиол (Ethinylestradiol)

Эстроген

Таб. 10 мкг; 50 мкг: *Этинилэстрадиол*

Показания и способы применения

- Маточные кровотечения, вызванные гипоплазией или атрофией эндометрия, обусловленные гормональными нарушениями, при отсутствии органической патологии (длительная монотерапия эстрогенами может также индуцировать маточные кровотечения). Фармакопея США не рекомендует применение по данному показанию.
- Рак молочной железы (метастатический, в качестве паллиативной терапии у женщин в постменопаузе после овариэктомии и у мужчин).
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии).
- Гипогонадизм (у женщин).
- Половой инфантилизм.
- Яичниковая недостаточность (первичная).
- Вазомоторные симптомы менопаузы (умеренные, в составе комбинированной заместительной гормональной терапии; предпочтительнее использовать натуральные эстрогены).

- Атрофический вагинит.
- Вагинит (у девочек).
- Синдром Тернера (дисгенезия гонад).
- Бесплодие.
- Акне (в комбинации с ципротероном, в виде комбинированных оральных контрацептивов).
- Внутри по 0,03–0,06 мг/сут, в период полового созревания — по 0,01–0,03 мг/сут.
- Гирсутизм (в комбинации с ципротероном, в виде комбинированных оральных контрацептивов).
- Подавление лактации.

Взрослым:

- Маточные кровотечения, вызванные гипоплазией или атрофией эндометрия, обусловленные гормональными нарушениями, при отсутствии органической патологии (длительная монотерапия эстрогенами может также индуцировать маточные кровотечения). Фармакопея США не рекомендует применение по данному показанию: внутрь по 0,02–0,1 мг/сут в течение 20 дней, после чего внутримышечно вводят прогестерон в дозе 5 мг в течение 5 дней.
- Рак молочной железы (метастатический, в качестве паллиативной терапии у женщин в постменопаузе после овариэктомии и у мужчин): внутрь в дозе 1 мг 3 р/сут; внутрь в дозе 0,1–1 мг 3 р/сут. Женщинам старше 60 лет — внутрь в дозе 0,05–0,1 мг 3 р/сут, длительно; возможно сочетание с лучевой терапией. Дозу постепенно снижают до поддерживающей (0,05 мг/сут). При распространенном раке молочной железы этинилэстрадиол обеспечивает частоту ответов 14–48% (полных — 21,1%, частичных — 26,9%), уступая тамоксифену. Вероятность ответа на этинилэстрадиол при рефрактерности (первичной или вторичной) к тамоксифену — 20%, ответа на тамоксифен при рефрактерности к этинилэстрадиолу — 37%^C.
- Эстрогенная недостаточность (после овариэктомии): внутрь в дозе 50 мкг (0,05 мг) 3 р/сут в течение нескольких недель, после чего дозу снижают до 50 мкг (0,05 мг) 1 р/сут (в циклическом или непрерывном режиме); после овариэктомии этинилэстрадиол (по 20 мг/сут) в комбинации с препаратами кальция (по 500 мг/сут) предотвращает резорбцию костной ткани, обеспечивая через 6 мес лечения большую минеральную плотность костной ткани по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).
- Гипогонадизм (у женщин): внутрь в дозе 50 мкг (0,05 мг) 1–3 р/сут (в циклическом режиме — в 1–14-й дни 4-недельного цикла, или в непрерывном режиме) с приемом прогестина в течение второй половины менструального цикла (15–28-й дни). Лечение продолжают в течение 3–6 мес до достижения нормальных менструаций.
- Половой инфантилизм.
- Яичниковая недостаточность (первичная). внутрь в дозе 50 мкг (0,05 мг) 3 р/сут в течение нескольких недель, после чего дозу снижают до 50 мкг (0,05 мг) 1 р/сут (в циклическом или непрерывном режиме); внутрь по 0,01–0,03 мг/сут в 3 приема, начиная с 4–5-го дня менструального цикла, в течение 20 дней каждые 2–3 мес.
- Вазомоторные симптомы менопаузы (умеренные, в составе комбинированной заместительной гормональной терапии; предпочтительнее

использовать натуральные эстрогены): внутрь в дозе 20–50 мкг (0,02–0,05 мг) 1 р/сут (в циклическом или непрерывном режиме); внутрь по 10–20 мкг/сут. В возрасте младше 45 лет — внутрь по 0,05 мг/сут.

- Атрофический вагинит.
- Вагинит (у девочек).
- Синдром Тернера (дисгенезия гонад): раннее (с 9 лет до полового созревания) добавление этинилэстрадиола к СТГ по сравнению с началом лечения в возрасте старше 12 лет не улучшает результаты лечения, что выражается в отсутствии различий в росте по достижению возраста 16 лет^C.
- Бесплодие.
- Акне (в комбинации с ципротероном, в виде комбинированных оральных контрацептивов): внутрь по 0,03–0,06 мг/сут, в период полового созревания — по 0,01–0,03 мг/сут.
- Гирсутизм (в комбинации с ципротероном, в виде комбинированных оральных контрацептивов). Комбинация этинилэстрадиола (по 0,035 мг) и ципротерона (по 2 мг) обеспечивает хороший (исчезновение 50–75% областей поражения) и очень хороший (исчезновение 75–100% областей поражения) терапевтический ответ в отношении избыточного оволосения (95% ДИ 80,1–85,5%) и 64,3% — в отношении акне после шести циклов лечения при частоте обострения акне 4,9% и частоте побочных эффектов, требующих отмены терапии, 3,4%.
- Подавление лактации. Фармакопея США не рекомендует применение по данному показанию: внутрь в дозе 0,02 мг 3 р/сут в течение первых 3 дней после родов, в течение последующих 3 дней — по 0,01 мг 3 р/сут, далее — по 0,01 мг 1 р/сут в течение 3 дней.

Детям:

▪ Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания:

- Гиперплазия эндометрия.
- Генитальное или маточное кровотечение: применение эстрогенов может затруднить диагностику. При его развитии необходима отмена эстрогенов и тщательное обследование; в случае кровотечений, обусловленных гиперплазией или раком эндометрия, возможно ухудшение.
- Нарушение функций или заболевания печени (особенно обструктивного типа).
- Гиперчувствительность к эстрогенам или любому из компонентов лекарственной формы.
- Эстрогензависимые злокачественные опухоли (известные или предполагаемые): применение эстрогенов противопоказано в связи с повышением риска прогрессирования процесса (особенно при длительном применении).
- Порфирия.
- Нарушения зрения, включая внезапную диплопию, мигрень, проптоз, частичную или полную потерю зрения: необходимо отменить препарат и провести тщательное обследование при возникновении любого из указанных состояний. При обнаружении отека соска зрительного нерва или поражения сосудов сетчатки лечение эстрогенами прекращают.
- Тромбофлебит или тромбозомболические состояния, активные или недавние (в течение последнего года), включая тромбоз сосудов головного мозга, глубоких вен (активный), инфаркт

миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз сосудов сетчатки, инсульт: применение эстрогенов противопоказано во всех случаях, за исключением назначения по поводу рака простаты или молочной железы.

■ Беременность.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: эстрогены повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии.

При лечении этинилэстрадиолом рака молочной железы описано два случая развития быстропрогрессирующей фатальной необратимой гиперкальциемии, обусловленной стимуляцией остеолиза.

См. эстрадиол.

Взаимодействие

См. эстрадиол.

Этинилэстрадиол + Гестоден (Ethinyl estradiol + Gestoden)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+гестаген)

Таб. п.о.: *Линдинет 20*

Таб. п.о.: *Линдинет 30*

Драже 20 мкг+75 мкг: *Логест*

Драже: *Фемоден*

Показания и способы применения

■ Контрацепция, функциональные нарушения менструального цикла.

Взрослым:

■ Внутрь по 1 драже в день с первого дня менструального цикла. Драже не разжевывать, запивать небольшим количеством воды. Принимать в одно и то же время (предпочтительно — после завтрака или ужина), ежедневно, в течение 21 дня с последующим семидневным перерывом, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение. После перерыва, независимо от того, закончилось кровотечение или только начинается, продолжают прием препарата из следующей упаковки.

Детям:

■ Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени), тромбоэмболия (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт в анамнезе), ИБС, АГ, атеросклероз, порок сердца, миокардит, сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидно-клеточная анемия, гормонозависимый рак молочной железы и эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или кожный зуд во время предшествующей беременности, отосклероз с ухудшением слуха во время беременности, воспалительные заболевания женских половых органов (саль-

пингофорит, эндометрит), гиперфолликулярная стадия климакса, склонность к маточным кровотечениям, эпилепсия (учащение приступов), порфирия, беременность, кормление грудью, возраст старше 35 лет.

См. гестоден, этинилэстрадиол.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. гестоден, этинилэстрадиол.

Взаимодействие

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение их активности.

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно, связано с ингибированием конъюгации).

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Гепатотоксические средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Сахароснижающие средства (инсулин, препараты, принимаемые внутрь) — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у пациентов с сахарным диабетом.

■ **Бензодиазепины, кофеин** — ингибирование их метаболизма.

■ **Глюкокортикоиды** — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.

■ **Клофибрат** — снижение его эффективности.

■ **Курение** — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

■ **Ритонавир** — снижение концентрации эстрогенов.

Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин) — снижение активности оральных контрацептивов.

■ **Тамоксифен** — снижение его антиэстрогенной активности.

■ **Трициклические антидепрессанты, нейролептики** — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, хorea (редко), усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.

■ **Циклоспорин** — увеличение его плазменной концентрации.

Этинилэстрадиол + Дезогестрел (Ethinyl estradiol + Desogestrel)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+гестаген)

Таб.: *Марвелон*

Таб.: *Мерсилон*

Таб. п.п.о.: Новинет

Таб. п.п.о.: Регулон

Таб. п.п.о.: Три-Мерси

Показания и способы применения

▪ Контрацепция.

Взрослым:

- Внутрь, запивая жидкостью, по одной таблетке в день (не позднее, чем с пятого дня цикла) ежедневно, в одно и то же время, без перерыва, в течение 21 дня, затем — перерыв на 7 дней. В первые 14 дней следует использовать дополнительные меры контрацепции.
- Если с начала менструации прошло более 5 дней, то прием таблеток начинают со следующего цикла, после родов — в первый день первой самостоятельной менструации, после выкидыша или искусственного аборта — сразу же.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, венозный или артериальный тромбоз или тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен голени, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), предвестники тромбоза (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), мигрень, сопровождающаяся очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе, сахарный диабет с поражением сосудов, тяжелые или множественные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в том числе тяжелая АГ с артериальным давлением 160/100 мм рт.ст. и более), панкреатит (в том числе в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией, тяжелое заболевание печени (до нормализации функциональных показателей печени), опухоли печени (в том числе в анамнезе), гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов и молочных желез (в том числе предполагаемые), вагинальное кровотечение неясной этиологии, курение (более 15 сигарет в день женщинами старше 35 лет), беременность (в том числе предполагаемая), кормление грудью.

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Относительные: Заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. дезогестрел, этинилэстрадиол.

Взаимодействие

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно, связано с ингибированием конъюгации).

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициллин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и индандиола — возможно разнонаправленное изменение их активности.

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Сахароснижающие средства (инсулин, препараты, принимаемые внутрь) — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у пациентов с сахарным диабетом.

Бензодиазепины, кофеин — ингибирование их метаболизма.

Гепатотоксические средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Глюкокортикоиды — снижение их метаболизма, усиление синтеза транскортина.

Клофибрат — снижение его эффективности.

Курение — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.

Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин) — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, хорея (редко), усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.

Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Этинилэстрадиол + Диеногест (Ethinyl estradiol + Dienogest)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+гестаген)

Драже: Жанин

Показания и способы применения

▪ Контрацепция.

Взрослым:

- По одной таблетке ежедневно (на ночь), начиная с пятого дня менструального цикла, в течение 21 дня. При пропуске одного приема на следующий день следует принять две таблетки: одну — утром и одну — на ночь (интервал между приемами — не более 36 ч).

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени). Злокачественные опухоли (прежде всего — рак молочных желез или эндометрия). Наличие или указание в анамнезе на тяжелые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, тромбозы и предрасположенность к ним (ишемический или геморрагический инсульт, распространенный атеросклероз, миокардит, декомпенсированная ХСН, пороки сердца, тяжелые формы АГ).

Тяжелый сахарный диабет, сопровождающийся ретинопатией и микроангиопатией.

Серповидно-клеточная анемия, хроническая гемолитическая анемия, влагалищное кровотечение неизвестной этиологии, мигрень.

Отосклероз; пузырный занос, отосклероз с ухудшением слуха, идиопатическая желтуха или зуд во время предыдущей беременности.

Врожденная гиперлипидемия, возраст пациента старше 40 лет.

См. этинилэстрадиол, диеногест.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, диеногест.

Взаимодействие

См. левоноргестрел + этинилэстрадиол.

Этинилэстрадиол + Дроспиренон Ethinyl estradiol + Prospirenon

Контрацепция

Таб. п.п.о.: *Джес*

Таб. п.п.о.: *Ярина*

Показания к применению

- Контрацепция.

Противопоказания

Гиперчувствительность, тромбоз (венозный и артериальный) в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения), состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время и в анамнезе, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, наличие тяжелых или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая АГ, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет; печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени (до нормализации «печеночных» проб) в настоящее время или в анамнезе, опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в т.ч. в анамнезе; тяжелая или ОПН, гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочных желез или подозрение на них, вагинальное кровотечение неясного генеза, беременность или подозрение на нее, кормление грудью.

Этинилэстрадиол + Левоноргестрел (Ethinyl estradiol + Levonorgestrel)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+гестаген)

Драже: Микрогинон

Драже: Минизистон 20 фем

Таб. п.о.: Ригевидон

Таб. п.о.: Ригевидон 21+7

Драже: Тризистон

Драже: Триквилар

Таб. п.о.: Три-регол

Таб. п.о.: Три-регол 21+7

Показания и способы применения

- Контрацепция.
- Функциональные нарушения менструального цикла (в том числе дисменорея без органической причины, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром).

Взрослым:

- Внутри по одному драже один р/сут, начиная с первого или пятого дня менструального цикла (в зависимости от вида применяемого препарата — моно-, двух- или трехфазный) в течение 21 дня, с последующим семидневным перерывом. При наличии в календарной упаковке 28 драже — принимать в непрерывном режиме. Одна календарная упаковка содержит драже разного (двух- и трехфазные препараты) или одинакового цвета (монофазные). Их принимают, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Предпочтительный прием после завтрака или ужина в одно и то же время (для обеспечения постоянной концентрации гормонов в плазме интервал между приемами должен составлять не более 36 ч, лучше — 22–26 ч). Если прием препарата начат со второй половины недели, то первый менструальный цикл может быть короче 4 нед. После завершения приема следует сделать семидневный перерыв, после которого начинается типичное менструальное кровотечение. Независимо от возникновения и длительности последнего следующего 21-дневный курс приема препарата начинают сразу после окончания семидневного перерыва (т.е. на восьмой день). Обычно первый менструальный цикл после прекращения приема лекарственного средства удлинен на 1 нед. При пропуске приема необходимо принять препарат в течение следующих 12 ч. При перерыве между приемами более 36 ч надежное контрацептивное действие не гарантировано. В этом случае необходимо использовать другие негормональные методы контрацепции (кроме календарного метода по Кнаус-Огино и измерения базальной температуры).

■ С лечебной целью — по 2–3 драже в день в течение десяти дней (или до прекращения кровотечения).

Детям:

■ Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени).

Злокачественные опухоли (прежде всего — рак молочных желез или эндометрия).

Наличие или указание в анамнезе на тяжелые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, тромбозы и предрасположенность к ним (ишемический или геморрагический инсульт, распространенный атеросклероз, миокардит, декомпенсированная ХСН, пороки сердца, тяжелые формы АГ).

Тяжелый сахарный диабет, сопровождающийся ретинопатией и микроангиопатией.

Серповидно-клеточная анемия, хроническая гемолитическая анемия, влагалищное кровотечение неизвестной этиологии, мигрень.

Отосклероз; пузырный занос, отосклероз с ухудшением слуха, идиопатическая желтуха или зуд во время предыдущей беременности.

Врожденная гиперлипидемия, возраст пациента старше 40 лет.

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Взаимодействие

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и индандиона — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов, возможно, вследствие ингибирования конъюгации.

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Гепатотоксические средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Глюкокортикоиды — снижение их метаболизма, увеличение синтеза транскортина.

Бензодиазепины, кофеин — ингибирование метаболизма бензодиазепинов, кофеина.

Клофибрат — снижение эффективности клофибрата.

Курение табака — возможное снижение концентрации эстрогенов (индукция микросомальных ферментов печени), увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.

Сахароснижающие средства, принимаемые внутрь, инсулин — снижение гипогликемического действия, увеличение толерантности к глюкозе, особенно у лиц с сахарным диабетом.

Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин), — снижение активности оральных контрацептивов.

Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, иногда — хорея, усиление риска повышения концентрации антидепрессантов.

Циклоспорин — увеличение его плазменной концентрации.

Этинилэстрадиол + Норгестимат (Ethinyl estradiol + Norgestimate)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+гестаген)

Таб.: *Силест*

Показания и способы применения

■ Контрацепция.

Взрослым:

■ Внутрь. Первую таблетку принимают в первый день менструального цикла, затем — ежедневно по 1 таблетке в день в течение 20 дней с последующим семидневным перерывом. Менструальноподобное кровотечение наступает через несколько дней после приема последней таблетки. Следующий цикл начинают после семидневного перерыва. Препарат следует принимать в одно и то же время, после завтрака или ужина. Для обеспечения постоянной концентрации гормонов в крови интервал между приемами не должен превышать 36 ч (желательно — 22–26 ч).

Детям:

■ Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, тромбозы, тромбозы, дефицит антитромбина III, цереброваскулярные расстройства, ИБС, серповидно-клеточная анемия, карцинома молочной железы и эндометрия, другие эстрогензависимые новообразования, кровотечения из мочеполовых органов неясной этиологии, беременность, кормление грудью, печеночная недостаточность, опухоль печени, нарушения липидного обмена, сахарный диабет (тяжелые формы), АГ, гемолитическая анемия, отосклероз.

См. норэтистерон, этинилэстрадиол.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. *норэтистерон, этинилэстрадиол*.

Взаимодействие

Амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, доксициклин, тетрациклин — снижение эффективности оральных контрацептивов.

Антикоагулянты, производные кумарина и инданона — возможно разнонаправленное изменение активности антикоагулянтов.

Аскорбиновая кислота, парацетамол — повышение концентрации эстрогенов (возможно, вследствие ингибирования конъюгации).

Аторвастатин — увеличение концентрации эстрогенов.

Бензодиазепины, кофеин — ингибирование метаболизма бензодиазепинов, кофеина.

Гепатотоксические средства — увеличение токсичности вследствие активации печеночного кровотока эстрогенами.

Глюкокортикоиды — снижение их метаболизма, увеличение синтеза транскортина.

Клофибрат — снижение его эффективности.

Курение табака — возможно снижение концентрации эстрогенов вследствие индукции микросомальных ферментов печени, увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ритонавир — снижение концентрации эстрогенов.

Сахароснижающие препараты, принимаемые внутрь, инсулин — увеличение толерантности к глюкозе, особенно у лиц с сахарным диабетом.

Средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени (особенно барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин), — снижение активности оральных контрацептивов.

Тамоксифен — снижение его антиэстрогенной активности.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики — увеличение риска возникновения двигательных нарушений, хорей (редко), увеличение риска повышения концентрации антидепрессантов.

Этинилэстрадиол + Хлормадион (Ethinyl estradiol + Chlormadinone)

Комбинированный контрацептив (эстроген+гестаген)

Таб. п.п.о.: *Белара*

Показания и способы применения

■ Контрацепция

Взрослым:

■ Внутрь по одной таблетке в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла, затем — пере-

рыв в течение семи дней (должно начаться менструальноподобное кровотечение). Прием таблеток из следующего блистера начинают независимо от того, прекратилось ли менструальноподобное кровотечение или нет.

- Таблетки выбирают соответственно маркировке по дням недели и проглатывают целиком.
- Если ранее пациентка не использовала гормональные контрацептивы (в течение предыдущего менструального цикла), то прием таблеток следует начинать в первый день нормального менструального цикла (первый день менструации). Контрацептивное действие начинается с первого дня приема.
- Если менструация продолжается более одного дня, то первую таблетку можно принять с 1-го по 5-й день менструации (в любой из дней), независимо от того, прекратилось ли нет кровотечение. В этом случае в течение первых семи дней необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции. Если с момента начала менструации прошло более пяти дней, то для начала приема препарата следует подождать следующего менструального цикла.
- При переходе с других гормональных контрацептивов, содержащих 21 активную таблетку, необходимо закончить прием всех таблеток из старой упаковки. Первую таблетку препарата этинилэстрадиол + хлормадион необходимо принять на следующий день. Не нужно делать перерыв в приеме таблеток и ждать наступления следующего менструального цикла.
- При переходе с других гормональных контрацептивов, содержащих 28 таблеток, первую таблетку препарата этинилэстрадиол + хлормадион следует принять на следующий день после приема последней активной таблетки, т.е. после приема 21-й активной таблетки. Не нужно делать перерыв в приеме таблеток и ждать наступления следующего менструального цикла.
- Переход с мини-пили на этинилэстрадиол + хлормадион возможен в любой день (без перерыва), с имплантата — в день его удаления, с инъекционной формы — со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях в течение первых семи дней необходимо использовать дополнительно барьерные методы контрацепции.
- После выполнения аборта в I триместре беременности прием препарата необходимо начать сразу после процедуры.
- После родов применение препарата женщинами, не кормящими грудью, можно начинать на 21-28-й день послеродового периода. В этом случае дополнительные меры контрацепции предпринимать не следует. Если применение препарата в послеродовом периоде начато спустя 28 дней после родов, то необходимо использовать дополнительные меры контрацепции в течение семи дней. Если у женщины был половой контакт, то до начала применения препарата необходимо исключить беременность или подождать следующего менструального цикла.
- При случайном пропуске очередной дозы следует иметь в виду, что препарат сохраняет свое контрацептивное действие в течение 12 ч с этого момента. Пропущенную таблетку нужно принять сразу же, как только о ней вспомнили, а последующие — в обычное время. Если

прошло более 12 ч после пропуска очередной дозы, то возможно снижение контрацептивного действия препарата. Последующие таблетки нужно принимать в обычное время, но в течение последующих семи дней следует использовать дополнительные (барьерные) методы контрацепции. Если в течение этих семи дней таблетки не закончились, то прием препарата из следующей упаковки нужно начать сразу же после завершения таблеток в предыдущей упаковке, т.е. не следует делать перерыв между приемом препарата из разных упаковок. Если менструальноподобное кровотечение после приема таблеток из второй упаковки отсутствовало, то необходимо исключить беременность.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, венозный или артериальный тромбоз (включая факторы риска), сахарный диабет, сопровождающийся сосудистыми осложнениями, печеночная недостаточность, синдром Дубина–Джонсона, синдром Ротора, опухоли печени (в том числе в анамнезе), идиопатическая желтуха или зуд во время предшествующей беременности, отосклероз со снижением слуха во время предшествующей беременности, серповидно-клеточная анемия, порфирия, гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов, молочных желез), воспалительные заболевания женских половых органов, выраженное нарушение жирового обмена, тяжелая форма АГ, атеросклероз, мигрень, эпилепсия, вагинальное кровотечение неясной этиологии, беременность, кормление грудью.

См. этинилэстрадиол, норэтистерон.

Относительные: эпилепсия, рассеянный склероз, отосклероз, судорожный синдром, мигрень, ХСН, почечная недостаточность, малярия, сахарный диабет, заболевания печени, нарушение метаболизма жиров, аутоиммунные заболевания (включая СКВ), ожирение, АГ, эндометриоз, факторы риска развития венозного или артериального тромбоза, варикозная болезнь, флебит, нарушение свертывания крови, мастопатия, миома матки.

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Взаимодействие

См. этинилэстрадиол, левоноргестрел.

Этинилэстрадиол + Ципротерон (Estradiol + Cyproterone)

Комбинированный контрацептив
(эстроген+антиандроген)

Таб. п.о. 35 мкг+2 мг: Беллуне 35

Драже 35 мкг+2 мг: Диане 35

Таб. п.о. 35 мкг+2 мг: Хлое

Показания и способы применения

- Контрацепция.
- Вульгарные угри (*acne papulopustulosa*, *acne nodulocystika*), себорея, андрогенная алопеция, гирсутизм.

Взрослым:

- Контрацепция: внутрь по одному драже в день, начиная с первого дня цикла, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Препарат следует принимать в одно и то же выбранное время после завтрака или ужина. Продолжительность приема — 21 день, затем — перерыв в течение семи дней.

- Вульгарные угри (*acne papulopustulosa*, *acne nodulocystika*), себорея, андрогенная алопеция, гирсутизм. Лечение длительное. После исчезновения симптомов заболевания дополнительно проводят 3–4 цикла. При возникновении рецидивов возможно проведение повторного курса лечения. При низкой эффективности лечения тяжелых форм акне, себореи (в течение 6 мес) или алопеции и гирсутизма (в течение 12 мес) возможно добавление к терапии ципротерона.

Детям:

- Эффективность и безопасность не изучены.

Противопоказания

Абсолютные: гиперчувствительность, беременность, печеночная недостаточность, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), опухоли печени (гемангиома, рак печени), тромбозы (в том числе в анамнезе) и повышенный риск ее развития, нарушения мозгового кровообращения (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), ИБС (тяжелые формы), АГ, атеросклероз, порок сердца, миокардит, сахарный диабет, ретинопатия, ангиопатия, серповидно-клеточная анемия, рак молочной железы и эндометрия, нарушения жирового обмена, идиопатическая желтуха или зуд во время беременности (в анамнезе), отосклероз (с ухудшением во время беременности), возраст старше 40 лет, гиперпролактинемия.

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Относительные: заболевания печени и желчного пузыря, эпилепсия, депрессия, язвенный колит, миома матки, мастопатия, хорея, тетания, порфирия, рассеянный склероз, варикозное расширение вен, туберкулез, заболевания почек, подростковый возраст (без регулярных овуляторных циклов).

Побочные эффекты

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

Взаимодействие

См. этинилэстрадиол, ципротерон.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Физические факторы в акушерстве
и гинекологии**

akusher-lib.ru

Физические факторы в акушерстве и гинекологии

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Физические факторы в акушерстве..... | 665 |
| Физические факторы в гинекологии..... | 671 |

К наиболее часто используемым в акушерстве и гинекологии физическим факторам относятся:

- 1) **постоянный электрический ток низкого напряжения** — гальванический ток (ГТ), лекарственный электрофорез;
- 2) **импульсные токи низкого напряжения** — электротранквилизация, диадинамические (ДДТ), синусоидальные модулированные (СМТ), флюктуирующие (ФТ), интерференционные (ИФТ), чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), с прямоугольными импульсами, асимметричные биполярные;
- 3) **электрические токи высокого напряжения** — токи надтональной частоты (ТНЧ-терапия), дарсонвализация местная;
- 4) **электрические, магнитные и электромагнитные поля различных характеристик** — магнитотерапия (постоянное, переменное, импульсное, бегущее магнитное поле низкой, средней частоты); ультравысокочастотная терапия (ЭП УВЧ); крайневысокочастотная терапия (КВЧ-терапия); микроволновая терапия (дециметрового диапазона — ДМВ-терапия, сантиметрового диапазона — СМВ-терапия), воздействие импульсным электростатическим полем низкой частоты;
- 5) **электромагнитные колебания оптического (светового) диапазона** — поляризованный свет, терапия инфракрасным, видимым и ультрафиолетовым излучением (ДУФ-, КУФ-облучение), лазерная терапия, магнитолазерная терапия;
- 6) **механические колебания среды** — ультразвуковая терапия (УЗ-терапия в постоянном и импульсном режимах); лекарственный фонофорез; массаж; вибротерапия;
- 7) **измененная или особая воздушная среда** — ингаляции (лекарственные, минеральными водами), оксигенотерапия (гипербарическая оксигенация — ГБО, озонотерапия), климатотерапия (азро-, гелио-, талассо-, псаммо-, алготерапия);
- 8) **природные минеральные воды** — бальнеотерапия (общие ванны, гинекологические орошения, микроклизмы, питье минеральной воды); пресные воды — гидротерапия (души, «жемчужные», кислородные ванны);
- 9) **лечебные грязи** (иловые, торфяные, сапропелевые).

К важным клиническим достоинствам физических факторов можно отнести (В.С. Улащик, 2005):

- универсальность их действия, благодаря чему один и тот же фактор может применяться при различных заболеваниях;
- физиологичность, поскольку физические факторы являются элементами естественной внешней среды, под воздействием которой постоянно находится организм;
- отсутствие токсичности, побочных эффектов и алергизации организма;
- длительное последствие, отдаленные результаты после физиотерапии зачастую лучше непосредственных;
- хорошую совместимость с другими лечебными средствами, возможность использования физических факторов в различных терапевтических комплексах;
- лечение физическими методами не вызывает болевых или неприятных ощущений;
- физиотерапия имеет нормализующий (гомеостатический) характер действия;
- физиотерапия очень разнообразна не только по дозиметрическим параметрам, но и по методическим приемам;
- физиотерапия обладает тренирующим эффектом, что особенно важно при профилактическом ее использовании.
- обезболивания и дезинтоксикации;
- усиления кровоснабжения тканей в зоне воздействия;
- ускорения процессов репарации и регенерации;
- трофического и противовоспалительного эффектов;
- усиления эффекта медикаментозных средств при одновременном использовании;
- рефлекторное воздействие на сопряженные органы и системы организма;
- гормонокорректирующего действия;
- бактериостатического и даже бактерицидного эффектов (при использовании естественных физических факторов, например, пелоидов).

Для получения адекватного клинического эффекта при использовании физических факторов в акушерстве и гинекологии необходимо:

- учитывать полный клинический диагноз (акушерский, гинекологический), наличие экстрагенитальной патологии, особенности гормональной функции яичников, ставить реальную клиническую задачу;
 - использовать дифференцированный подход для индивидуализации воздействий в соответствии с поставленными клиническими задачами и физической сущностью действия ЛФФ;
 - отдавать предпочтение ежедневному использованию физиотерапии, а также интенсивному режиму лечения, избегать перерывов в лечении;
 - использовать монофакторные воздействия; при комплексном же применении использовать физические факторы, взаимно усиливающие или дополняющие действие друг друга;
 - рационально сочетать физиолечение с современной лекарственной терапией (гормонами, тропными препаратами, антибиотиками), немедикаментозными методами (ЛФК, рефлекс-, дието-, фитотерапией и др.), режимом труда и отдыха, с богатым витаминами питанием (или диетотерапией);
 - соблюдать разумную онкологическую настороженность.
- Своевременно и правильно подобранные физиовоздействия позволяют влиять на различные патогенетические звенья заболевания или создавать фон, на котором реактивность организма, адаптация и резистентность приобретают определенные положительные особенности и определяют клиническую эффективность лечения в целом. Физиотерапия способствует реабилитации нарушенных функций организма, снижает медикаментозную нагрузку, значительно сокращает сроки лечения. А в сочетании с современными медикаментозными средствами позволяет добиться стойкого клинического эффекта, длительной ремиссии или полного выздоровления.
- В зависимости от клинической ситуации, используя те или иные лечебные физические факторы, можно достичь следующих лечебных эффектов:
- уменьшения отека тканей в зоне воздействия;

Противопоказания к проведению физиотерапии

1. Общие

- 1.1. Тяжелое состояние больной.
- 1.2. Температура тела выше 38° С.
- 1.3. Острые воспалительные процессы.
- 1.4. Недостаточность кровообращения.
- 1.5. Заболевания дыхательной, мочевыделительной систем в стадии декомпенсации.
- 1.6. Активный туберкулез.
- 1.7. Злокачественные новообразования, включая болезни системы крови опухолевой природы — гемобластозы.

2. Специальные (патология половых органов)

- 2.1. Функциональные кисты яичников, кистомы, тератомы, гормонально-активные опухоли яичников.
- 2.2. Нарушения менструального цикла, обусловленные хромосомными aberrациями и генными мутациями.
- 2.3. Генитальный туберкулез (исключая посттуберкулезные изменения).
- 2.4. Гнойные (при отсутствии оттока гноя) воспалительные процессы в матке, придатках, тазовой брюшине и клетчатке.

Физические факторы в акушерстве

| | |
|--|-----|
| Неосложненное течение беременности | 666 |
| Осложненное течение беременности | 667 |
| Физиологический послеродовой период | 668 |
| Невынашивание беременности | 669 |
| Послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения | 669 |

Применение физических факторов в акушерстве должно обязательно учитывать следующие условия:

- соблюдение **суточной** цикличности (процедуры в одно и то же время) и **ежедневности** лечения. При этом физические факторы выступают в качестве внешнего **синхронизатора** биоритмологических и адаптационных процессов;
- измерение **АД** у беременной до и после процедуры, прослушивание **сердцебиения плода** с фиксированием всех данных в процедурной карте;
- физиолечение не замещает, а **дополняет** базисную медикаментозную терапию осложнений беременности и соматических заболеваний у беременной;
- на зону малого таза и матки физические факторы используются только после 12 недель беременности;
- **усиление шевеления** плода не является показанием к прекращению физиотерапии, это можно расценивать как адекватную реакцию на проводимое лечение;
- возникновение у беременной во время физиопроцедуры, проводимой в положении лежа на спине, **синдрома нижней полой вены** (внезапная бледность, одышка, тахикардия) является показанием к немедленному прекращению воздействия и повороту пациентки на левый бок. Все последующие процедуры беременной следует проводить именно в этом положении;
- появление у беременной **болевого ощущения в животе** и, тем более, кровянистых выделений из половых путей, является абсолютным показанием для прекращения процедуры в данный момент до установления причины симптомов и последующего определения тактики ведения данной беременности.

Физические факторы можно использовать как при физиологическом течении беременности (профилактика возможных осложнений), так и при патологическом (включение физиотерапии в комплекс лечения осложнения беременности или сопутствующего экстрагенитального заболевания). Лечение можно проводить в амбулаторно-поликлинических, стационарных и санаторно-курортных учреждениях.

Курортное лечение беременных возможно в сроки до 32 недель, включая период пребывания в санатории, кроме женщин с полноценным рубцом на матке (до 23 недель) и многоплодной беременностью (до 26 недель).

Неосложненное течение беременности

При неосложненном течении беременности применение физических факторов носит профилактический и оздоровительный характер. Основные задачи физиофилактики:

- общеукрепляющий эффект, повышение сопротивляемости организма беременной женщины к условиям внешней среды;
- оптимизация процессов адаптации беременной к условиям повышенных требований к основным системам организма;
- обеспечение условий нормального развития плода;
- санация хронических экстрагенитальных очагов инфекции (носо- и рото-глотки);
- профилактика рецидивов имеющихся хронических заболеваний.

Основные направления использования физиотерапии при неосложненном течении беременности:

1. Достижение лечебно-охранительного режима.

Методы: *гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; электротранквилизация; цветоритмотерапия с седативным эффектом (зеленый, синий); магнитотерапия зоны воротника; дистанционное воздействие электростатическим полем НЧ через зрительные анализаторы; ароматерапия (подбирается индивидуально); аэротерапия; гелиотерапия; талассотерапия; акупунктура; гидротерапия; бальнеотерапия; психотерапия.*

2. Профилактика угрозы прерывания беременности при отягощенном акушерском анамнезе (миома матки, невынашивание беременности и бесплодие в анам-

незе, пороки развития матки, беременность после ЭКО, рубец на матке после гинекологических операций, кесарева сечения), у первобеременных 18 лет и младше, 30 лет и старше.

Методы: *эндоназальная гальванизация; гальванизация зоны воротника; электротранквилизация; магнитотерапия пояснично-крестцовой области; ЧЭНС; электрорелаксация матки; электрофорез магния СМГ (не следует проводить при больших миомадозных узлах, при негативной реакции на импульсные токи и общей негативной реакции на физиолечение, при мочекаменной и желчнокаменной болезни); энтеральная оксигенация; общие йодобромные ванны.*

3. Профилактика развития позднего гестоза у пациенток с экстрагенитальной патологией (ожирение, хронические заболевания почек, артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология), при наличии факторов риска (отягощенный акушерский анамнез, профессиональные вредности), при многоплодии, в возрасте моложе 18 и старше 30 лет. Профилактика обострений экстрагенитальных заболеваний.

Методы: *гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; электротранквилизация; акупунктура; дистанционное воздействие электростатическим полем НЧ через зрительные анализаторы; лазеротерапия, магнитолазеротерапия; магнитотерапия зоны воротника; цветоритмотерапия (синий цвет); энтеральная оксигенация; общие хлоридно-натриевые, йодобромные, кислородные, «сухие» углекислые ванны; использование минеральной воды внутрь (индивидуальный выбор питьевого курса, в зависимости от конкретной клинической ситуации).*

4. Профилактика развития плацентарной недостаточности и гипотрофии плода при отягощенном акушерском анамнезе (осложненное течение предыдущей беременности, миома матки, привычное невынашивание беременности, бесплодие в анамнезе, рубец на матке, пороки развития матки, беременность

после ЭКО), при многоплодии, у первобеременных в возрасте до 18 и старше 30 лет, при наличии экстрагенитальных заболеваний (вегетососудистая дистония, артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология).

Методы: гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; магнитотерапия зоны воротника; электротранквилизация; микроволновая терапия дециметровыми волнами зоны проекции надпочечников; ЧЭНС; УЗ-терапия в импульсном режиме зоны проекции надпочечников; лазеротерапия, магнитолазеротерапия; акупунктура; оксигенотерапия (гипербарическая оксигенация, озонотерапия, общие кислородные ванны, кислородные коктейли); общие йодобромные, «сухие» углекислые ванны.

5. Профилактика сезонных простудных заболеваний и обострения хронических заболеваний носоглотки.

Методы: общее ультрафиолетовое облучение в осенне-зимний период (дважды — в 18–20 и на 35-й неделе) с индивидуальным подбором биодозы; КУФ-облучение задней стенки глотки и небных миндалин; ЭП УВЧ на подчелюстную область и область гайморовых пазух (при отсутствии гнойного гайморита и полипов гайморовых пазух); воздействие поляризованным светом на область гайморовых пазух; надвенное облучение крови лазером; энтеральная оксигенация; гелио- и талассотерапия.

6. Профилактика остеопороза, рахита, анемии и авитаминоза у беременных.

Методы: общее ультрафиолетовое облучение; энтеральная оксигенация; гелио- и талассотерапия.

Осложненное течение беременности

Физиотерапия используется как составляющая комплексного патогенетического лечения имеющих осложнений беременности и соматических заболеваний.

Клинические задачи физиотерапии:

- снижение медикаментозной нагрузки при лечении осложнений беременности;
- лечение при непереносимости ЛС;
- лечение хронических соматических заболеваний во время беременности.

1. Ранний токсикоз беременных (легкая рвота беременных).

Методы: гальванизация зоны солнечного сплетения; эндоназальная гальванизация; гальванизация зоны воротника; электротранквилизация; магнитотерапия зоны воротника; дистанционное воздействие электростатическим полем низкой частоты через зрительные анализаторы.

2. Угроза прерывания беременности в I и во II триместрах, угроза преждевременных родов. Лечение проводится при наличии болевого синдрома, ультразвуковых признаков повышенного тонуса матки. Во II и III триместрах обязательно исключить отслойку нормально расположенной плаценты. Физиолечение проводится в комплексе с медикаментозной токолитической терапией. Цели физиолечения — релаксация матки, достижение седативного эффекта.

Методы: эндоназальная гальванизация; гальванизация зоны воротника; электротранквилизация; магнитотерапия пояснично-крестцовой области; ЧЭНС, электрорелаксация матки; электрофорез магния СМТ (не надо проводить при больших миомазных узлах, при негативной реакции на импульсные токи и общей негативной реакции на физиолечение, при мочекаменной и желчнокаменной болезнях); акупунктура.

3. Гестоз легкой и средней степени тяжести. Лечение проводится только в комплексе с адекватной медикаментозной терапией, под контролем АД, данных динамического ультразвукового исследования и общего состояния беременной. Цели физиолечения — усиление седативного эффекта, снижение артериальной гипертензии, улучшение маточно-плацентарного кровообращения, профилактика и лечение гипоксии и гипотрофии плода.

Методы: гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; электротранквилизация; СМВ-терапия дециметровыми волнами зоны проекции надпочечников; УЗ-терапия в импульсном режиме зоны проекции надпочечников; ЧЭНС; акупунктура; энтеральная оксигенация; общие хлоридно-натриевые, йодобромные, кислородные, «сухие» углекислые ванны; питьевые курсы (индивидуально).

4. Хроническая плацентарная недостаточность, гипотрофия плода. Лечение проводится в комплексе с адекватной медикаментозной терапией. Основная цель лечения — улучшение маточно-плацентарного кровообращения.

Методы: гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; магнитотерапия зоны воротника; магнитотерапия зоны проекции надпочечников; электротранквилизация; ЧЭНС; СМВ-терапия дециметровыми волнами зоны проекции надпочечников; акупунктура; ГБО; озонотерапия; надвенное облучение крови лазером; УЗ-терапия в импульсном режиме зоны проекции надпочечников; энтеральная оксигенация; общие кислородные и «сухие» углекислые ванны; питьевые курсы (совместно с диетотерапией).

5. Симфизит, симфизиопатия. Цель лечения — уменьшение болевого синдрома.

Методы: КУФ-облучение лонного сочленения.

6. Варикозное расширение вен вульвы и промежности. Цели лечения — улучшение венозного оттока нижних конечностей, профилактика отеков наружных половых органов.

Методы: местная дарсонвализация наружных половых органов.

7. Наружный геморрой. Цели лечения — уменьшение отека геморроидальных узлов, профилактика воспаления геморроидальных узлов.

Методы: лазеротерапия; местное воздействие поляризованным светом; местная дарсонвализация; местная магнитотерапия.

8. Хронические атонические запоры. В сочетании с медикаментозной терапией способствует нормализации функции кишечника.

Методы: электрофорез магния СМТ (не следует проводить при больших миомадозных узлах, при негативной реакции на импульсные токи и общей негативной реакции на физиолечение, при мочекаменной и желчнокаменной болезни); минеральные воды внутрь (питьевое лечение).

9. Генитальный герпес. Цели лечения — уменьшение клинических проявлений герпеса, профилактика распространения, рецидивирования высыпаний, уменьшение медикаментозной нагрузки.

Методы: КУФ-облучение герпетических очагов.

10. Железодефицитная анемия. Физические факторы усиливают эффект адекватного медикаментозного лечения.

Методы: озонотерапия; магнитолазеротерапия (надвенные, паранефральные методики); гелиотерапия; минеральные воды внутрь (питьевое лечение).

Физиологический послеродовой период

При физиологическом течении послеродового периода после самопроизвольных родов и неосложненном послеоперационном периоде после кесарева сечения физиолечение используется с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, ускорения процесса сокращения послеродовой матки.

1. Профилактика трещины соска, лактостаза и мастита.

Методы: КУФ-облучение молочных желез; лазеротерапия; магнитотерапия; УЗ-терапия.

2. Профилактика нагноения раны мягких родовых путей, промежности после родоразрешения через естественные родовые пути, передней брюшной стенки после операции кесарева сечения.

Методы: КУФ-облучение; лазеротерапия; магнитолазеротерапия; магнитотерапия; воздействие поляризованным

светом; СВЧ-терапия дециметровыми волнами.

3. Профилактика субинволюции матки и послеродового эндометрита после самопроизвольных и оперативных родов.

Методы: магнитотерапия; интерференцтерапия по 4-электродной методике; импульсная среднечастотная магнитотерапия; воздействие импульсным электростатическим полем низкой частоты.

4. Профилактика атонии мочевого пузыря.

Методы: местная дарсонвализация.

Невынашивание беременности

К развитию невынашивания приводят разнообразные факторы (генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунологические, тромбофилические). Независимо от причин невынашивания физиотерапия проводится в два этапа.

Первый этап — максимально рано после удаления остатков плодного яйца. Физиотерапия должна проводиться под динамическим инструментальным, бимануальным и УЗ-контролем.

Методы: магнитотерапия; лазеротерапия; КВЧ-терапия; терапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия); электрофорез меди импульсными токами; электрофорез цинка импульсными токами.

Второй этап — с целью комплексной реабилитации физического и репродуктивного здоровья, подготовки к планируемой беременности.

Методы: лекарственный электрофорез постоянным и импульсными токами; электротерапия импульсными токами терапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия); ТНЧ-терапия; терапия импульсным низкочастотным электростатическим полем; КВЧ-терапия; неспецифическая электротермотерапия; УЗ-

терапия; вибрационный массаж; гинекологический массаж; общие йодобромные, кислородные, «сухие» углекислые ванны.

Послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения

В такой клинической ситуации использование физических факторов возможно только на первом и втором этапах инфекционного процесса, причем только в сочетании с адекватной медикаментозной терапией, при отсутствии выраженной гипертермической реакции (температура не выше 37,5° С).

1. Лактостаз.

Методы: лазеротерапия; КУФ-облучение; магнитотерапия.

2. Лактационный мастит (серозный).

Обязательно адекватное наблюдение за пациенткой для своевременного начала интенсивной медикаментозной терапии.

Методы: СВЧ-терапия дециметровыми волнами; УЗ-терапия.

3. Трещина соска.

Методы: лазеротерапия; КУФ-облучение; магнитотерапия.

4. Гематома мягких тканей родовых путей, на промежности, на передней брюшной стенке после кесарева сечения. Физиолечение используется после опорожнения гематомы.

Методы: КУФ-облучение; лазеротерапия; магнитолазеротерапия, магнитотерапия.

5. Расхождение и нагноение швов мягких тканей родовых путей, на промежности, на передней брюшной стенке после кесарева сечения. Физиолечение целесообразно использовать после хирургической обработки швов и медикаментозной санации раны.

Методы: КУФ-облучение; лазеротерапия; магнитолазеротерапия, магнитотерапия.

6. Послеродовой эндометрит после самопроизвольных и оперативных родов. Физиотерапия не проводится при наличии выраженной гипертермической

реакции, наличии сдвига формулы крови. Физические факторы применяются с момента стабилизации общего состояния пациентки (температура тела не выше $37,5^{\circ}\text{C}$, положительная динамика картины крови), лечение, особенно интенсивное, возможно только при постоянном динамическом бимануальном и ультразвуковом контроле.

Методы: *низкочастотная магнитотерапия; импульсная среднечастотная магнитотерапия; интерференцтерапия; воздействие электростатическим полем низкой частоты.*

7. Расхождение и разрыв лонного сочленения.

Методы: *КУФ-облучение лонного сочленения.*

Физические факторы в гинекологии

| | |
|--|-----|
| Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза | 674 |
| Проллиферативные заболевания половых органов | 675 |
| Женское бесплодие | 676 |
| Гинекологическая эндокринология | 678 |
| Послеоперационный период в оперативной гинекологии | 679 |
| Возможные осложнения при использовании физических факторов и способы их устранения | 681 |

Физиотерапия в гинекологии применяется в комплексе с медикаментозной терапией и как самостоятельный вариант лечения. В зависимости от поставленных задач физиотерапия может быть использована по трем основным направлениям, которые взаимодополняют друг друга:

- 1) профилактика возможных осложнений после диагностических и хирургических манипуляций;
- 2) терапия основного гинекологического заболевания или осложнений хирургических методов лечения;
- 3) восстановительное лечение для нормализации физического и репродуктивного здоровья.

Необходимыми условиями получения адекватного клинического эффекта от проводимого физиолечения являются:

- определение **необходимости** использования в данной клинической ситуации именно лечебных физических факторов, причем не как дополнительного или альтернативного метода лечения по отношению к лекарственной терапии, а как **равноценной** составной части комплексного лечения;
- **полнота диагноза**, с обязательным уточнением клинической формы заболевания, его стадии, наличия осложнений; выбор метода физиотерапии проводится с учетом специфического действия физического фактора;
- учет исходной **эндокринной функции яичников**, сопутствующих гинекологических заболеваний, **возрастных** особенностей пациентки;
- данные **УЗИ** органов малого таза на момент начала физиотерапии, исключение функциональных яичниковых образований, стандартных противопоказаний;
- данные **расширенной кольпоскопии, онкоцитологических мазков** экзоцервикса и эндоцервикса, мазков на степень чистоты из влагалища и цервикального канала;
- **начало** физиолечения при ремиссии хронического гинекологического заболевания предпочтительно на 5–7-й день регулярного менструального цикла, при

аменорее, остром и подостром течении воспалительного процесса сроки начала лечения определяются клинической ситуацией;

- соблюдение хронобиологических закономерностей *ритма* проведения процедур;
- **интенсивность** лечения: от 1 до 4 процедур в день как в монофакторном варианте, так и в сочетании физических факторов воздействия в зависимости от клинических целей лечения;
- **непрерывность** лечения;
- **динамический гинекологический** осмотр в процессе лечения (после первой, седьмой, пятнадцатой и последней процедуры), оценка ответных реакций организма с дифференциально-диагностической и прогностической целью;
- **учет факторов риска** неадекватной ответной реакции на физиовоздействие (метеолабильность, электротравмы, профессиональные вредности);
- при **негативной ответной реакции** на физиовоздействия возможны три варианта решения: изменить параметры воздействия, заменить фактор, отменить лечение;
- **исключение** клинических ситуаций, при которых физиотерапия изначально не может быть результативной и от нее следует отказаться;
- **учет периода последействия** физиолечения — того отрезка времени, в течение которого продолжаются изменения в организме, вызванные физическим фактором.

Длительность периода последействия составляет от 2 недель до 2–4 месяцев при использовании преформированных физических факторов и достигает 4–9 месяцев при бальнео- и пелоидотерапии. В этот период обязательна контрацепция (лучше механическая) и продолжение, если оно уже начато при физиотерапии, лечения гормонами. От плановой физиотерапии, других гинекологических (например, кольпита, эрозии шейки матки) или общих экстрагенитальных заболеваний в этот период лучше воздержаться из-за возможности невольно

ослабить или усилить полученный терапевтический эффект, неблагоприятно воздействовать на адаптационную способность организма разнонаправленными физионагрузками. Однако экстренное использование локальных и кратковременных физиовоздействий (например, при лечении острого ринита, последствий переломов конечностей и т.д.) противопоказаниями не являются. По истечении периода последействия при необходимости физиотерапии врач может рекомендовать пациентке повторный курс физиотерапии.

Для гинекологических больных чрезвычайно важным критерием дифференцированного выбора физических методов является **исходная эндокринная функция яичников**. По характеру влияния на эндокринную функцию яичников **физические факторы разделяют на 4 группы** (В.М. Стругацкий, 2005):

1 группа — факторы, повышающие эстрогенную насыщенность организма с длительным последствием (показаны при гипозстрогении; противопоказаны при гиперэстрогении и пролиферативных заболеваниях органов малого таза, в т.ч. после их оперативного лечения): *ультразвук, индуктотермия, микроволны сантиметрового диапазона, электрофорез меди, ток надтональной частоты, вибрационный массаж, гинекологический массаж, лечебные грязи, нафталан, озокерит, нагретый песок, минеральные воды (сероводородные, мышьяковистые, углекислые, азотные, хлоридно-натриевые концентрированные, скипидарные), горный климат, классический ручной массаж пояснично-крестцового отдела позвоночника.*

2 группа — факторы, снижающие эстрогенную насыщенность (показаны при гиперэстрогении и пролиферативных заболеваниях органов малого таза, в т.ч. после их оперативного лечения): *электрофорез йода, радоновые и йодобромные воды.*

3 группа — факторы, стимулирующие функциональную активность желтого тела (показаны при недостаточности лютеиновой фазы): *низкоинтенсивное*

лазерное излучение, интерференционные токи, электрофорез цинка.

4 группа — факторы, не влияющие на гормональную функцию яичников или способные влиять на нее с непродолжительным последствием: *физические факторы, не вошедшие в три предыдущие группы.*

В **детской и подростковой гинекологии** используются практически все те же лечебные физические факторы, что и у взрослых, но с учетом анатомо-физиологических особенностей детского организма, а также принципов и подходов назначения физиотерапии в детской гинекологии. Существенным преимуществом ЛФФ, используемых при лечении детей, является их *безболезненность*. При назначении лечебных физических факторов в детской гинекологии необходимо учитывать:

- особенности психоэмоциональной сферы девочки, крайне чувствительной и лабильной в юном возрасте. Началу физиовоздействий должна предшествовать доверительная беседа о необходимости проведения физиотерапии. В этом случае удается стабилизировать и улучшить психоэмоциональное состояние ребенка, в большинстве случаев исключить негативные реакции и использовать внутриволостные проводники энергии;
- топографо-анатомическое расположение и физиологически обусловленную диспропорцию роста органов и систем ребенка;
- физиологические особенности и функциональное состояние кожи, нервной, сердечно-сосудистой систем и обмена веществ растущего организма. Направление обмена веществ соответствует компенсированному метаболическому алкалозу, т.к. в этот период более активно протекают процессы обмена, энергообразования и синтеза; соотношение форменных элементов лейкограммы крови девочек должны соответствовать благоприятным адаптационным реакциям по Гаркави;
- особенности влияния ЛФФ как стрессового фактора на детский организм:

физиолечение следует начинать с минимальной продолжительности и интенсивности процедуры; ежедневный динамический контроль за местной и общей ответной реакцией организма девочки позволяет корректировать параметры воздействий;

- состояние вегетативной нервной системы — на фоне физиолечения вегетативный индекс Кердо (ВИК) не должен отличаться от 0 (нуля), что в норме соответствует полному вегетативному равновесию в сердечно-сосудистой системе (эйтония). В курсе лечения должно присутствовать то количество процедур, при котором так и удерживается равенство $VIK=0$;
- интенсивность проведения физиопроцедур (от 2 до 4 процедур в день) определяется уровнем индекса напряжения (ИН). У пациенток с нормо- и ваготонией на курсе интенсивного физиолечения ИН не должен превышать 90 у.е., а у пациенток с симпатикотонией — 150 у.е. и иметь стойкую тенденцию к снижению, приближаясь к показателю эйтонии. Показатели ИН, превышающие указанные границы, свидетельствуют о напряжении регуляторных систем детского организма, в этом случае адаптация ребенка к интенсивному курсу физиотерапии может быть расценена как неадекватная;
- реакцию регионарного кровообращения на первую физиопроцедуру при использовании ЛФФ на зону малого таза (в частности при лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов). Она интерпретируется в соответствие с исходным вегетативным тонусом в сердечно-сосудистой системе девочки. У пациенток с нормо- и ваготонией регистрируются положительные изменения показателей тазовой гемодинамики на первую физиопроцедуру, у девочек с симпатикотонией на первую процедуру реакция отрицательная и имеет временный характер. Поэтому адаптация девочек с симпатикотонией «запаздывает» и происходит к 7-му дню лечения, в то время как девочки

с нормо- и ваготонией адаптируются уже к 4-му дню лечения; курс лечения воспалительных заболеваний половых органов у девочек с нормо- и ваготонией в сердечно-сосудистой системе составляет 5 дней (4 дня + 1 день для стабилизации состояния), а с симпатикотонией — 8 дней (7 дней + 1 день для стабилизации состояния);

- наличие регулярного ритма менструаций, нерегулярность или отсутствие менструаций; физиолечение при острым или подострым воспалительным процессе в половых органах следует начинать с момента установления диагноза; при хроническом воспалительном процессе — с 5–7-го дня регулярного менструального цикла или с момента установления диагноза у девочек без регулярного цикла.
- полный клинический диагноз, длительность заболевания, характер эндокринной функции яичников, сопутствующую гинекологическую и экстрагенитальную патологию;
- условия проведения физиотерапии: физиолечение проводят при строгом соблюдении режима труда и отдыха детей, особенно в дошкольном возрасте, лечение сочетают с рациональным питанием или диетотерапией, лечебной физкультурой (при широкой аэрации);
- соблюдение преемственности поэтапного лечения и/или наблюдения стационар–поликлиника девочек с гинекологическими заболеваниями. Санаторно-курортный этап лечения обязателен у детей после операций по поводу аномалий развития внутренних половых органов, а у остальных — желателен или по показаниям.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза

Как правило, пусковым моментом воспалительной реакции является микробный агент. Однако степень клинических проявлений, риск хронизации воспалительного процесса и тяжесть его последствий зависят не только от характера возбу-

дителя и адекватности этиотропного лечения. В современных условиях микробной мимикрии и чрезвычайной значимости локальных и общих иммунных реакций все большее значение приобретают патогенетические воздействия. Физические методы дают возможность локальной коррекции основных патогенетических звеньев воспалительного процесса: снижают избыточную проангиогенную активность, продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α), регулируют регенераторные процессы (повышение содержания ТФР- β при исходном его снижении), подавляют образование и деградацию коллагенов (коллагены III и IV), снижают степень выраженности фиброобразования ткани, восстанавливают рецептивность и адекватную перфузию тканей. Все это влечет за собой подавление неоангиогенеза (снижение ЭФР, СЭФР и регуляция содержания его рецепторов), устранение гипоксии, восстановление ангиоархитектоники ткани. Локальные изменения сопровождаются снижением ИЛ-1 и нормализацией параметров клеточного иммунитета на системном уровне. Таким образом, физические факторы являются обязательным и наиболее патогенетически оправданным компонентом терапии воспалительных заболеваний.

Характер физиолечения при **воспалительных заболеваниях** наружных и внутренних **половых органов** (эндометрит, сальпингит, оофорит, вульвит, вагинит, экзо- и эндоцервицит неспецифический, бартолинит, генитальный герпес) зависит от фазы воспалительного процесса.

1. При **острой или подострой фазе** воспаления физиотерапию проводят на фоне адекватной медикаментозной терапии, при этом основные цели лечения составляют:

- ослабление клинических проявлений;
- повышение эффективности лекарственной терапии и снижение медикаментозной нагрузки;
- предупреждение хронизации воспалительного процесса;
- профилактика возможных осложнений.

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; светотерапия; КВЧ-терапия; УВЧ-терапия; микроволновая терапия; воздействие электростатическим полем; энтеральная оксигенация.*

2. В период **ремиссии хронического воспалительного процесса** или после перенесенного острого воспаления (при отсутствии признаков остроты воспалительного процесса) основные цели лечения составляют:

- профилактика рецидивирования воспалительного процесса;
- восстановление морфологической структуры и функциональных возможностей органов малого таза;
- коррекция последствий перенесенного воспаления (хронической тазовой боли, газовых перитонеальных спаек, патологического изменения эндометрия и маточных труб, нарушения эндокринной функции яичников и функций соседних органов);
- восстановление репродуктивного потенциала.

Методы: *гальванизация зоны малого таза; лекарственный электрофорез; терапия импульсными токами низкого напряжения (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия); ТНЧ-терапия; воздействие электростатическим полем; магнитотерапия; КВЧ-терапия; УЗ-терапия; лекарственный фонофорез; теплолечение (неспецифическая электротермотерапия); вибрационный массаж; общие йодобромные, кислородные ванны; при курортном лечении выбор бальнеотерапии и возможность псаммо-, гелио-, грязелечения зависят от исходной гормональной функции яичников, наличия сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.*

Пролиферативные заболевания половых органов

К пролиферативным заболеваниям половых органов относятся гиперпластические процессы эндометрия, генитальный эндометриоз, миома матки,

опухоли и опухолевидные образования яичников.

Физиотерапия пролиферативных заболеваний органов малого таза возможна только при отсутствии показаний к оперативному лечению или после него.

При лечении **генитального эндометриоза и миомы матки** цели лечения составляют:

- профилактика (стабилизация) прогрессирования или рецидивирования;
- ослабление клинических проявлений заболеваний (болеутоление, восстановление физиологического характера менструальной кровопотери, нормализация менструального цикла);
- восстановление физического здоровья и репродуктивной функции (за счет восстановления морфологической структуры и функциональных возможностей оперированных органов и тканей, дефибрирующего эффекта, восстановления гемодинамики в малом тау).

При **гиперпластических процессах эндометрия** (после их оперативного лечения, с учетом результатов гистологического исследования) цели лечения составляют:

- профилактика рецидивирования гиперплазии эндометрия;
- восстановление физиологического характера менструальной кровопотери, нормализация менструального цикла;
- восстановления морфологической структуры и функциональных возможностей эндометрия, маточной гемодинамики.

При **доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников** (после их удаления, с учетом результатов гистологического исследования удаленного образования) цели лечения — профилактика и лечение спаечных изменений в малом тау.

Методы: *электрофорез йода импульсными токами; терапия импульсными токами; терапия импульсным электростатическим полем; магнитотерапия; бальнеотерапия — ванны (радоновые, йодобромные, хлоридно-натриевые, «жемчужные», кислородные), гинекологические орошения (радоновые или*

йодобромные), микроклизмы (радоновые), питьевое лечение.

Женское бесплодие

Данное понятие включает в себя все многообразие гинекологической патологии, приводящей к бесплодию. Женское бесплодие можно разделить с учетом патогенетических факторов infertility: трубно-перитонеальное, маточное, эндокринное, эндометриоз-ассоциированное. Физиотерапия используется как для лечения основного заболевания, приводящего к бесплодию, так и как этап непосредственной подготовки пациентки к беременности в процессе лечения.

1. Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения. Основная задача физиотерапии — повышение результативности хирургического лечения (лапароскопических реконструктивно-пластических операций на маточных трубах). Использование физиотерапии с целью восстановления проходимости маточных труб как самостоятельного метода лечения трубно-перитонеального бесплодия в настоящее время ограничено и возможно только у пациенток молодого возраста, при впервые выявленной непроходимости маточных труб в ампулярных отделах, и/или противопоказаниях к оперативному лечению и ЭКО.

Цели физиотерапии на амбулаторном этапе лечения — восстановление морфологической структуры и функциональных возможностей маточных труб за счет дефиброзирующего и трофотропного эффекта, улучшение гемодинамики в малом тазу, регуляция сократительной активности маточных труб.

Методы: *лекарственный электрофорез постоянным и импульсными токами; электротерапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференц-терапия, электроимпульсная терапия), ТНЧ-терапия; терапия импульсным низкочастотным электростатическим полем; КВЧ-терапия; УЗ-терапия; неспецифическая электротермотерапия; вибрационный массаж; гинекологи-*

ческий массаж; бальнеотерапия (общие ванны, гинекологические орошения и микроклизмы) в зависимости от исходной гормональной функции яичников, пелоидотерапия (общая грязь, аппликации на область таза, полостное грязелечение, озокерито-, нафталано-, псаммо-, гелио-, талассотерапия.

2. Маточные формы бесплодия (хронический эндометрит, внутриматочные синехии и гиперпластические процессы эндометрия после их хирургического лечения). Цели лечения — восстановление морфологической структуры и функциональных возможностей эндометрия, повышение его имплантационного потенциала, профилактика рецидивирования и прогрессирования спаечных изменений в полости матки, улучшение маточной гемодинамики, трофотропное действие, иммуномодулирующий эффект, восстановление рецептивности эндометрия.

При хроническом эндометрите физиотерапия является **обязательным** компонентом лечебного комплекса, а в ряде случаев — самостоятельным методом лечения. Эффективность технологий ЭКО во многом зависит от имплантационных возможностей эндометрия. При хроническом эндометрите, после перенесенного острого эндометрита, после различных хирургических манипуляций в полости матки, включая аборты, возникают различные структурно-функциональные нарушения в эндометрии, неустраняемые при медикаментозной терапии. В частности, фиброзные изменения в эндометрии, как локальные, в месте нанесенной операционной травмы, так и диффузные, в исходе острого или хронического воспаления, преимущественно периваскулярные и перигландулярные; нарушение ангиоархитектоники ткани в виде появления клубков новообразованных сосудов, избыточного присутствия коллагена IV типа, избыточного образования ростовых факторов (ЭФР, СЭФР); персистенция асептического воспаления, за счет избыточного количества макрофагов и медиаторов Th-1 ассоциированного иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-6,

ФНО- α); тканевая гипоксия вследствие недостаточной перфузии ткани из-за фиброза, неадекватной функции новообразованных сосудов, спазма и локальной гиперкоагуляции. Причем вышеперечисленные нарушения взаимно обуславливают друг друга, формируя порочный круг. Возможность физических факторов к локальной коррекции продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, регуляции регенераторных процессов, восстанавлению рецептивности и адекватной перфузии тканей делает их методом выбора при подготовке к беременности пациенток, имеющих неудачу использования ЭКО, а также всех планирующих беременность, при наличии структурно-функциональных нарушений в эндометрии.

В зависимости от степени выраженности спаечного эффекта в малом тазу и в полости матки возможно использование физиотерапии в три этапа:

1-й этап — подготовка к щадящему оперативному вмешательству (усиление гемодинамики в малом тазу, размягчение и разрыхление спаечных структур, что во время операции обеспечивает проведение более щадящего хирургического вмешательства).

Методы: *электрофорез лекарственных веществ импульсными токами; терапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия); терапия импульсным низкочастотным электростатическим полем; УЗ-терапия; ТНЧ-терапия; магнитотерпия; КВЧ-терапия; неспецифическая электро-термолитерапия.*

2-й этап — лечение в раннем послеоперационном периоде (профилактика рецидива спаечного процесса, возможных осложнений после операции, усиление и ускорение процессов репарации и регенерации тканей).

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; магнитолазеротерапия.*

3-й этап — восстановительное лечение на постгоспитальном этапе или при отсутствии показаний к оперативному лечению с целью восстановления физи-

ческого здоровья и подготовке к планируемой беременности

Методы: *лекарственный электрофорез постоянными и импульсными токами; электротерапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия), ТНЧ-терапия; терапия импульсным низкочастотным электростатическим полем; КВЧ-терапия; УЗ-терапия; неспецифическая электро-термолитерапия; вибративный массаж; гинекологический массаж; бальнеотерапия (общие ванны, гинекологические орошения и микроклизмы) в зависимости от исходной гормональной функции яичников, пелоидотерапия (общая грязь, аппликации на область таза, полостное грязелечение, озокерит-, нафталано-, псаммо-, гелло-, талассотерапия.*

3. Эндокринное бесплодие. Учитывая, что основным клиническим признаком данного вида бесплодия является ановуляция, медикаментозная гормональная терапия является ведущей в лечении. Физические методы применяют для повышения результативности лекарственной терапии, снижения медикаментозной нагрузки или при противопоказаниях к гормональному лечению. При эндокринном бесплодии использование физиотерапии без сочетания с медикаментозным лечением возможно только у женщин молодого возраста, без существенного нарушения ритма менструаций и гормонального гомеостаза, в течение 3–6 месяцев.

3.1. Ановуляция, обусловленная функциональными расстройствами центральной нервной системы («центральный» генез нарушений). При этом цели лечения составляют восстановление гемодинамики, метаболизма и электрической активности головного мозга, а также достижение седативного и стресс-лимитирующего эффектов.

Методы: *эндонозальная гальванизация; чрескожные воздействия импульсными токами на зоны шейных звездчатых ганглиев и рефлексогенных зон; дистанционные воздействия импульсным низкочастотным электростатическим*

полем через зрительные анализаторы; магнитотерапия на зону воротника; цветоритмотерапия (синий, зеленый цвет); краниальная электростимуляция; центральная электротранквилизация; психотерапия; общие йодобромные ванны.

3.2. Ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы, обусловленные хроническим сальпингоофоритом (периферический — «яичниковый» генез нарушений). При этом цели лечения составляют восстановление гемодинамики органов малого таза, противовоспалительное действие, восстановление трофики и метаболизма ткани яичников, рецепции и продукции гормонов.

Методы: *воздействие постоянным и импульсными токами низкой частоты; электрофорезы лекарственных веществ импульсными токами, ТНЧ-терапия; воздействия импульсным низкочастотным электростатическим полем; КВЧ-терапия; УЗ-терапия; неспецифическая электротермотерапия.*

3.3. Возможно, использование физических методов для рефлекторной опосредованной стимуляции яичников (при отсутствии воспалительных изменений придатков матки и нарушений концентрации гормонов в плазме, исключая относительную гиперэстрогению).

Методы: *электростимуляция шейки матки.*

Следует учитывать, что хроническая ановуляция и НЛФ создают в организме женщины относительную гиперэстрогению, что препятствует назначению физических методов, обладающих гиперемизирующим эффектом. Абсолютная гиперэстрогения является противопоказанием к назначению физических методов, повышающих эстрогенную насыщенность организма, с длительным последствием, а гипозэстрогения и/или генитальный инфантилизм являются показанием к назначению таких воздействий.

4. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие.

Физиолечение этой формы бесплодия складывается из двух этапов:

1-й этап — лечение в раннем послеоперационном периоде после лапароскопической деструкции очагов эндометриоза и проведения гормональной терапии.

Методы: *магнитотерапия.*

2-й этап — профилактика и лечение спаечного процесса в малом тазу после проведенного хирургического вмешательства.

Методы: *электрофорез йода постоянным и импульсными токами; терапия импульсными токами (ДДТ, СМТ, ФТ, интерференцтерапия, электроимпульсная терапия); терапия импульсным низкочастотным электростатическим полем; лазеротерапия; магнитотерапия; бальнеотерапия — ванны (радоновые, йодобромные), микроклизмы (радоновые), гинекологические орошения (радоновые, йодобромные).*

Гинекологическая эндокринология

Физические методы в гинекологической эндокринологии применяют для повышения результативности гормональной терапии, снижения медикаментозной нагрузки или при противопоказаниях к терапии гормонами.

1. Нарушения ритма менструаций, обусловленные **функциональными расстройствами центральной нервной системы** («центральный» генез нарушений). При этом цели лечения составляют восстановление гемодинамики, метаболизма и электрической активности головного мозга, а также достижение седативного, стресс-лимитирующего, вегетокорригирующего эффектов.

Методы: *эндоназальная гальванизация; чрескожные воздействия импульсными токами на зоны шейных звездчатых ганглиев и рефлексогенных зон; дистанционные воздействия импульсным низкочастотным электростатическим полем через зрительные анализаторы; магнитотерапия на зону воротника; цветоритмотерапия (синий, зеленый цвет); краниальная электростимуляция; центральная электротранквили-*

зация; психотерапия; общие йодобромные ванны.

2. Гипофункция яичников и гипоменструальный синдром, вплоть до аменореи, обусловленные хроническими воспалительными заболеваниями и последствиями перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза (периферический — «яичниковый» и «маточный» генез нарушений). При этом цели лечения составляют восстановление гемодинамики органов малого таза, противовоспалительное действие, восстановление трофики и метаболизма матки и яичников, рецепции и продукции гормонов.

Методы: *воздействие постоянным и импульсными токами низкой частоты; электрофорезы лекарственных веществ импульсными токами, ТНЧ-терапия; воздействия импульсным низкочастотным электростатическим полем; КВЧ-терапия; УЗ-терапия; неспецифическая электротерапия.*

3. Психовегетативные расстройства, обусловленные выключением функции яичников (постовариктомический, климактерический синдромы, преждевременная недостаточность яичников), предменструальный синдром. При этом цели лечения составляют достижение седативного, стресс-лимитирующего, вегетокорректирующего эффектов.

Методы: *гальванизация шейно-лицевой зоны; гальванизация зоны воротника; эндоназальная гальванизация; цветоритмотерапия; краниальная электростимуляция; дистанционные воздействия импульсным низкочастотным электростатическим полем через зрительные анализаторы; электротранквилизация; иглорефлексотерапия; общие кислородная, йодобромная, «сухая» углекислая ванны.*

Послеоперационный период в оперативной гинекологии

Профилактическое проведение физиолечения в раннем послеоперационном периоде показано всем пациенткам после

практически любых операций на половых органах (за исключением онкологических), включая детей и подростков. Терапевтическое применение физических факторов — это рациональное сочетание преформированных физических факторов с проводимой антибактериальной терапией по поводу воспалительных образований в малом тазу и лечение возникающих в послеоперационном периоде осложнений.

Для получения клинического эффекта необходимо:

- максимально рано после операции начинать физиовоздействия: через 2 ч после малых гинекологических операций с использованием кратковременно-внутривенного наркоза и в пределах 36 ч после больших операций (лапароскопия, лапаротомия, влагалищные операции), проводимых под длительным эндотрахеальным наркозом;
- использовать интенсивный режим физиовоздействий — минимальный положительный эффект от лечения достигается уже после 1-й процедуры, а выраженный — от 2-х, а лучше 3-х процедур в день с интервалом между ними не менее 2-х ч, курс лечения составляет от 4 до 30 процедур;
- жестко соблюдать принцип онкологической осторожности, опираясь на данные протокола операции и хирургический диагноз;
- у девочек с удаленными придатками с одной стороны использовать физиотерапию в щадящем режиме.

Целями применения физиотерапии в раннем послеоперационном периоде являются:

- уменьшение отека тканей в зоне операции;
- достижение обезболивающего эффекта;
- ускорение процессов репарации и регенерации;
- усиление эффекта антибактериальной терапии;
- профилактика возможных послеоперационных осложнений;
- ускорение заживления послеоперационной раны при наличии осложнений.

Малые гинекологические операции — операции, проводимые под кратковременным внутривенным наркозом. Физиотерапия может начинаться уже через 2 ч после операции.

1. Раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией при внутриматочных сращениях, патологии эндометрия (исключая атипическую гиперплазию эндометрия), абляция эндометрия, гистерорезектоскопия при подслизистом расположении миоматозных узлов, удалении частичной внутриматочной перегородки, инструментальное удаление или вакуум-аспирации замершей беременности, удаление остатков плодного яйца, артифициальный аборт.

Методы: *магнитотерапия; КВЧ-терапия; лазеротерапия; магнитолазеротерапия; воздействие импульсным электростатическим полем низкой частоты.*

2. Искусственное прерывание беременности (мини-аборт, артифициальный аборт до 12 недель беременности, прерывание беременности по медицинским показаниям до 22 недель). **Субинволюция матки и гематометра** (попытка консервативного лечения) после артифициального аборта или инструментального удаления замершей беременности.

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; КВЧ-терапия; диадинамотерапия; интерференцтерапия; СМТ-терапия; флюктуоризация; электроимпульсная терапия; электрофорез меди импульсными токами; электрофорез цинка импульсными токами.*

3. Осложненное течение послеоперационного периода: подострый и острый эндометрит после прерывания беременности, внутриматочных вмешательств (инструментального удаления неразвивающейся беременности, лечебно-диагностических внутриматочных операций). Физиотерапия не проводится при наличии выраженной гипертермической реакции, наличии сдвига формулы крови. Физические факторы применяются с момента стабилизации общего состояния пациентки (температура тела не выше 37,5° С, положительная динамика кар-

тины крови), лечение, особенно интенсивное, возможно только при постоянном динамическом бимануальном и ультразвуковом контроле.

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; магнитолазеротерапия.*

Операции на промежности

1. Удаление кисты большой вестибулярной железы, ушивание свищевых ходов, пластика промежности при несостоятельности тазового дна, операции при недержании мочи.

Методы: *лазеротерапия; магнитолазеротерапия; магнитоинфракрасное облучение; КУФ-облучение; воздействие поляризованным светом; магнитотерапия; СВЧ-терапия дециметровыми волнам; ТНЧ-терапия.*

2. Осложненное течение послеоперационного периода при операциях на промежности:

— выраженный отек промежности, гематома раны промежности (после ее опорожнения), расхождение швов раны промежности с нагноением (после хирургической обработки швов и медикаментозной санации раны).

Методы: *лазеротерапия; магнитолазеротерапия; воздействие поляризованным светом; КУФ-облучение; СВЧ-терапия дециметровыми волнами; ТНЧ-терапия; магнитоинфракрасное облучение; магнитотерапия.*

— атония мочевого пузыря.

Методы: *местная дарсонвализация.*

Большие гинекологические операции

На выбор оптимального варианта физиопроцедуры в раннем послеоперационном периоде влияют:

- **технический вариант выполнения операции** — после лапаротомии необходимо большее воздействие на область шва (абдоминальные, абдоминально-влагалищные методики) для достижения обезболивания, снятия отека, ускорения заживления, профилактики нагноения. После лапароскопии воздействия на операционные швы менее значимы, поэтому более важны воздействия на

внутрибрюшную зону хирургического вмешательства (абдоминально-влагалищные, влагалищные и ректальные методики).

■ **характер операции** — при реконструктивно-пластических операциях в малом тазу (диагностические и лечебные манипуляции на матке, яичниках, трубах) предпочтительно использование влагалищных и абдоминально-влагалищных методик, позволяющих подводить проводник энергии наиболее близко к операционной зоне, что усиливает эффект от лечения; при экстирпации матки в раннем послеоперационном периоде необходимо использовать только абдоминальные методики.

■ **эмоциональные и социальные факторы** — у девочек и подростков, у пациенток с ненарушенной девственной плевой, у эмоционально лабильных женщин с негативной реакцией на влагалищные процедуры необходимо использовать абдоминальные и ректальные методики, а у остальных — наиболее целесообразны абдоминально-влагалищные и влагалищные методики.

1. Операции по поводу эктопической (трубной, яичниковой) беременности, апоплексии яичников, гемато-, гидро-, сактосальпинкса, перекрута придатков, спаечного процесса в малом тазу, трубно-перитонеального бесплодия, хирургической коррекции аномалий внутренних половых органов, опорожнения серозоцеле, хронической тазовой боли, ушивания перфорационного отверстия на матке в результате аборта или диагностического выскабливания, острого пельвиоперитонита, воспалительных tuboовариальных образований в малом тазу (пиосальпинкс, пиовар, абсцесс яичника).

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; магнитолазеротерапия; КУФ-облучение; воздействие импульсным электростатическим полем низкой частоты; ТНЧ-терапия.*

2. Операции по поводу гормонозависимых заболеваний (миома матки, эндометриоз), доброкачественных образований яичников и их перекрута (доброкачественные новообразования яичника —

цистаденома, фиброма, зрелая тератома, опухолевидные процессы — киста желтого тела, фолликулярная, эндометриодная, простая, параовариальная, воспалительные процессы).

Методы: *магнитотерапия; лазеротерапия; магнитолазеротерапия.*

3. Осложненное течение послеоперационного периода: лечение воспалительного инфильтрата, гематомы послеоперационной раны (после ее опорожнения), расхождения послеоперационных швов с нагноением (после хирургической обработки швов и медикаментозной санации раны), послеоперационного инфильтрата в малом тазу, атонии мочевого пузыря.

Методы: *КУФ-облучение; лазеротерапия; магнитолазеротерапия; воздействие поляризованным светом; магнитотерапия; магнитотерапия красное облучение; СВЧ-терапия дециметровыми волнами; ТНЧ-терапия; местная дарсонвализация.*

Возможные осложнения при использовании физических факторов и способы их устранения

1. При появлении мажущих ациклических кровяных выделений из половых путей:

- прекращение физиолечения в случае выявления патологии, ранее не диагностированной и имеющей прямые противопоказания к проведению физиопроцедур. В этом случае влияние физического фактора может быть расценено как дифференциально-диагностическое, которое способствует переводу доклинической («стертой») стадии течения заболевания в клиническую, что позволяет начать адекватную патогенетическую терапию в более ранние сроки;
- продолжение физиотерапии при адекватной поддержке медикаментозной терапии;
- продолжение физиотерапии без лекарственной терапии в случае, если

кровянистые выделения из половых путей незначительны, не страдает общее самочувствие и психоэмоциональное состояние пациентки.

2. Если женщина предъявляет жалобы на слабость, понижение АД, раздражительность, что редко бывает при лечении импульсными токами, предпочтительна смена физического фактора.

3. При появлении (усилении) болевых ощущений в малом тазу:

- обусловленной активацией воспалительных заболеваний — следует в зависимости от тяжести и этиологии процесса, продолжить лечение на фоне адекватной медикаментозной терапии, изменить параметры методики, заменить метод воздействия или отменить физиолечение;
- обусловленной перивульварной трансформацией одного из яичников — продолжить лечение на фоне тщательного динамического наблюдения;
- исключить нарушения функции соседних органов (кишечника, мочевыводящих путей и др.); психогенный генез болевых ощущений (применить плацебо-воздействие).

Литература

1. Алиева К.У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток с нарушением маточной гемодинамики: Дисс. ... канд. мед. наук. — М.: 2007.
2. Евсеева М.М. Внекурортное применение курортных факторов // Гинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. — М.: Литтерра, 2008: 756–770.
3. Евсеева М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с последствиями хронического воспаления органов малого таза: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.
4. Ипатов М.В. Особенности назначения преформированных лечебных физических факторов в гинекологии детей и подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007; 3: 44–49.
5. Ипатов М.В. Физиотерапия в гинекологии детей и подростков в современных условиях // Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (Клинич. аспекты и рецептура). — М., 2008: 20–25.
6. Маланова Т.Б., Серов В.Н., Мартынов С.А., Ипатов М.В. Комплексное восстановительное лечение женщин репродуктивного возраста с внутриматочной патологией // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006; 1: 23–25.
7. Мартынов С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
8. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии / Под. ред. В.Н. Серова, Э.К. Айламазяна. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 192 с.
9. Серов В.Н., Маланова Т.Б., Ипатов М.В., Жаров Е.В. Дифференцированная физиотерапия в раннем послеоперационном периоде в гинекологии // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2005; 2: 21–26.
10. Серов В.Н., Маланова Т.Б. Применение физических факторов у беременных в условиях санатория // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006; 2: 20–22.
11. Серов В.Н., Царегородцева М.В. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция // Акушерство гинекология. 2009; 1: 32–35.
12. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.
13. Силантьева Е.С. Предгравидарная подготовка эндометрия с использованием преформированных физических факторов // Гинекология: Руководст-

- во для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. — М.: Литтерра, 2008: 810–825.
14. Стругацкий В.М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 1981. — 208 с.
 15. Стругацкий В.М. Медицинская реабилитация в гинекологии и акушерстве // Медицинская реабилитация: Руководство: в 3-х тт. / Под ред. В.М. Боголюбова. — М.: ОАО «Смоленская областная типография им. В. И. Смирнова», 2007; 3: 462–501.
 16. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 264 с.
 17. Улащик В.С. Очерки общей физиотерапии. — Минск: Наука и техника, 1994. — 200 с.
 18. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия. — Минск: Книжный Дом, 2005. — 512 с.
 19. Шагербиева Э.А. Применение бегущего магнитного поля при подготовке к беременности пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008.
 20. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008.

УКАЗАТЕЛИ

Указатель лекарственных средств

Указатель таблиц

Указатель рисунков

Указатель реферативных обзоров

akusher-lib.ru

Указатель лекарственных средств

В Указатель включены наименования лекарственных средств (торговые наименования — ТН) и их действующих веществ (международные непатентованные наименования — МНН). ТН и химические названия (для ЛС, не имеющих МНН) приведены обычным написанием (например, Гептрал), МНН — выделены (например, **Адеметионин**).

При внесении в Указатель **торговых наименований** Издательство стремилось избежать избыточности и дублирования информации и руководствовалось следующим правилом: в ТН не включаются формы выпуска (за исключением ретардных лекарственных форм), дозы и единицы измерения.

При внесении в Указатель **наименований действующих веществ** Издательство руководствовалось следующими правилами:

для моноконпонентных ЛС, имеющих МНН, указывается МНН, например: **Ацикловир**;

для моноконпонентных ЛС, не имеющих МНН, указывается полное или сокращенное химическое название действующего вещества, например: Мирамистин — Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний;

для комбинированных ЛС действующие вещества указываются в порядке, определяемом Государственным реестром лекарственных средств, например: **Кодсин/кофеин/парацетамол/пропифеназон — Каффетин**. При отсутствии в Госреестре состава комбинированных ЛС порядок перечисления входящих в них действующих веществ определяется научными редакторами издательства;

для «сложносоставных» ЛС растительного и животного происхождения приводятся наименования, отражающие их происхождение и/или состав, например: Актювегин — Депротеинизированный гемодериват из крови телят.

Основными источниками для составителей указателя являлись электронные версии Регистра лекарственных средств России и Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 15 августа 2007 г.

| МНН | Номер раздела | Номер главы | |
|-------------------------|---------------|-------------|---|
| Амоксициллин | (II) | (21) | Амоксициллин, Амоксициллин Ватхэм, Амоксициллина тригидрат, Амосин, Грамокс-Д, Оспамокс, Флемоксин Соллютаб, Хиконцил |
| Амоксициллин | | | Амоксициллин |
| Амоксициллин Ватхэм | | | Амоксициллин |
| Амоксициллина тригидрат | | | Амоксициллин |
| Амосин | | | Амоксициллин |

В левой колонке помещены ТН и МНН, перечисленные в алфавитном порядке, рядом с каждым МНН указаны номера разделов и глав, в которых упоминается данное МНН

Для каждого помещенного в левой колонке МНН в правой указаны соответствующие ему ТН

Для каждого помещенного в левой колонке ТН в правой указано соответствующее ему МНН

| | |
|---|---|
| 5-Фторурацил-Эбеве | Фторурацил |
| 9 месяцев Фолиевая кислота | Фолиевая кислота |
| <i>Lactobacillus rhamnosus GR-1</i> и <i>Lactobacillus reuteri RC-14</i> (II-33) | Вагилак, Лактогин |
| L-Глутаминовая кислота | Глутаминовая кислота |
| L-Метионин | Метионин |
| L-Тироксин 100 Берлин-Хеми | Левотироксин натрия |
| Абактал | Пефлоксацин |
| Абергин | Бромокриптин |
| Абитаксел | Паклитаксел |
| Авандия | Росиглитазон |
| Авелокс | Моксифлоксацин |
| Агалатес | Каберголин |
| Агапурин | Пентоксифиллин |
| Агеста | Мифепристон |
| Агнукастон | Прутьяка обыкновенного плодов экстракт |
| Адаптовит | Витамин Е |
| Адвил | Ибупрофен |
| Аддитива Витамин С | Аскорбиновая кислота |
| Аддитива кальций | Кальция карбонат |
| Адрибластин быстрорастворимый | Доксорубицин |
| Азаран | Цефтриаксон |
| Азитрокс | Азитромицин |
| Азитромицин (I-11; II-33, 35) | Азитрокс, ЗИ-Фактор, Зитролид, Зитролид форте, Сафоцид, Сумамед, Сумамед форте, Хемомицин |
| Азоксимера бромид (II-33, 35) | Полиоксидоний |
| Азоктам | Азтреонам |
| Азтреабол | Азтреонам |
| Азтреонам (I-12) | Азоктам, Азтреабол, Азтреонам с L-аргинином |
| Азтреонам с L-аргинином | Азтреонам |
| Азона | Тразодон |
| Азотная кислота + Кислоты органические + Меди нитрат (II-33) | Солкодерм |
| АйрониЛ Седико | Тербуталин |
| Акамол-Тева | Парацетамол |
| Аквадетрим | Колекальциферол |
| Акласта | Золедроновая кислота |
| Аколат | Зафирлукаст |
| Акортин | Гидрокортизон |
| Аксетин | Цефуроксим |
| Актапароксетин | Пароксетин |
| Актасулид | Нимесулид |
| Активель | Эстрадиол + Норэтистерон |
| Актонель | Ризедроновая кислота |
| Алвента | Венлафаксин |
| Алгезир Ультра | Напроксен |
| Алендронат натрия (II-29) | Осталон |

| | |
|--|---|
| Алендроновая кислота (I-9) | Осталон |
| Алерцрив | Лоратадин |
| Алкеран | Мелфалан |
| Аллергин | Дифенгидрамин |
| Аллертек | Цетиризин |
| Аллерфекс | Фексофенадин |
| Аллилэстренол (I-2) | Туринал |
| Алостин | Кальцитонин |
| Алпразолам (II-30, 36) | Алпразолам |
| Алтретамин (II-34) | Гексален |
| Альбумин | Альбумин человека |
| Альбумин человека (II-35) | Альбумин, Альбумин человека Биотест, Альбумин человеческий 20%, Зенальб-20, Плазма, Плазбумин 20, Уман альбумин |
| Альбумин человека Биотест | Альбумин человека |
| Альбумин человеческий 20% | Альбумин человека |
| Альдактон | Спиронолактон |
| Альдецин | Беклометазон |
| Альтевир | Интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный |
| Альфа ДЗ-Тева | Альфакальцидол |
| Альфакальцидол (II-29) | Альфа ДЗ-Тева, Ван-альфа, Оксидевит, Оксидевита капсулы, Этальфа |
| Альфа-липоевая кислота | Тиоктовая кислота |
| Альфарона | Интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный |
| Альфа-Токоферола ацетата (Витамина Е) раствор в масле 50% в капсулах | Витамин Е |
| Альфаферон | Интерферон альфа |
| Альфинал | Финастерид |
| Альфацет | Цефаклор |
| Алюминия ацетат (II-12) | Алюминия ацетат |
| Амбен | Аминометилбензойная кислота |
| Амелотекс | Мелоксикам |
| Амикацин (I-11) | Амикацин, Амикацин-Виал, Амикацина сульфат, Амикацин-Ферейн, Амиказит, Амикин, Ликацин, Селемицин, Фарциклин, Хемацин |
| Амиклон | Клотримазол |
| Амикацин | Амикацин |
| Амикацин-Виал | Амикацин |
| Амикацин-Ферейн | Амикацин |
| Амикацина сульфат | Амикацин |
| Амикин | Амикацин |
| Амиказит | Амикацин |
| Аминодигидрофталазиндион натрия (II-33, 35) | Галавит, Тамерит |
| Аминодиоксотетрагидрофталазиндион натрия (II-35) | См. Аминодигидрофталазиндион натрия |
| Аминокaproновая кислота (II-18, 27) | Поликапран |
| Аминометилбензойная кислота (II-18, 27) | Амбен, Гумбикс, Памба |
| Амоксисар | Амоксициллин |

| | |
|---|---|
| Амоксициллин (I-11; II-12, 13, 33) | Амосин, Амоксисар, Грамокс-Д, Оспамокс, Флемоксин Солютаб, Хиконцил |
| Амосин | Амоксициллин |
| Амписид | Ампициллин + Сульбактам |
| Ампициллин (I-11; II-12, 33) | Зетсил, Пентрексил, Стандациллин, Пенодил |
| Ампициллин + Сульбактам (I-11; II-35) | Амписид, Сулациллин, Сульбацин, Сультасин, Уназин |
| Анавенол | Дигидроэргокристин + Эскулин + Рутозид |
| Андрокур | Ципротерон |
| Анжелик | Дроспиренон |
| Антистресс | Поливитамины + Минеральные соли |
| Антиструмин-Дарница | Калия йодид |
| Антифунгол | Клотримазол |
| Апилак | Маточное молочко |
| Апонил | Нимесулид |
| Апротекс | Апротинин |
| Апротинин (II-18) | Апротекс, Веро-наркап, Гордокс, Ингитрил, Контрикал, Трасилол 500000 |
| Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (II-33) | Имунофан |
| Артрозан | Диклофенак |
| Артрозан | Мелоксикам |
| Артрум | Кетопрофен |
| Асентра | Сертралин |
| Аселт | Лидокаин + Хлоргексидин |
| Асковит | Аскорбиновая кислота |
| Аскорбиновая кислота (II-14-18, 21, 33) | Аддитива Витамин С, Асковит, Витамин С, Целаксон Витамин С, Цевикап, Цитравит, Пливит С |
| Аскорбиновая кислота + Полиметилсилоксан (II-12) | Вагинорм-С |
| Аскорбиновая кислота + Рутозид (II-35) | Аскорутин, Профилактин С |
| Аскорутин | Аскорбиновая кислота + Рутозид |
| Асталин | Сальбутамол |
| Атаракс | Гидроксизин |
| Атрикан250 | Тенонитрозол |
| Аулин | Нимесулид |
| Ацеклофенак (II-31) | Аэртал |
| Ацетазоламид (II-14, 15) | Диакарб |
| Ацетаминофен | Парацетамол |
| Ацетилцистеин СЕДИКО | Ацетилцистеин |
| Ацигерпин | Ацикловир |
| Ацидекс | Ранитидин |
| Ацикловир (II-33) | Ацикловир, Ацигерпин, Виroleкс, Герпевир, Герперакс, Зовиракс, Цикловир |
| Ацикловир | Ацикловир |
| Ацилакт | Лактобактерии ацидофильные |
| Ацилок | Ранитидин |
| АЦЦ 100 | Ацетилцистеин |
| Аэртал | Ацеклофенак |

| | |
|---|--|
| Багомет | Метформин |
| Баготирокс | Левотироксин натрия |
| Базетам | Тамсулозин |
| Батрафен | Циклопирокс |
| Бацимекс | Метронидазол |
| Беклазон Эко | Беклометазон |
| Беклометазон (II-12) | Альдецин, Беклазон Эко, Беконазе, Кленил, Насобек |
| Беконазе | Беклометазон |
| Белара | Этинилэстрадиол + Хлормадинона ацетат |
| Белладонны алкалоиды + Фенобарбитал + Эрготамин (II-16) | Беллатаминал |
| Беллатаминал | Белладонны алкалоиды + Фенобарбитал + Эрготамин |
| Беллуне 35 | Этинилэстрадиол + Ципротерон |
| Беломет | Циметидин |
| Бенатекс | Бензалкония хлорид |
| Бензалкония хлорид (КФО) | Бенатекс, Гинекотекс, Контратекс, Сперматекс, Фарматекс |
| Бензатин бензилпенициллин стерильный | Бензатина бензилпенициллин |
| Бензатина бензилпенициллин (I-11) | Бензатин бензилпенициллин стерильный, Бензилциллин-1, Бициллин-1, Молдамин, Ретарпен 1,2, Ретарпен 2,4, Экстенциллин |
| Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина (I-11) | Бензилциллин-5, Бициллин-5 |
| Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина+Бензилпенициллин (I-11) | Бензилциллин-3, Бициллин-3 |
| Бензидамин (II-33) | Тантум Роза |
| Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламония хлорида моногидрат (II-12) | Мирамистин, Окомистин |
| Бензилпенициллин (I-12) | Бензилпенициллин, Бензилпенициллин-КМП, Бензилпенициллина натриевая соль, Бензилпенициллина новокаиновая соль, Прокаин пенициллин G 3 мега, Прокаин-Бензилпенициллин |
| Бензилпенициллин | Бензилпенициллин |
| Бензилпенициллин-КМП | Бензилпенициллин |
| Бензилпенициллина натриевая соль | Бензилпенициллин |
| Бензилпенициллина новокаиновая соль | Бензилпенициллин |
| Бензилциллин-1 | Бензатина бензилпенициллин |
| Бензилциллин-3 | Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина+Бензилпенициллин |
| Бензилциллин-5 | Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина |
| Берберис гомаккорд (II-18) | Берберис гомаккорд |
| Берламин модуляр (II-14) | Берламин модуляр |
| Берлитион 300 | Тиоктовая кислота |
| Берокка Плюс | Поливитамины + Минеральные соли |
| Бетадин | Повидон йод |
| Бетадине | Повидон йод |

| | |
|---|---|
| Би-ксикам | Мелоксикам |
| Билобил | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Бинемидин | Рифампицин |
| Биноклар | Кларитромицин |
| Биобактон сухой | Лактобактерии ацидофильные |
| Биоженьшень | Женьшень |
| Биозим | Панкреатин |
| Биозим | Панкреатин + Папаин + Бромелайн + Трипсин + Химотрипсин + Милаза + Липаза + Рутозид |
| Биомасса гриба <i>Fusarium sambucium</i> штамм ВСБ-917 (II-18) | Милайф |
| Биосома | Соматропин |
| Бифидобактерии бифидум (II-12, 33) | Бифидумбактерин, Бифинорм, Биомасса бифидобактерий лиофилизированная, Пробифор |
| Бифидобактерии лонгум (II-12) | Бифиформ, Бифиформ Малыш |
| Бифоназол (I-10) | Бифоназол, Бифосин, Микоспор |
| Бифосин | Бифоназол |
| Бициллин-1 | Бензатина бензилпенициллин |
| Бициллин-3 | Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина+Бензилпенициллин |
| Бициллин-5 | Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина |
| Бластокарб | Карбоплатин |
| Бластолем | Цисплатин |
| Бленамакс | Блеомицин |
| Блеомицетина гидрохлорид | Блеомицин |
| Блеомицин (I-11; II-34) | Бленамакс, Блеоцин, Блеомицетина гидрохлорид |
| Блеоцин | Блеомицин |
| Бонвива | Ибандроновая кислота |
| Бондронат | Ибандроновая кислота |
| Бравегил | Клемастин |
| Бравинтон | Винпоцетин |
| Брилид | Рокситромицин |
| Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (II-36) | Транквезипам, Феназепам, Фезипам, Фенорелаксан, Элзипам |
| Бромкриптин (I-8; II-14, 15, 20, 25, 30) | Абергин, Бромкриптин-Рихтер, Бромэргон, Серокриптин Парлодел |
| Бромкриптин-Рихтер | Бромкриптин |
| Бромэргон | Бромкриптин |
| Бруфен | Ибупрофен |
| Бурана | Ибупрофен |
| Бусерелин (I-4; II-22, 24, 27, 28, 30, 31, 33, 35) | Бусерелина ацетат, Супрефакт |
| Бусерелина ацетат | Бусерелин |
| Бутадион | Фенилбутазон |
| Бутоконазол (I-10; II-12, 33) | Бутоконазола нитрат, Гинофорт |
| Бутоконазола нитрат | Бутоконазол |
| Быструмгель | Кетопрофен |
| Вагилак | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 |

| | |
|--|--|
| Вагинорм-С | Аскорбиновая кислота + Полиметилсилоксан |
| Вазонит | Центоксифиллин |
| Вакцина против ВПЧ квадριвалентная рекомбинантная (II-33) | Гардасил |
| Валацикловир (II-33) | Валацикловира гидрохлорид, Валтрекс |
| Валацикловира гидрохлорид | Валацикловир |
| Валдисперт | Валерианы корневища с корнями |
| Валериана | Валерианы корневища с корнями |
| Валерианачель (II-18) | Валерианачель |
| Валерианы корневища с корнями (II-22) | Валдисперт, Валериана, Валерианы настойка, Валерианы экстракт, Санасон Лек |
| Валерианы настойка | Валерианы корневища с корнями |
| Валерианы экстракт | Валерианы корневища с корнями |
| Валиум Рош | Диазепам |
| Валтрекс | Валацикловир |
| Ван-альфа | Альфакальцидол |
| Вартек | Подофиллотоксин |
| Везикар | Солифенацин |
| Велаксин | Венлафаксин |
| Велафакс | Венлафаксин |
| Велбе | Винбластин |
| Венлаксор | Венлафаксин |
| Венлафаксин (II-36) | Алвента, Велаксин, Венлаксор, Велафакс, Эфевелон |
| Венофундин | Гидроксиэтилкрахмал |
| Вепезид | Этопозид |
| Вераплекс | Медроксипрогестерон |
| Вермокс | Мебендазол |
| Веро-Даназол | Даназол |
| Веро-Метотрексат | Метотрексат |
| Веро-Митомидин | Митомидин |
| Веро-наркап | Апротинин |
| Веро-Пипемидин | Пипемидовая кислота |
| Веро-Тамоксифен | Тамоксифен |
| Веро-Ципрофлоксацин | Ципрофлоксацин |
| Веро-Эпирубицин | Эпирубицин |
| Верошпилактон | Спиринолактон |
| Верошпирон | Спиринолактон |
| Вертизин | Циннаризин |
| Вибрамицин | Доксициклин |
| Вибуркол (II-16) | Вибуркол |
| Вигантол | Колекальциферол |
| Видестим | Ретинол |
| Викасол | Менадиона натрия бисульфит |
| Вильпрафен | Джозамицин |
| Винбластин (II-34) | Велбе, Винбластин-ЛЭНС, Винбластин сульфат, Винбластин-Тева |
| Винбластин сульфат | Винбластин |
| Винбластин-ЛЭНС | Винбластин |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Винбластин-Тева | Винбластин |
| Винкрестин (II-34) | Веро-Винкрестин, Винкрестин-Рихтер, Онкоккрестин |
| Винкрестин-Рихтер | Винкрестин |
| Винпотон | Винпоцетин |
| Винпоцетин (II-16-18, 20) | Бравинтон, Винпотон, Кавинтон, Телектол |
| Виролекс | Ацикловир |
| Витакальцин | Кальция карбонат |
| Витамин А | Ретинол |
| Витамин В12 | Цианокобаламин |
| Витамин D3 БОН | Колекальциферол |
| Витамин D3 водный раствор | Колекальциферол |
| Витамин Е Зентива | Витамин Е |
| Витамин К | Менадиона натрия бисульфит |
| Витамин Е (II-15-18, 21, 35) | Адаптовит, Альфа-Токоферола ацетата (Витамина Е) раствор в масле 50% в капсулах, Витамин Е Зентива, Doppelherz Витамин Е форте, Токоферол, Токоферола ацетат |
| Витамин С | Аскорбиновая кислота |
| Витрум | Поливитамины + Минеральные соли |
| Витрум Мемори | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Витрум Пренатал | Поливитамины + Минеральные соли |
| Витрум Пренатал форте | Поливитамины + Минеральные соли |
| Вифенд | Вориконазол |
| Вицеф | Цефтазидим |
| Внутриматочная система (КФО) | Цефамезин |
| Вобэнзим | Панкреатин + Папаин + Бромелайн + Трипсин + Химотрипсин + Милаза + Липаза + Рутозид |
| Вокадин | Повидон йод |
| Вольтарен | Диклофенак |
| Вориконазол (I-10) | Вифенд |
| Вормин | Мебендазол |
| Врамед | Кетопрофен |
| Вэллферон | Интерферон альфа |
| Гайро | Орнидазол |
| Галавит | Аминодигидрофталазиндион натрия |
| Ганиреликс (I-5; II-35) | Оргалутран |
| Гарамидин | Гентамицин |
| Гардасил | Вакцина против ВПЧ квадريفалентная рекомбинантная |
| Гастерин | Алюминия фосфат |
| Гексален | Алтретамин |
| Гексикон | Хлоргексидин биглюконат + Полиэтиленоксид |
| Гексикон Д | Хлоргексидин биглюконат + Полиэтиленоксид |
| Гелариум Гиперикум | Зверобоя продырявленного травы экстракт |
| Гельминтокс | Пирантел |
| Гемапаксан | Эноксапарин натрий |
| Гемзар | Гемцитабин |
| Гемитон | Клонидин |

| | |
|--|---|
| Гемцитабин (II-34) | Гемзар, Гемцитера, Цитогем |
| Гемцитера | Гемцитабин |
| Гинезол 7 | Миконазол |
| Гино-Дактанол | Миконазол |
| Гино-Дакарин | Миконазол |
| Генотропин | Соматропин |
| Гентамицин (I-11; II-13, 33) | Гарамицин, Гентамицин-К, Гентамицина сульфат стерильный |
| Гентамицина сульфат стерильный | Гентамицин |
| Гентамицин-К | Гентамицин |
| Гепар композитум (II-18) | Гепар композитум |
| Гепарин | Лавенум |
| Гербион Гиперикум | Зверобоя травы экстракт |
| Гербион женьшень | Женьшень |
| Герпевир | Ацикловир |
| Герперакс | Ацикловир |
| Герпферон | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Гестонорона капроат (II-34) | Депостат |
| Гестринос (I-7; II-24, 27, 28, 31, 33) | Неместран |
| Гиалуронидаза + Азоксимера бромид (II-35) | Лонгидаза |
| Гидрокортизон (II-12, 14, 19, 20) | Кортеф, Латикорт, Солу Кортеф, Акортин, Кортейд |
| Гидроксизин (II-18) | Атаракс |
| Гидроксипиридин сукцинат (II-14, 15) | Мексикор, Мексидол, Мексиприм, Мексидант, Мексифин, Церкард |
| Гидроксипрогестерон (II-24) | Оксипрогестерона капроната раствор для инъекций в масле |
| Гикамтин | Топотекан |
| Гинекотекс | Бензалкония хлорид |
| Гинекохель (II-12, 18) | Гинекохель |
| Гинепристон | Мифепристон |
| Гинестрил | Мифепристон |
| Гинипрал | Гексопреналин |
| Гинипрал | Гексопреналин |
| Гинкго двулопастного листьев экстракт (II-14, 15) | Билобил, Витрум Мемори, Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой, Гинкио, Гинкоум, Гинос |
| Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Гинкио | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Гинкоум | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Гино-Певарил | Эконазол |
| Гинос | Гинкго двулопастного листьев экстракт |
| Гино-Травоген овулум | Изоконазол |
| Гинофорт | Бутоконазол |
| Гинсана | Женьшень |
| Гистак | Ранитидин |
| Гистодил | Циметидин |
| Гифаст | Фексофенадин |
| Глево | Левофлоксацин |

| | |
|---|---|
| Глиформин | Метформин |
| Глицин (II-14-18, 20) | Глицин Озон, Глицин-МХФП |
| Глицин Озон | Глицин |
| Глицин-МХФП | Глицин |
| Глутаминовая кислота (II-14-18) | Глутаминовая кислота, Глутаминовая кислота, L-Глутаминовая кислота, Эпилаптон |
| Глутаминовая кислота | Глутаминовая кислота |
| Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) (II-33) | Ликопид |
| Глюконит | Нитроглицерин |
| Глюкофаж | Метформин |
| Глутаминовая кислота | Глутаминовая кислота |
| Гозерелин (I-4; II-22, 24, 27, 28, 30, 31, 33) | Золадекс |
| Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения (II-14-17, 20) | Мастодинон |
| Гонал-Ф | Фоллитропин альфа |
| Гопантам | Гопантеновая кислота |
| Гопантеновая кислота (II-14, 15) | Гопантам, Кальция гопантенат, Пантогам, Пантокальцин |
| Гордокс | Апротинин |
| Гормоплекс | Эстрогены конъюгированные |
| Грамокс-Д | Амоксициллин |
| Грамурин | Оксалиновая кислота |
| Гримипенем | Имипенем + Циластатин |
| Гриппферон | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Гумбикс | Аминометилбензойная кислота |
| Гутрон | Мидодрин |
| Дазолик | Орнидазол |
| Дакарбазин (II-34) | Дакарбазин Лахема, Дакарбазин медак, Дакарбазин-ЛЭНС |
| Дакарбазин Лахема | Дакарбазин |
| Дакарбазин медак | Дакарбазин |
| Дакарбазин-ЛЭНС | Дакарбазин |
| Дактанол | Миконазол |
| Дактарин | Миконазол |
| Дактиномицин (II-34) | Комеген |
| Далацин | Клиндамицин |
| Далацин Ц фосфат | Клиндамицин |
| Далерон | Парацетамол |
| Далтепарин натрий (II-35) | Фрагмин |
| Даназол (I-7; II-19, 24, 27, 28, 31, 33; КФО) | Веро-Даназол, Дановал, Данодиол, Данол |
| Дановал | Даназол |
| Данодиол | Даназол |
| Данол | Даназол |
| Дафнеджин | Циклопирокс |
| Двуспиральная РНК лизата дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Вакцина для профилактики вирусного гепатита В |

| | |
|--|---|
| Дезлоратадин (II-12) | Дезлоратадина гемисульфат, Эриус |
| Дезлоратадина гемисульфат | Дезлоратадин |
| Дезогестрел (I-2; II-16, 20, 24, 26, 27, 30, 31; КФО) | Чарозетта |
| Декадрон | Дексаметазон |
| Декапептил | Трипторелин |
| Декарис | Левамизол |
| Декортин Н20 | Преднизолон |
| Дексавен | Дексаметазон |
| Дексазон | Дексаметазон |
| Дексамед | Дексаметазон |
| Дексаметазон (II-14, 19, 20, 34) | Дексавен, Декадрон, Дексазон, Дексамед, Дексапос, Дексона, Максидекс, Офтан Дексаметазон, Фортекортин Моно |
| Дексапос | Дексаметазон |
| Дексона | Дексаметазон |
| Депантол | Хлоргексидин биглюконат + Декспантенол + Полиэтиленоксид |
| Депонит 10 | Нитроглицерин |
| Депо-Провера | Медроксипрогестерон |
| Депостат | Гестонорона капроат |
| Депрекс | Флуоксетин |
| Депрефолт | Сертралин |
| Деприм | Зверобоя травы экстракт |
| Деприм форте | Зверобоя продырявленного травы экстракт |
| Дерместрил | Зверобоя травы экстракт |
| Детрузитол | Эстрадиол |
| Джес | Толтеродин |
| Джес | Дроспиренон |
| Джес | Этинилэстрадиол + Дроспиренон |
| Джинтропин | Соматропин |
| Джозамицин (I-12; II-18, 33) | Вильпрафен |
| Диазепам (II-30, 36) | Валиум Рош, Реланиум, Релиум, Седуксен, Сибазон |
| Диакарб | Ацетазоламид |
| Диане-35 | Этинилэстрадиол + Ципротерон |
| Диаферон | Интерферон альфа |
| Дивигель | Эстрадиол |
| Дивина | Эстрадиол + Медроксипрогестерон |
| Дивитрен | Эстрадиол + Медроксипрогестерон |
| Дигидроэргокристин + Эскулин + Рутозид (II-16) | Анавенол |
| Дидрогестерон (I-2; II-13-24, 26, 27, 30, 31, 33, 35) | Дюфастон |
| Диенгест (II-26) | Климодиен |
| Диклак | Диклофенак |
| Диклоберл N 75 | Диклофенак |
| Дикловит | Диклофенак |
| Диклоран | Диклофенак |
| Дикло-Ф | Диклофенак |

| | |
|--|---|
| Диклофенак (II-13, 16, 21, 27, 30-32) | Диклак, Вольтарен, Ортофен, Наклофен, Диклоран, Артрозан, Дикловит, Дикло-Ф, Диклоберл N 75, Наклоф |
| Диклофенак натрия (II-18) | Диклак, Вольтарен, Ортофен, Наклофен, Диклоран, Артрозан, Дикловит, Дикло-Ф, Диклоберл N 75, Наклоф |
| Димедрол | Дифенгидрамин |
| Димедрол | Дифенгидрамин |
| Димедрола раствор для инъекций 1% | Дифенгидрамин |
| Диметинден (II-12) | Фенистил |
| Динокс | Фексофенадин |
| Дистигмина бромид (II-32) | Убретид |
| Дифенгидрамин (II-34) | Аллергин, Димедрол, Димедрола раствор для инъекций 1%, Псило-бальзам |
| Диферелин | Трипторелин |
| Дифлазон | Флуконазол |
| Дифлюзол | Флуконазол |
| Дифлюкан | Флуконазол |
| Дицинон | Этамзилат |
| Дицинон | Этамзилат |
| Доксал | Доксициклин |
| Доксибене | Доксициклин |
| Доксилан | Доксициклин |
| Доксициклин (I-11; II-12, 13, 33, 35; КФО) | Вибрамицин, Доксал, Доксибене, Доксилан, Доксициклина гидрохлорид, Ювидокс Солютаб |
| Доксициклина гидрохлорид | Доксициклин |
| Доксолем | Доксорубицин |
| Доксорубифер | Доксорубицин |
| Доксорубицин (I-12; II-34) | Адрибластин быстрорастворимый, Доксолем, Доксорубицин-ЛЭНС, Доксорубифер, Келикс, Растоцин |
| Доксорубицин-ЛЭНС | Доксорубицин |
| Долгит | Ибупрофен |
| Допамин (II-35) | Допамин, Допамин Солвей, Допмин, Дофамин, Дофамин-Ферейн |
| Допамин | Допамин |
| Допамин Солвей | Допамин |
| Допмин | Допамин |
| Доппельгерц Витамин Е форте | Витамин Е |
| Доппельгерц Нервотоник | Зверобоя травы экстракт |
| Доппельгерц Нервотоник | Зверобоя продырявленного травы экстракт |
| Достинекс | Каберголин |
| Дофамин | Допамин |
| Дофамин-Ферейн | Допамин |
| Доцетаксел (II-34) | Доцетера, Таксотер, Таутакс |
| Доцетера | Доцетаксел |
| Дриптан | Оксибутинин |
| Дроспиренон (II-26) | Анжелик, Джес, Ярина |
| Дулоксетин (II-36) | Интрив, Симбалта |
| Дюфалак | Лактулоза |

| | |
|--|--|
| Дюфастон | Дидрогестерон |
| Евра | Норэргестромин + Этинилэстрадиол |
| Жанин | Этинилэстрадиол + Диеногест |
| Железа (II) сульфат и аскорбиновая кислота (II-18) | Сорбифер Дурулес, Ферроплекс |
| Женьшень (II-12, 16) | Биоженьшень, Гербион женьшень, Гинсана, Женьшеня корень, Женьшеня экстракт, Настойка женьшеня |
| Женьшеня корень | Женьшень |
| Женьшеня экстракт | Женьшень |
| Задиген | Кетотифен |
| Задиген СРО | Кетотифен |
| Залаин | Сертаконазол |
| Зантак | Ранитидин |
| Заноцин | Офлоксацин |
| Зафирлукаст (II-16) | Аколат |
| Зверобой | Зверобоя травы экстракт |
| Зверобоя продырявленного травы экстракт (II-18, 30) | Гелариум Гиперикум, Деприм, Доппельгерц Нервотоник, Негрустин, Новоиманин |
| Зверобоя травы экстракт (II-30) | Гелариум Гиперикум, Гербион Гиперикум, Деприм, Деприм форте, Доппельгерц Нервотоник, Зверобой, Негрустин |
| Зексат | Метотрексат |
| Зенальб-20 | Альбумин человека |
| Зептол | Карбамазепин |
| Зетсил | Ампициллин |
| Зинацеф | Цефуроксим |
| Зиннат | Цефуроксим |
| Зиртек | Цетиризин |
| Зитролид | Азитромицин |
| Зитролид форте | Азитромицин |
| ЗИ-Фактор | Азитромицин |
| Зовиракс | Ацикловир |
| Зодак | Цетиризин |
| Золадекс | Гозерелин |
| Золедроновая кислота (I-9; II-29) | Акласта, Зомета, Резорба |
| Золмитриптан (II-30) | Зомиг |
| Золофт | Сертралин |
| Зомета | Золедроновая кислота |
| Зомиг | Золмитриптан |
| Зоран | Ранитидин |
| Зофлокс | Офлоксацин |
| Ибандроновая кислота (I-9) | Бонвива, Бондронат |
| Ибупром | Ибупрофен |
| Ибупрофен (II-30-32) | Адвил, Бруфен, Бурана, Долгит, Ибупром, Ибуфен, МИГ 400, Нурофен, Солпафлекс, Фаспик |
| Ибупрофен + Питофенон + Фенпивериния бромид (II-22) | Новиган |
| Ибуфен | Ибупрофен |

| | |
|--|--|
| Изоконазол (I-10; II-33) | Гино-Травоген овулум, Травоген |
| Изопринозил | Инозин пранобекс |
| Иксел | Милнаципран |
| Иксим Люпин | Цефиксим |
| Илозон | Эритромицин |
| Имбиря экстракт (II-30) | Экстракт корня имбиря |
| Имидил | Клотримазол |
| Имипенем + Циластатин (I-11; II-13, 35) | Гримипенем, Тиенам |
| Иммуномакс | Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1 000–40 000 кД |
| Имунофан | Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин |
| Ингитрил | Апротинин |
| Индивина | Эстрадиол + Медроксипрогестерон |
| Индобене | Индометацин |
| Индовис ЕС | Индометацин |
| Индоколлир | Индометацин |
| Индометацин (II-13, 21, 30–32) | Индобене, Индовис ЕС, Индоколлир, Индотард, Индоцид, Метиндол |
| Индотард | Индометацин |
| Индоцид | Индометацин |
| Инозие-Ф | Инозин |
| Инозин (II-35) | Рибоксин, Инозие-Ф, Рибонозин |
| Инозин пранобекс (II-33) | Изопринозин |
| Инстиллагель | Лидокаин + Хлоргексидин |
| Интаксел | Паклитаксел |
| Интераль | Интерферон альфа-2а |
| Интерферон альфа (II-33) | Альфаферон, Вэллферон, Диаферон, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Инферон, Лейкинферон, Локферон, Свеферон |
| Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (II-12, 13, 33) | Альтевир, Альфарона, Герпферон, Гриппферон, Интрон А, Лайфферон, Реальдирон, Реаферон-ЕС, Эберон альфа Р |
| Интерферон альфа-2 | См. Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой | Интерферон альфа |
| Интратаксим | Цефотаксим |
| Интрив | Дулоксетин |
| Интрон А | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Инферон | Интерферон альфа |
| Ипрадол | Гексопреналин |
| Иринотекан (II-34) | Иритен, Ирнокам, Кампто, Камптотекан |
| Иритен | Иринотекан |
| Ирнокам | Иринотекан |
| Ирунин | Итраконазол |
| Итраконазол (I-10; II-13, 18, 33, 35) | Ирунин, Итрамикол, Кандитрал, Орунгал, Румикоз |
| Итрамикол | Итраконазол |

| | |
|--|--|
| Ифенек | Эконазол |
| Ифосфамид (II-34) | Холоксан |
| Йод Витрум для детей | Калия йодид |
| Йодбаланс | Калия йодид |
| Йодид 100 | Калия йодид |
| Йодоксид | Повидон йод |
| Йодомарин 200 | Калия йодид |
| Йодосепт | Повидон йод |
| К.Э.С. | Эстрогены конъюгированные |
| Каберголин (I-8; II-14, 15, 20, 25, 30) | Агалатес, Достинекс |
| Кавинтон | Винпоцетин |
| Калия йодид (II-14) | Антиструмин-Дарница, Йод Витрум для детей, Йодбаланс, Йодид 100, Йодомарин 200, Микройодид |
| Калия оротат | Оротовая кислота |
| Калпол | Парацетамол |
| Кальцитонин (II-29) | Алостин, Миакальцик |
| Кальцитриол (II-29) | Остеотриол, Рокальтрол, Силкис |
| Кальциумфолинат-Эбеве | Кальция фолинат |
| Кальция D-пантотенат | Кальция пантотенат |
| Кальция гопантенат | Гопантенная кислота |
| Кальция карбонат (II-29) | Аддитива кальций, Витакальцин, УПСАВИТ Кальций |
| Кальция пантотенат (II-35) | Кальция D-пантотенат |
| Кальция фолинат (II-34) | Кальциумфолинат-Эбеве, Лейковорин кальция, Лейковорин-ЛЭНС |
| Кальция хлорид (II-18) | Кальция хлорида раствор 50%, Кальция хлорида раствор для инъекций 10% |
| Кальция хлорида раствор 50% | Кальция хлорид |
| Кальция хлорида раствор для инъекций 10% | Кальция хлорид |
| Кампто | Иринотекан |
| Камптотекан | Иринотекан |
| Кандибене | Клотримазол |
| Кандид | Клотримазол |
| Кандид-В6 | Клотримазол |
| Кандизол | Клотримазол |
| Кандитрал | Итраконазол |
| Канестен | Клотримазол |
| Канизон | Клотримазол |
| Карбалецсин ретард | Карбамазепин |
| Карбамазепин (II-14-18, 20) | Зептол, Карбалецсин ретард, Карбапин, Карбасан ретард, Мазепин, Тегретол, Тегретол ЦР, Финлепсин |
| Карбапин | Карбамазепин |
| Карбасан ретард | Карбамазепин |
| Карбенициллин (I-11) | Карбенициллина динатриевая соль |
| Карбенициллина динатриевая соль | Карбенициллин |
| Карболовая кислота + Трикрезол (II-33) | Ферезол |
| Карбоплатин (II-34) | Бластокарб, Параплатин, Циклоплатин |

| | |
|---|---|
| Карнитен | Левокарнитин |
| Карнифит | Левокарнитин |
| Кверцетин | Пентаоксифлавон |
| Квинтор-500 | Ципрофлоксацин |
| Келикс | Доксорубин |
| Кемоплаг | Цисплатин |
| Кеналог | Триамцинолон |
| Кетоконазол (I-10; II-12, 33) | Ливарол, Микозорал, Низорал, Ороназол, Перхотал, Себозол, Фунгинок, Фунгистаб |
| Кетонал | Кетопрофен |
| Кетопрофен (II-31) | Артрум, Быструмгель, Врамед, Кетонал, Орувель, Фастум гель, Феброфид, Флексен, |
| Кетотифен (II-13) | Задитен, Задитен СРО, Кетоф, Стафен, Френасма |
| Кетоф | Кетотифен |
| Кетоцеф | Цефуроксим |
| Кефадим | Цефтазидим |
| Кефзол | Цефазолин |
| Кефлекс | Цефалексин |
| Кефотекс | Цефотаксим |
| Кислый пептидогликан с молекулярной массой 1 000–40 000 кД (II-33) | Иммуномакс |
| Кирин | Спектиномицин |
| Клабакс | Кларитромицин |
| Кларбакт | Кларитромицин |
| Кларготил | Лоратадин |
| Кларидол | Лоратадин |
| Кларисенс | Лоратадин |
| Кларитин | Лоратадин |
| Кларитромицин (I-11; II-13, 33) | Биноклар, Клабакс, Кларбакт, Кларитросин, Клацид, Клацид СР, Клеримед, Фромилид, Фромилид уно |
| Кларитросин | Кларитромицин |
| Кларифарм | Лоратадин |
| Кларотадин | Лоратадин |
| Клафобрин | Цефотаксим |
| Клафоран | Цефотаксим |
| Клацид | Кларитромицин |
| Клацид СР | Кларитромицин |
| Клексан | Эноксапарин натрий |
| Клемастин (II-12, 13) | Бравегил, Ривтагил, Тавегил |
| Кленил | Беклометазон |
| Клеримед | Кларитромицин |
| Климадинон | Цимицифуги корневища экстракт |
| Климара | Эстрадиол |
| Климен | Эстрадиол + Ципротерон |
| Климицин | Клиндамицин |
| Климодиен | Диенгест |
| Климодиен | Эстрадиол + Диенгест |

| | |
|---|--|
| Климоном | Эстрадиол + Левоноргестрел |
| Клиндамицин (I-11; II-12, 13, 28, 33) | Далацин, Далацин Ц фосфат, Климицин, Клиндацин, Клиндафер |
| Клиндафер | Клиндамицин |
| Клиндацин | Клиндамицин |
| Клинорил | Сулидак |
| Клиогест | Эстрадиол + Норэтистерон |
| Клион | Метронидазол |
| Клион-Д 100 | Метронидазол + Миконазол |
| Кломид | Кломифен |
| Кломифен (I-3; II-35) | Кломид, Клостилбегит, Серпафар, Серофен |
| Клоназепам (II-30) | Клоназепам, Клонотрил, Ривотрил |
| Клонидин (II-17) | Гемитон, Клофелин |
| Клонотрил | Клоназепам |
| Клостилбегит | Кломифен |
| Клотримазол (I-10; II-33) | Амиклон, Антифунгол, Имидил, Кандид, Кандид-В6, Канизон, Кандибене, Кандизол, Канестен |
| Клофелин | Клонидин |
| Коаксил | Тианептин |
| Кокарбоксилаза (II-35) | Кокарбоксилаза Импрув, Кокарбоксилаза-Ферейн, Кокарбоксилаза-Эллара |
| Кокарбоксилаза Импрув | Кокарбоксилаза |
| Кокарбоксилаза-Ферейн | Кокарбоксилаза |
| Кокарбоксилаза-Эллара | Кокарбоксилаза |
| Кокстрал | Нимесулид |
| Колекальциферол (II-29) | Аквадетрим, Вигантол, Витамин D3 БОН, Витамин D3 водный раствор, Остеокеа, Холекальциферол |
| Комбинация синтетических производных фталгидрозида (II-33) | См. Аминодигидрофталазиндион натрия |
| Комеген | Дактиномицин |
| Компливит | Поливитамины + Минеральные соли |
| Конвульсан | Ламотриджин |
| Кондилаин Никомед | Подофиллотоксин |
| Кондилин | Подофиллотоксин |
| Контратекс | Бензалкония хлорид |
| Контрикал | Апротинин |
| Кормамгезин | Магния сульфат |
| Кормамгезин | Магния сульфат |
| Корнам | Теразозин |
| Кортейд | Гидрокортизон |
| Кортеф | Гидрокортизон |
| Коэнзим композитум (II-14, 15, 18) | Коэнзим композитум |
| Крайнон | Прогестерон |
| Креон 10000 | Панкреатин |
| Ксенаквин | Ломефлоксацин |
| Ксеникал | Орлистат |
| Ксидифон | Этидроновая кислота |
| Лазикс | Фуросемид |

| | |
|---|---|
| Лайфферон | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Лактобактерии ацидофильные (II-12, 33) | Ацилакт, Биобактон сухой, Лактобактерин, Экофемин |
| Лактобактерин | Лактобактерии ацидофильные |
| Лактогин | <i>Lactobacillus rhamnosus GR-1</i> и <i>Lactobacillus reuteri RC-14</i> |
| Ламиктал | Ламотриджин |
| Ламитор | Ламотриджин |
| Ламолеп | Ламотриджин |
| Ламотриджин (II-14-16, 18, 20) | Конвульсан, Ламиктал, Ламитор, Ламолеп, Тригинет |
| Ластет | Этопозид |
| Латикорт | Гидрокортизон |
| Левамизол (II-12) | Декарис |
| Левовинизоль | Хлорамфеникол |
| Левокарнитин (II-14, 15) | Карнитен, Карнифит, Элькар |
| Левомидетин | Хлорамфеникол |
| Левоноргестрел (I-2; II-24, 26, 27, 30, 31, 33; КФО) | Микролют, Мирена, Норплант, Постинор, Эскапел |
| Леворидон | Леворин |
| Леворин (I-10) | Леворидон, Леворин |
| Леворин | Леворин |
| Левотироксин | Левотироксин натрия |
| Левотироксин натрий + Лиотиронин (II-35) | Новотирал, Тиреотом |
| Левотироксин натрий + Лиотиронин + Калия йодид (II-35) | ТиреокOMB |
| Левотироксин натрия (II-14, 17, 19, 35) | L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, Ваготирокс, Л-Тирок, Левотироксин, Тиро-4, Эутирокс |
| Левофлоксацин (I-11; II-33) | Глево, Таваник, Флексид, Флорацид, Элефлокс |
| Лейкинферон | Интерферон альфа |
| Лейковорин кальция | Кальция фолинат |
| Лейковорин-ЛЭНС | Кальция фолинат |
| Лейпрорелин (I-4; II-22, 24, 27, 28, 30, 31, 33, 35) | Люкрин депо, Простап |
| Лем | Мелоксикам |
| Лендацин | Цефтриаксон |
| Леривон | Миансерин |
| Ливарол | Кетоконазол |
| Ливиад | Тиболон |
| Лидохлор | Лидокаин + Хлоргексидин |
| Лизалак | Лактулоза |
| Ликацин | Амикацин |
| Липопид | Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) |
| Линдакса | Сибутрамин |
| Лимонника китайского плоды (II-12, 16) | Лимонника плодов настойка |
| Лимонника плодов настойка | Лимонника китайского плоды |
| Лимфомиозот (II-14, 15) | Лимфомиозот |
| Линдинет 30 | Этинилэстрадиол + Гестоден |
| Линестренол (I-2; II-31; КФО) | Оргаметрил, Экслютон |

| | |
|---|--|
| Линкомицин (I-11; II-12, 33) | Линкомицина гидрохлорида раствор для инъекций 30%, Линкомициновая мазь 2% |
| Линкомицина гидрохлорида раствор для инъекций 30% | Линкомицин |
| Линкомициновая мазь 2% | Линкомицин |
| Лиотон 1000 | Лавенум |
| Липамид | Тиоктовая кислота |
| Лифоран | Цефотаксим |
| Логест | Этинилэстрадиол + Гестоден |
| Локферон | Интерферон альфа |
| Ломефлоксацин (I-11; II-33) | Ксенаквин, Ломфлорекс, Ломфокс, Максаквин, Окацин |
| Ломилан | Лоратадин |
| Ломустин (II-34) | СиинУ |
| Ломфлорекс | Ломефлоксацин |
| Лонгидаза | Гиалуронидаза + Азоксимера бромид |
| ЛораГЕКСАЛ | Лоратадин |
| Лоратадин (II-12, 13) | Алерприв, Кларготил, Кларидол, Кларитин, Кларотадин, Кларисенс, Кларифарм, Ломилан, ЛораГЕКСАЛ, Эролин |
| Лофокс | Ломефлоксацин |
| Л-Тирок | Левотироксин натрия |
| Луцетам | Пирацетам |
| Люкрин депо | Лейпрорелин |
| Магне В6 | Магния лактат + Пиридоксина гидрохлорид |
| Магнерот | Магния оротат |
| Магния лактат + Пиридоксина гидрохлорид (II-15-18, 21) | Магне В6 |
| Магния оротат (II-17) | Магнерот |
| Магния оротат | Оротовая кислота |
| Магния сульфат (II-14, 15) | Кормамгезин, Магния сульфат-Дарница |
| Магния сульфат-Дарница | Магния сульфат |
| Мазепин | Карбамазепин |
| Макмирор комплекс | Нистатин + Нифурател |
| Макропен | Мидекамицин |
| Максаквин | Ломефлоксацин |
| Максидекс | Дексаметазон |
| Максипим | Цефепим |
| Максидеф | Цефепим |
| Мамифол | Фолиевая кислота |
| Марвелон | Этинилэстрадиол + Дезогестрел |
| Мастодинон | Гомеопатические препараты с допаминэргическим действием растительного происхождения |
| Матарен | Мелоксикам |
| Маточное молочко (II-14, 17) | Апилак |
| Маточное молочко пчел | См. Маточное молочко |
| Мебендазол (II-12) | Вормин, Вермокс |
| Мебикар | Тетраметилтетраазабициклооктандион |
| Мерейс | Мегэстрол |

| | |
|--|--|
| Мегестрола ацетат | Мегэстрол |
| Мегестрол (II-24, 34) | Мегестрола ацетат, Мегейс |
| Медазепам (II-30) | Мезапам, Рудотель |
| Медаксон | Цефтриаксон |
| Медопред | Преднизолон |
| Медоцеф | Цефоперазон |
| Медроксипрогестерон (I-2; II-24, 26, 27, 30, 33, 34, КФО) | Вераплекс, Депо-Провера, Медроксипрогестерона ацетат, Провера |
| Медроксипрогестерона ацетат | Медроксипрогестерон |
| Мезапам | Медазепам |
| Мезим форте | Панкреатин |
| Мезодэтилэтилендибензолсульфонат | См. Сигетин |
| Мексидант | Гидроксипиридин сукцинат |
| Мексидол | Гидроксипиридин сукцинат |
| Мексикор | Гидроксипиридин сукцинат |
| Мексиприм | Гидроксипиридин сукцинат |
| Мексифин | Гидроксипиридин сукцинат |
| Мелбек | Мелоксикам |
| Мелокс | Мелоксикам |
| Мелоксикам (II-31) | Амелотекс, Артрозан, Би-ксикам, Лем, М-Кам, Матарен, Мелбек, Мелокс, Мелофлам, Месипол |
| Мелофлам | Мелоксикам |
| Мелфалан (II-34) | Алкеран |
| Мемотропил | Пирацетам |
| Менадиона натрия бисульфит (II-18) | Викасол, Витамин К |
| Меногон | Менотропины |
| Менопур | Менотропины |
| Менотропины (II-35) | Меногон, Менопур, Пергонал, Хумегон, ХуМоГ |
| Меридия | Сибутрамин |
| Меронем | Меропенем |
| Меропенабол | Меропенем |
| Меропенем (I-11; II-13, 35) | Меронем, Меропенабол, Сайронем |
| Месипол | Мелоксикам |
| Месна (II-34) | Мистаброн, Месна-ЛЭНС, Уромитекса |
| Месна-ЛЭНС | Месна |
| Местранол | Местранол |
| Местранол (I-1) | Местранол |
| Метилэргобревин | Метилэргометрин |
| Метиндол | Индометацин |
| Метионин (II-35) | L-Метионин |
| Методжект | Метотрексат |
| Метоспанин | Метформин |
| Метотрексат (II-34) | Веро-Метотрексат, Зексат, Методжект, Трексан |
| Метро-аднекс-инъель (II-18) | Метро-аднекс-инъель |
| Метровагин | Метронидазол |
| Метровит | Метронидазол |
| Метрогил | Метронидазол |
| Метродин | Урофоллитропин |

| | |
|---|---|
| Метронидазол (I-11; II-13, 18, 28, 33, 35) | Бадимекс, Клион, Метровагин, Метровит, Метрогил, Метронидал, Метросептол, Розамет, Розекс |
| Метронидазол + Миконазол (I-10; II-33) | Клион-Д 100, Нео-Пенотран Форте |
| Метронидал | Метронидазол |
| Метросептол | Метронидазол |
| Метфогамма 1000 | Метформин |
| Метформин (II-14, 15, 20, 35) | Багомет, Глиформин, Глюкофаж, Метоспанин, Метфогамма 1000, НовоФормин |
| Мефенаминовой кислоты таблетки 0,5 г | Мефенамовая кислота |
| Мефенамовая кислота (II-18, 27, 31) | Мефенаминовой кислоты таблетки 0,5 г |
| Миакальцик | Кальцитонин |
| Миансан | Миансерин |
| Миансерин (II-36) | Леривон, Миансан |
| МИГ 400 | Ибупрофен |
| Мидекамицин (II-12) | Макропен |
| Мидодрин (II-32) | Гутрон |
| Микогал | Омоконазол |
| Микозон | Миконазол |
| Микозорал | Кетоконазол |
| Микوماкс | Флуконазол |
| Миконазол (I-10) | Гинезол 7, Гино-Дакарин, Гино-Дактанол, Дактанол, Дактарин, Микозон |
| Микосист | Флуконазол |
| Микоспор | Бифоназол |
| Микфлюкан | Флуконазол |
| Микразим | Панкреатин |
| Микрогинон | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Микройодид | Калия йодид |
| Микролюот | Левоноргестрел |
| Микрофоллин | Этинилэстрадиол |
| Милайф | Биомасса гриба <i>Fusarium sambucium</i> штамм ВСБ-917 |
| Милнаципран (II-36) | Иксел |
| Минизистон 20 фем | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Мирена | Левоноргестрел |
| Мирзатен | Миртазапин |
| Миртазапин (II-36) | Мирзатен, Миртазонал, Ремерон, Эспритал |
| Миртазонал | Миртазапин |
| Мистаброн | Месна |
| Митомицин (II-34) | Веро-Митомицин, Митомицин С |
| Митотакс | Паклитаксел |
| Мифепрекс | Мифепристон |
| Мифепристон (КФО) | Агеста, Гинепристон, Гинестрил, Мифепрекс, Пенкрофтон |
| Мифунгар | Оксиконазол |
| М-Кам | Мелоксикам |
| Мовигип | Цефтриаксон |
| Мовизар | Цефепим |

| | |
|---|---|
| Моксифлоксацин (II-33) | Авелокс, Плевилокс |
| Молдамин | Бензатина бензилпенициллин |
| Монкаста | Монтелукаст |
| Монтелукаст (II-16) | Монкаста, Сингуляр |
| Мокурал | Фосфомидин |
| Мукоза композитум (II-18) | Мукоза композитум |
| Муконекс | Ацетилцистеин |
| Мурамилдипептид | Синтетический мурамилдипептид |
| Надропарин кальция (II-35) | Фраксипарин |
| Найз | Нимесулид |
| Наклоф | Диклофенак |
| Наклофен | Диклофенак |
| Наксоджин | Ниморазол |
| Налгезин | Напроксен |
| Налидиксовая кислота (I-11) | Невиграмон, Неграм |
| Налфон | Фенопрофен |
| Нандролон (II-17) | Ретаболил, Феноболин |
| Напроксен (II-27, 30-33) | Алгезир Ультра, Налгезин |
| Насобек | Беклометазон |
| Настойка женьшеня | Женьшень |
| Натамицин (I-10; II-12, 18, 33) | Пимафуцин |
| Натрия фторид (II-29) | Фторлак |
| Нафарелин (I-4) | Нафарелин |
| Нацеф | Цефазолин |
| Н-АЦ-ратиофарм | Ацетилцистеин |
| Невиграмон | Налидиксовая кислота |
| Неграм | Налидиксовая кислота |
| Негрустин | Зверобоя продырявленного травы экстракт |
| Нейрокомплит | Поливитамины + Минеральные соли |
| Неместран | Гестринон |
| Немоцид | Пирантел |
| Неомицин + Нистатин + Полимиксин В (I-10; II-33) | Полижинакс |
| Неомицина сульфат + Полимиксина В сульфат + Нистатин | См. Неомицин + Нистатин + Полимиксин В |
| Нео-Пенотран Форте | Метронидазол + Миконазол |
| Нервохель | Витамины и Этинил Нервохель |
| Нервохель (II-12, 14, 15, 18) | Нервохель |
| Нетромицин | Нетилмицин |
| Низорал | Кетоконазол |
| Нимесил | Нимесулид |
| Нимесулид (II-13, 16, 18, 21, 22) | Актасулид, Апонил, Аулин, Кокстрал, Найз, Нимесил, Нимика, Пролид |
| Нимика | Нимесулид |
| Ниморазол (II-33) | Наксоджин |
| Нистатин (I-10; II-12, 13, 33, 35) | Нистатиновая мазь 100000 ЕД + г |
| Нистатин + Нифурател (I-10; II-33) | Макмирор комплекс |
| Нистатиновая мазь 100000 ЕД + г | Нистатин |
| Нитро | Нитроглицерин |

| | |
|---|--|
| Нитрокардин | Нитроглицерин |
| Нитрокор | Нитроглицерин |
| Нитроспрей | Нитроглицерин |
| Нитрофурантоин (I-12) | Фурадонин |
| НоваРинг | Этоногестрел + Этинилэстрадиол |
| Новиган | Ибупрофен + Питофенон + Фенпивериния бромид |
| Новитропан | Оксибутинин |
| Новоиманин | Зверобоя продырявленного травы экстракт |
| НовоСэвен | Эптаког-альфа (активированный) |
| Новотирал | Левотироксин натрий + Лиотиронин |
| НовоФормин | Метформин |
| Ноноксиол (КФО) | Патентекс Овал Н, Стерилин |
| Ноотропил | Пирацетам |
| Нордитропин НордиЛет | Соматропин |
| Нордитропин Симплекс | Соматропин |
| Нормазе | Лактулоза |
| Нормазидол | Пирлиндол |
| Норплант | Левоноргестрел |
| Норпролак | Хинаголид |
| Нурофен | Ибупрофен |
| Нутризон | Смеси для энтерального питания |
| Овариум композитум (II-14, 18) | Овариум композитум |
| Овестин | Эстриол |
| Овидон | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Овитрель | Рекомбинантный ХГЧ |
| Овитрель | Хоригонадотропин альфа |
| Окацин | Ломефлоксацин |
| Оксалиплатин (II-34) | Оксатера, Плаксат, Экзорум, Элоксатин |
| Оксатера | Оксалиплатин |
| Оксациллин (I-11; II-12) | Оксациллина натриевая соль 0,25 г в капсулах, Простафлин |
| Оксациллина натриевая соль 0,25 г в капсулах | Оксациллин |
| Оксибутин | Оксибутинин |
| Оксибутинин (II-32) | Дриптан, Новитропан, Оксибутин, Цистрин |
| Оксидевит | Альфакальцидол |
| Оксидевита капсулы | Альфакальцидол |
| Оксалиновая кислота (I-11) | Грамурин |
| Оксипрогестерона капроната раствор для инъекций в масле | Гидроксипрогестерон |
| Октенисепт (II-12) | Октенисепт для слизистых |
| Октенисепт для слизистых | Октенисепт |
| Октолипен | Тиоктовая кислота |
| Омник | Тамсулозин |
| Омоконазол (I-10; II-33) | Микогал |
| Омсулозин | Тамсулозин |
| Онкокрестин | Винкрестин |
| Онкоплатин | Цисплатин |

| | |
|--|--|
| Операз | Цефоперазон |
| Опра | Циталопрам |
| Оргалутран | Ганиреликс |
| Оргаметрил | Линестренол |
| Орзид | Цефтазидим |
| Ортаксим | Цефотаксим |
| Орлистат (II-35) | Ксеникал, Орсотен |
| Орнидазол (I-11; II-33) | Гайро, Дазолик, Орнидазол-Веро, Орнисид, Тиберал |
| Орнидазол-Веро | Орнидазол |
| Орнисид | Орнидазол |
| Ороназол | Кетоконазол |
| Оротавая кислота | См. Оротовая кислота |
| Оротовая кислота (II-17, 35) | Калия оротат, Магния оротат |
| Орсотен | Орлистат |
| Ортофен | Диклофенак |
| Орувель | Кетопрофен |
| Орунгал | Итраконазол |
| Оспампокс | Амоксициллин |
| Оспексин | Цефалексин |
| Оссеин-гидроксиапатитное соединение (II-14, 29) | Остеогенон |
| Осталон | Алендронат натрия |
| Остеогенон | Оссеин-гидроксиапатитное соединение |
| Остеокеа | Колекальциферол |
| Остеотриол | Кальцитриол |
| Офлоксацин (I-11; II-18, 33, 35) | Заноцин, Зофлокс, Офлоксин, Таривид, Флоксал |
| Офлоксин | Офлоксацин |
| Офрамакс | Цефтриаксон |
| Офтан Дексаметазон | Дексаметазон |
| Паклитаксел (II-34) | Абитаксел, Интаксел, Митотакс, Таксол |
| Паксил | Пароксетин |
| Палитрекс | Цефалексин |
| Пальмы ползучей плодов экстракт (II-20) | Пермиксон, Простамол Уно, Простагут, Простаплант, Сереной ползучей плодов экстракт сухой, Серленс |
| Памба | Аминометилбензойная кислота |
| Памол | Парацетамол |
| Панадол | Парацетамол |
| Панкреатин (II-12, 14) | Биозим, Креон 10000, Мезим форте, Микразим, Пензитал, Эрмиталь |
| Панкреатин + Папаин + Бромелайн + Трипсин + Химотрипсин + Милаза + Липаза + Рутозид (II-22, 33, 35) | Биозим, Вобэнзим, Флобэнзим |
| Пантогам | Гопантеповая кислота |
| Пантокальцин | Гопантеповая кислота |
| Панцеф | Цефиксим |
| Параплатин | Карбоплатин |
| Парацетамол (II-35) | Ацетаминофен, Акамол-Тева, Далерон, Калпол, Панадол, Памол, Перфалган, Тайленол, Цефекон Д, Эффералган |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Парлазин | Цетиризин |
| Парлодел | Бромокриптин |
| Пароксетин (II-36) | Адепресс, Актапароксетин, Паксил, Плизил, Рексетин |
| Партусистен | Фенотерол |
| Патентекс Овал Н | Ноноксинол |
| Паузогест | Эстрадиол + Норэтистерон |
| Пенестер | Финастерид |
| Пензитал | Панкреатин |
| Пенкрофтон | Мифепристон |
| Пенодил | Ампициллин |
| Пентилин | Пентоксифиллин |
| Пентоксифиллин (II-18, 32) | Агапурин, Вазонит, Пентилин, Трентал, Флекситал |
| Пентрексил | Ампициллин |
| Пергонал | Менотропины |
| Перлинганит | Нитроглицерин |
| Пермиксон | Пальмы ползучей плодов экстракт |
| Персен | Сухие экстракты валерианы + Мята перечной + Мелиссы |
| Перти | Пефлоксацин |
| Перфалган | Парацетамол |
| Перхогал | Кетоконазол |
| Пефлацин | Пефлоксацин |
| Пефлоксацин (I-11; II-33) | Абактал, Перти, Пефлацин, Юникпеп |
| Пиассан | Цефалексин |
| Пимафуцин | Натамицин |
| Пимидель | Пипемидовая кислота |
| Пипегал | Пипемидовая кислота |
| Пипелин | Пипемидовая кислота |
| Пипем | Пипемидовая кислота |
| Пипемидовая кислота (I-11) | Веро-Пипемидин, Палин, Пимидель, Пипегал, Пипелин, Пипем, Уропимид, Уротрактин |
| Пиперациллин+Тазобактам (I-11) | Тазоцин |
| Пиразидол | Пирлиндол |
| Пиразидола мезилат | Пирлиндол |
| Пирантел (II-12) | Гельминтокс, Немоцид |
| Пирацетам (II-4-18, 32) | Луцетам, Мемотропил, Ноотропил, Стамин, Церебрил |
| Пиридоксальфосфат (II-35) | Пиридоксальфосфат |
| Пиридоксальфосфат | Пиридоксальфосфат |
| Пиридоксин (II-14, 15) | Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6) |
| Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6) | Пиридоксин |
| Пирлиндол (II-36) | Нормазидол, Пиразидол, Пиразидола мезилат |
| Пирокам | Пироксикам |
| Пироксикам (II-31) | Пирокам, Пироксифер, Ремоксикам, Фельден, Фелдорал СЕДИКО, Финалгель, Хотемин |
| Пироксифер | Пироксикам |
| Плазбумин 20 | Альбумин человека |

| | |
|--|---|
| Плазма | Альбумин человека |
| Плаксат | Оксалиплатин |
| Платинол | Цисплатин |
| Плевилоск | Моксифлоксацин |
| Пливит С | Аскорбиновая кислота |
| Плизил | Пароксетин |
| Повидон йод (II-33) | Бетадин, Бетадине, Вокадин, Йодоксид, Йодосепт |
| Подофиллотоксин (II-33) | Вартек, Кондилайн Никомед, Кондилин |
| Подофиллотоксин + альфа- и бета-пеллатины (II-33) | См. Этопозид |
| Поливитамины | См. Поливитамины + Минеральные соли |
| Поливитамины + Минеральные соли (II-14-17) | Берокка Плюс, Витрум, Витрум Пренатал, Витрум Пренатал форте, Компливит, Нейрокомплит, Специальное драже Мерц, Супрадин, Теравит Антистресс, Фенюльс Элевит |
| Полиглюсоль | Декстраны |
| Полижинакс | Неомицин + Нистатин + Полимиксин В |
| Поликапран | Аминокaproновая кислота |
| Полиоксидоний | Азоксимера бромид |
| Полькортолон | Триамцинолон |
| Портал | Флуоксетин |
| Порталак | Лактулоза |
| Постинор | Левоноргестрел |
| Прам | Циталопрам |
| Преднизолон (II-14, 19, 20) | Декортин Н20, Медопред, Солю-Декортин Н25, Преднизолон-Ферейн |
| Преднизолон-Ферейн | Преднизолон |
| Премарин | Эстрогены конъюгированные |
| Премелла Плюс | Эстрогены конъюгированные + Медроксипрогестерон |
| ПРЕНАТАЛ ОПТИМА Леди'с формула | ПРЕНАТАЛ ОПТИМА Леди'с формула |
| Примамет | Циметидин |
| Провера | Медроксипрогестерон |
| Прогестерон (I-2; II-13-21, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 35) | Крайнон, Прогестерон, Прожестожель, Утрожестан |
| Прогестерон | Прогестерон |
| Прогинова | Эстрадиола валерат |
| Прокаин пенициллин G 3 мега | Бензилпенициллин |
| Прокаин-Бензилпенициллин | Бензилпенициллин |
| Продеп | Флуоксетин |
| Прожестожель | Прогестерон |
| Прозак | Флуоксетин |
| Пролид | Нимесулид |
| Проскар | Финастерид |
| Простагут | Пальмы ползучей плодов экстракт |
| Простамол Уно | Пальмы ползучей плодов экстракт |
| Простап | Лейпрорелин |
| Простаплант | Пальмы ползучей плодов экстракт |

| | |
|--|--|
| Простафлин | Оксациллин |
| Простин F2-альфа | Динопрост |
| Профилактин С | Аскорбиновая кислота + Рутозид |
| Профлузак | Флуоксетин |
| Проципро | Ципрофлоксацин |
| Прутьяка обыкновенного плодов экстракт (II-14-17, 20, 25, 30) | Агнукастон, Циклодинон |
| Псило-бальзам | Дифенгидрамин |
| Псоринохель Н (II-12) | Псоринохель Н |
| Пурегон | Фоллитропин бета |
| Пустырника настойка | Пустырника трава |
| Пустырника трава (II-22) | Пустырника настойка, Пустырника травы брикет круглый, Пустырника экстракт |
| Пустырника травы брикет круглый | Пустырника трава |
| Пустырника экстракт | Пустырника трава |
| Ракстан-Сановель | Флурбипрофен |
| Ралоксифен (I-3; II-29) | Эвиста |
| Раниберл 150 | Ранитидин |
| Ранигаст | Ранитидин |
| Ранисан | Ранитидин |
| Ранитал | Ранитидин |
| Ранитидин (II-34) | Ацидекс, Ацилок, Гистак, Зантак, Зоран, Раниберл 150, Ранигаст, Ранисан, Ранитал, Рантак |
| Рантак | Ранитидин |
| Растан | Соматропин |
| Растоцин | Доксорубин |
| Редуксин | Сибутрамин |
| Реальдирон | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Реаферон-ЕС | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Регулон | Этинилэстрадиол + Дезогестрел |
| Резорба | Золедроновая кислота |
| Рексетин | Пароксетин |
| Рекомбинантный ХГЧ (I-6) | Овиртель |
| Реланиум | Диазепам |
| Релиум | Диазепам |
| Ремерон | Миртазапин |
| Ремоксикам | Пироксикам |
| Ремора | Рокситромицин |
| Ретаболил | Нандролон |
| Ретарпен 1,2 | Бензатина бензилпенициллин |
| Ретарпен 2,4 | Бензатина бензилпенициллин |
| Ретинол (II-17) | Видестим, Витамин А, Ретинола ацетат, Ретинола пальмитат |
| Ретинола ацетат | Ретинол |
| Ретинола пальмитат | Ретинол |
| Рибоксин | Инозин |

| | |
|--|---|
| Рибонозин | Инозин |
| Рибофлавин (II-35) | Рибофлавин (Витамин В2), Рибофлавин мононуклеотид, Рибофлавин натрия фосфат |
| Рибофлавин (Витамин В2) | Рибофлавин |
| Рибофлавин мононуклеотид | Рибофлавин |
| Рибофлавин натрия фосфат | Рибофлавин |
| Ривотрил | Клоназепам |
| Ривтагил | Клемастин |
| Ригевидон | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Ризедроновая кислота (I-9; II-29) | Актонель |
| Римпин | Рифампицин |
| Рифадин | Рифампицин |
| Рифампицин (I-1-3, 7, 10, 11; II-33) | Бинемидин, Р-цин, Римпин, Рифадин, Эремфат |
| Ровамицин | Спирамицин |
| Роглит | Росиглитазон |
| Розамет | Метронидазол |
| Розекс | Метронидазол |
| Рокальтрол | Кальцитриол |
| РоксиГЕКСАЛ | Рокситромицин |
| Роксид | Рокситромицин |
| Роксимизан | Рокситромицин |
| Рокситромицин (I-11, 12; II-13, 18, 33, 35) | Брилид, Ремора, РоксиГЕКСАЛ, Роксид, Роксимизан, Рулид |
| Ролитен | Толтеродин |
| Ромфалак | Лактулоза |
| Росиглитазон (II-14, 15, 20) | Авандия, Роглит |
| Роцефин | Цефтриаксон |
| Рудотель | Медазепам |
| Рулид | Рокситромицин |
| Румикоз | Итраконазол |
| Р-цин | Рифампицин |
| Сагенит | Сигегин |
| Сайзен | Соматропин |
| Сайронем | Меропенем |
| Санасон Лек | Валерианы корневища с корнями |
| Сафицид | Азитромицин |
| Свеферон | Интерферон альфа |
| Себозол | Кетоконазол |
| Седуксен | Диазепам |
| Селемицин | Амикацин |
| Солексин | Цефалексин |
| Сереной ползучей плодов экстракт сухой | Пальмы ползучей плодов экстракт |
| Серокриптин | Бромокриптин |
| Серофен | Кломифен |
| Серпафар | Кломифен |
| Серпенс | Пальмы ползучей плодов экстракт |
| Сертаконазол (33) | Залаин |
| Сертралин (II-18, 30, 32, 36) | Асентра, Депрефолт, Золофт, Стимулотон, Торин |

| | |
|---|---|
| Сетегис | Теразозин |
| Сибазон | Диазепам |
| Сибутрамин (II-35) | Линдакса, Меридия, Редуксин, Слимия |
| Сигетин (II-26) | Сагенит |
| СиинУ | Ломустин |
| Силест | Норгестимат + Этинилэстрадиол |
| Силибинин | Расторопши пятнистой плодов экстракт |
| Симбалта | Дулоксетин |
| Симесан | Циметидин |
| Силкис | Кальцитриол |
| Сингуляр | Монтелукаст |
| Синтетический мурамилдипептид (II-33) | Мурамилдипептид |
| Сиозам | Циталопрам |
| Сиптрогил | Метронидазол |
| Системные энзимы (II-13, 22, 33, 35) | Вобэнзим, Вобэ-мугос Е, Флогэнзим |
| Скелид | Тилудроновая кислота |
| Слимия | Сибутрамин |
| Солифенацин (II-32) | Везикар |
| Солкодерм | Азотная кислота + Кислоты органические + Меди нитрат |
| Солпафлекс | Ибупрофен |
| Солу Кортэф | Гидрокортизон |
| Солю-Декортин Н25 | Преднизолон |
| Соматропин (II-17) | Биосома, Генотропин, Джинтропин, НордиЛет, Нордитропин Растан, Нордитропин Симплекс, Сайзен, Хуматроп |
| Сонапакс | Тиоридазин |
| Сонизин | Тамсулозин |
| Сорбифер Дурулес | Железа (II) сульфат и аскорбиновая кислота |
| Спазмекс | Троспия хлорид |
| Спарбакт | Спарфлоксацин |
| Спарфло | Спарфлоксацин |
| Спарфлоксацин (I-11; II-33) | Спарбакт, Спарфло |
| Спаскупрель (II-16) | Спаскупрель |
| Спаскупрель | Спаскупрель |
| Спектиномицин (I-11) | Кирин, Тробицин |
| Сперматекс | Бензалкония хлорид |
| Специальное драже Мерц | Поливитамины + Минеральные соли |
| Спирамисар | Спирамицин |
| Спирамицин (I-11; II-13) | Ровамицин, Спирамисар, Спирамицин-веро |
| Спирамицин-веро | Спирамицин |
| Спиронолактон (I-2; II-14, 15, 20, 30) | Альдактон, Верошпилактон, Верошпирон |
| Стамин | Пирацетам |
| Стандациллин | Ампициллин |
| Стафен | Кетотифен |
| Стерилин | Ноноксинол |
| Стимулотон | Сертралин |
| Стрепфен | Флурбипрофен |

| | |
|---|--|
| Стугерон | Циннаризин |
| Сулациллин | Ампициллин + Сульбактам |
| Сулиндак (II-31) | Клинорил |
| Сульбацин | Ампициллин + Сульбактам |
| Сульзонцеф | Цефоперазон + Сульбактам |
| Сульмовер | Цефоперазон + Сульбактам |
| Сульперазон | Цефоперазон + Сульбактам |
| Сульперацеф | Цефоперазон + Сульбактам |
| Сульцефазон | Цефоперазон + Сульбактам |
| Сумамед | Азитромицин |
| Сумамед форте | Азитромицин |
| Супрадин | Поливитаминны + Минеральные соли |
| Супракс | Цефиксим |
| Супрастин | Хлоропирамин |
| Супрефект | Бусерелин |
| Сургам | Тиaproфеновая кислота |
| Сустак форте | Нитроглицерин |
| Сустонит | Нитроглицерин |
| Сухие экстракты валерианы + Мята перечной + Мелиссы (II-18) | Персен |
| Таваник | Левофлоксацин |
| Тавегил | Клемастин |
| Тайленол | Парацетамол |
| Тазоцин | Пиперациллин+Тазобактам |
| Таксол | Паклитаксел |
| Таксотер | Доцетаксел |
| Талцеф | Цефотаксим |
| Тамерит | Аминодигидрофталазиндион натрия |
| Тамоксифен (I-1, 3; II-24, 30, 34) | Веро-Тамоксифен, Тамоксифен Лажема |
| Тамоксифен Лажема | Тамоксифен |
| Тамсулозин (II-32) | Базетам, Омник, Омсулозин, Сонизин, Тулозин, Фокусин |
| Тантум Роза | Бензидамин |
| Таривид | Офлоксацин |
| Таутакс | Доцетаксел |
| Тегретол | Карбамазепин |
| Тегретол ЦР | Карбамазепин |
| Тексамен | Теноксикам |
| Телектол | Винпоцетин |
| Телфаст | Фексофенадин |
| Теноксикам (II-31) | Теноктил, Тексамен |
| Теноктил | Теноксикам |
| Тенонитрозол (II-33) | Атрикан250 |
| Теравит | Поливитаминны + Минеральные соли |
| Теразозин (II-32) | Корнам, Сетегис |
| Тернидазол + Неомидин + Нистатин + Преднизолон (I-10; II-33) | Тержинан |
| Тетрамилтетраазабидиклооктандион (II-30) | Мебикар |

| | |
|--|---|
| Тиамин (II-14, 15) | Тиамин-Виал, Тиамин бромид (витамин B1), Тиамин хлорид (витамин B1) |
| Тиамин (B1) | См. Тиамин |
| Тиамин бромид (витамин B1) | Тиамин |
| Тиамин хлорид (витамин B1) | Тиамин |
| Тиамин-Виал | Тиамин |
| Тианептин (II-30, 32) | Коаксил, Тианептин натрия |
| Тианептин натрия | Тианептин |
| Тиaproфеновая кислота (II-31) | Сургам |
| Тиберал | Орнидазол |
| Тиболон т(I-2; II-26, 29) | Ливиал |
| Тиенам | Имипенем + Циластатин |
| Тилудроновая кислота (I-9) | Скелид |
| Тикарциллин+Клавулановая кислота (I-11) | Тиментин |
| Тиментин | Тикарциллин+Клавулановая кислота |
| Тинидазол (I-11; II-33) | Тинидазол-Акри |
| Тинидазол-Акри | Тинидазол |
| Тинидазол+Ципрофлоксацин (I-11; II-33) | Цифран СТ |
| Тиодазин | Тиоридазин |
| Тиоктовая кислота (II-35) | Альфа-липоевая кислота, Берлитион 300, Липамид, Октолипен, Тиолепта, Эспа-Липон |
| Тиолепта | Тиоктовая кислота |
| Тиоридазин (II-30) | Сонапакс, Тиодазин, Тиорил, Тисон |
| Тиорил | Тиоридазин |
| ТиреокOMB | Левотироксин натрий + Лиотиронин + Калия йодид |
| Тиреотом | Левотироксин натрий + Лиотиронин |
| Тиро-4 | Левотироксин натрия |
| Тисон | Тиоридазин |
| Токоферола ацетат | Витамин E |
| Толтеродин (II-32) | Детрузитол, Ролитен, Урогол |
| Тонзилла композитум (II-14, 15, 18) | Тонзилла композитум |
| Топотекан (II-34) | Гикамтин |
| Торемифен (I-3) | Фарестон |
| Торин | Сертралин |
| Травоген | Изоконазол |
| Тразодон (II-36) | Азона, Триттико |
| Транексам | Транексамовая кислота |
| Транексамовая кислота (II-18, 27) | Транексам, Циклокапрон |
| Транквезипам | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин |
| Трасилол 500000 | Апротинин |
| Траумель С (II-12, 14, 15, 18) | Траумель С |
| Трексан | Метотрексат |
| Трентал | Пентоксифиллин |
| Триакорт | Триамцинолон |
| Триамцинолон (II-12) | Кеналог, Полькортолон, Триакорт, Фторокорт |
| Тригинет | Ламотриджин |

| | |
|---|---|
| Тризистон | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Три-Мерси | Этинилэстрадиол + Дезогестрел |
| Тринитролонг | Нитроглицерин |
| Трипгорелин (I-4; II-17, 19, 22, 24, 27, 28, 30, 31, 33, 35) | Декапептил, Диферелин |
| Три-регол | Этинилэстрадиол + Левоноргестрел |
| Трисеквенс | Эстрадиол + Норэтистерон |
| Триттико | Тразодон |
| Трихлоруксусная кислота (II-33) | Трихлоруксусная кислота |
| Тробицин | Спектиномицин |
| Троспия хлорид (II-32) | Спазмекс |
| Тулозин | Тамсулозин |
| Туринал | Аллилэстренол |
| Убихинон композитум (II-14, 15, 18) | Убихинон композитум |
| Убретид | Дистигмина бромид |
| Уман альбумин | Альбумин человека |
| Уназин | Ампициллин + Сульбактам |
| Уропимид | Пипемидовая кислота |
| Уротрактин | Пипемидовая кислота |
| Урофосфабол | Фосфомицин |
| Уромитекса | Месна |
| Уротол | Толтеродин |
| Урофоллитронин (I-6; II-35) | Метродин |
| Утрожестан | Прогестерон |
| Утрожестан | Прогестерон микронизированный |
| Фамвир | Фамцикловир |
| Фамцикловир (II-33) | Фамвир |
| Фарестон | Торемифен |
| Фарматекс | Бензалкония хлорид |
| Фарциклин | Амикацин |
| Фаспик | Ибупрофен |
| Фастум гель | Кетопрофен |
| Феброфид | Кетопрофен |
| Феварин | Флувоксамин |
| Фезипам | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин |
| Фексо | Фексофенадин |
| Фексофенадин (II-12) | Аллерфекс, Гифаст, Динокс, Телфаст, Фексо |
| Фелексин | Цефалексин |
| Фелдорал СЕДИКО | Пироксикам |
| Фельден | Пироксикам |
| Фемоден | Этинилэстрадиол + Гестоден |
| Фемостон | Эстрадиол + Дидрогестерон |
| Феназепам | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин |
| Фенилбутазон (II-31) | Бутадион |
| Фенистил | Диметинден |
| Фенкарол | Хифенадин |
| Феноболин | Надролон |

| | |
|---|---|
| Фенорелаксан | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин |
| Фенотропил | Фенилпирацетам |
| Фенюльс | Поливитамин + Минеральные соли |
| Фенюльс | Поливитамин+ Минеральные соли |
| Ферезол | Карболовая кислота + Трикрезол |
| Ферроплекс | Железа (II) сульфат и аскорбиновая кислота |
| Фивофлу | Фторурацил |
| Финалгель | Пироксикам |
| Финаст | Финастерид |
| Финастерид (II-20) | Альфаинал, Пенестер, Проскар, Финаст, Финпрос |
| Финлепсин | Карбамазепин |
| Финпрос | Финастерид |
| Фитозид | Этопозид |
| Фитоклин | Фитосорбенты |
| Фитосорб | Фитосорбенты |
| Фитосорбин | Фитосорбенты |
| Флексен | Кетопрофен |
| Флексид | Левифлоксацин |
| Флекситал | Пентоксифиллин |
| Флемоксин Солютаб | Амоксициллин |
| Флобэнзим | Панкреатин + Папаин + Бромелайн + Трипсин + Химотрипсин + Милаза + Липаза + Ругозид |
| Флоксал | Офлоксацин |
| Флорацид | Левифлоксацин |
| Флувоксамин (II-36) | Феварин |
| Флугалин | Флурбипрофен |
| Флуимуцил | Ацетилцистеин |
| Флуконазол (I-10; II-12, 13, 18, 33, 35) | Дифлюзол, Дифлазон, Дифлюкан, Микомакс, Микосист, Микофлюкан, Флюкостат |
| Флуоксетин (II-18, 30, 32, 36) | Депрекс, Продеп, Прозак, Портал, Профлузак, |
| Флурбипрофен (II-27) | Ракстан-Сановель, Стрепфен, Флугалин |
| Флюкостат | Флуконазол |
| Фокусин | Тамсулозин |
| Фолацин | Фолиевая кислота |
| Фолиевая кислота (II-14, 15, 17, 18, 21, 35) | 9 месяцев Фолиевая кислота, Мамифол, Фолацин |
| Фоллитропин альфа (I-6; II-35) | Гонал-Ф |
| Фоллитропин бета (I-6; II-35) | Пурегон |
| Фортазим | Цефтазидим |
| Фортекортин Моно | Дексаметазон |
| Фортум | Цефтазидим |
| Фосфомицин (I-11) | Монурал, Урофосфабол, Фосфомицин натрия, Фосфомицина трометамол |
| Фосфомицин натрия | Фосфомицин |
| Фосфомицина трометамол | Фосфомицин |
| Фрагмин | Далтепарин натрий |
| Фраксипарин | Надропарин кальция |
| Френаσμα | Кетотифен |

| | |
|--|---|
| Фромилид | Кларитромицин |
| Фромилид уно | Кларитромицин |
| Фторлак | Натрия фторид |
| Фторокорт | Триамцинолон |
| Фторурацил (I-11; II-33, 34) | 5-Фторурацил-Эбеве, Фивофлу |
| Фузидиевая кислота | Фузидовая кислота |
| Фузидин-натрия | Фузидовая кислота |
| Фузидовая кислота (I-11) | Фузидиевая кислота, Фузидин-натрия, Фуцидин, Фуциталмик |
| Фунгинок | Кетоконазол |
| Фунгистаб | Кетоконазол |
| Фурадонин | Нитрофурантоин |
| Фуразолидон (I-8, 11) | Фуразолидон |
| Фуразолидон | Фуразолидон |
| Фурон | Фуросемид |
| Фуросемид (II-35) | Лазикс, Фурон |
| Фуциталмик | Фузидовая кислота |
| Хемацин | Амикацин |
| Хемомицин | Азитромицин |
| Хепель (II-18) | Хепель |
| Хиконцил | Амоксициллин |
| Химотрипсин (II-22, 33, 35) | Химотрипсин |
| Хинаголид (I-8; II-25, 30) | Норпролак |
| Хифенадин (II-12) | Фенкарол |
| Хлое | Этинилэстрадиол + Ципротерон |
| Хлорамфеникол (I-11; II-12) | Левомецетин, Левовинизоль |
| Хлоргексидин биглюконат + Декспантенол + Полиэтилен оксид (II-33) | Депантол |
| Хлоргексидин биглюконат + Полиэтиленоксид (II-12, 33) | Гексикон, Гексикон Д |
| Хлоропирамин (II-12, 13) | Супрастин |
| Холекальциферол | Холекальциферол |
| Холоксан | Ифосфамид |
| Хоригонадотронин альфа (II-35) | Овитрель |
| Хотемин | Пироксикам |
| Хуматроп | Соматропин |
| Хумегон | Менотропины |
| ХуМоГ | Менотропины |
| Цебанекс | Цефоперазон + Сульбактам |
| Цевикап | Аскорбиновая кислота |
| Цедекс | Цефтибутен |
| Цезолин | Цефазолин |
| Цеклор | Цефаклор |
| Целаксон Витамин С | Аскорбиновая кислота |
| Церебрил | Пирацетам |
| Церебрум композитум (II-14, 15, 18) | Церебрум композитум |
| Церекард | Гидроксипиридин сукцинат |

| | |
|--|--|
| Цетиризин (II-12) | Аллертек, Зиртек, Зодак, Парлазин, Цетрин |
| Цетрин | Цетиризин |
| Цетрореликс (I-5; II-35) | Цетротид |
| Цетротид | Цетрореликс |
| Цефабол | Цефотаксим |
| Цефазолин (I-11; II-33, 35) | Кефзол, Нацеф, Цезолин, Цефамезин, Цефезол |
| Цефаклен | Цефалексин |
| Цефаклор (I-11) | Альфацет, Цеклор, Цефаклор Штада |
| Цефаклор Штада | Цефаклор |
| Цефаксон | Цефтриаксон |
| Цефалексин (I-11) | Кефлекс, Оспексин, Палитрекс, Пиассан, Солексин, Фелексин, Цефаклен, Цефалексин, Цефф |
| Цефамезин | Внутриматочная система |
| Цефамезин | Цефазолин |
| Цефантрал | Цефотаксим |
| Цефезол | Цефазолин |
| Цефекон Д | Парацетамол |
| Цефепим (I-11; II-13, 35) | Максипим, Максицеф, Мовизар, Цефепим-Альпа, Эфипим |
| Цефепим-Альпа | Цефепим |
| Цефиксим (I-11) | Иксим Люпин, Панцеф, Супракс, Цефспан |
| Цефобид | Цефоперазон |
| Цефограм | Цефтриаксон |
| Цефоперабол | Цефоперазон |
| Цефоперазон (I-11; II-35) | Медоцеф, Операз, Цефобид, Цефоперабол, Цефоперус |
| Цефоперазон + Сульбактам (I-11) | Сульзонцеф, Сульмовер, Сульперазон, Сульперацеф, Сульцеф, Сульцефазон, Цебанекс, Цефоперазон и Сульбактам Джодас, Цефоперазон и Сульбактам Спенсер, Цефоперазон натрия+Сульбактам натрия |
| Цефоперазон и Сульбактам Джодас | Цефоперазон + Сульбактам |
| Цефоперазон и Сульбактам Спенсер | Цефоперазон + Сульбактам |
| Цефоперазон натрия+Сульбактам натрия | Цефоперазон + Сульбактам |
| Цефоперус | Цефоперазон |
| Цефосин | Цефотаксим |
| Цефотаксим (I-11; II-13, 33, 35) | ИнтраТаксим, Кефотекс, Клафобрин, Клафоран, Лифоран, ОриТаксим, Талцеф, Цефабол, Цефосин, Цефантрал |
| Цефсон | Цефтриаксон |
| Цефспан | Цефиксим |
| Цефтазидим (I-11; II-33) | Вицеф, Кефадим, Орзид, Фортазим, Фортум |
| Цефтибутен (I-11) | Цедекс |
| ЦефтриабоЛ | Цефтриаксон |
| Цефтриаксон (I-11; II-13, 18, 33) | Азаран, Лендацин, Медаксон, Мовигип, Офрамкс, Роцефин, Цефаксон, Цефограм, Цефсон, ЦефтриабоЛ |

| | |
|---|---|
| Цефурабол | Цефуроксим |
| Цефуроксим (I-11; II-35) | Аксетин, Зиннат, Зинацеф, Кетоцеф, Цефурабол |
| Цефф | Цефалексин |
| Цианкобаламин | См. Цианокобаламин |
| Цикловир | Ацикловир |
| Циклодинон | Прутняка обыкновенного плодов экстракт |
| Циклокапрон | Транексамовая кислота |
| Циклопирокс (I-10, 11; II-33) | Батрафен, Дафнеджин |
| Циклоплатин | Карбоплатин |
| Цикло-Прогинова | Эстрадиол + Норгестрел |
| Циклофосфамид (I-11; II-34) | Циклофосфан, Эндоксан |
| Циклофосфан | Циклофосфамид |
| Цикомин-Альтфарм | Цианокобаламин |
| Циметидин (I-10, 11; II-34) | Беломет, Гистодил, Примамет, Симесан |
| Цимицифуги корневища экстракт (II-26) | Климадинон |
| Цинедил | Циннаризин |
| Циннаризин (II-14, 15, 18) | Вертизин, Стугерон, Циннарон, Циннасан, Цинедил |
| Циннарон | Циннаризин |
| Циннасан | Циннаризин |
| Циплокс | Ципрофлоксацин |
| Ципралекс | Эсциталопрам |
| Ципрамил | Циталопрам |
| Ципринол | Ципрофлоксацин |
| Ципробай | Ципрофлоксацин |
| Ципролет | Ципрофлоксацин |
| Ципромед | Ципрофлоксацин |
| Ципротерон (I-1; II-13, 14, 17, 23, 26, 27, 29-31, 35) | Андрокур |
| Ципрофлоксацин (I-11; II-33, 35) | Веро-Ципрофлоксацин, Квинтор-500, Проципро, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципролет, Ципромед, Цифран |
| Цисплатин (I-11; II-34) | Бластолем, Кемоплат, Онкоплатин, Платинол, Цитоплатин |
| Цистрин | Оксибутинин |
| Циталопрам (II-30, 32, 36) | Опра, Прам, Сиозам, Ципрамил, Цитол |
| Цитогем | Гемцитабин |
| Цитол | Циталопрам |
| Цитоплатин | Цисплатин |
| Цитопозид | Этопозид |
| Цитравит | Аскорбиновая кислота |
| Цифран | Ципрофлоксацин |
| Цифран СТ | Тинидазол + Ципрофлоксацин |
| Чарозетта | Дезогестрел |
| Человеческий менопаузальный гонадотропин (ч-МГ) (I-6) | См. Менотропины |
| Шиповник (плоды) | Шиповника плоды |
| Шиповника плодов сироп | Шиповника плоды |

| | |
|---|--|
| Эберон альфа Р | Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный |
| Эвиста | Ралоксифен |
| Элзипам | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин |
| Элоксатин | Оксалиплатин |
| Экалин | Эконазол |
| Экзорум | Оксалиплатин |
| Экодакс | Эконазол |
| Эконазол (I-10; II-33) | Гино-Певарил, Ифенек, Экалин, Экодакс |
| Экофемин | Лактобактерии ацидофильные |
| Экслютон | Линестренол |
| Экстенциллин | Бензатина бензилпенициллин |
| Экстракт корня имбиря | Имбиря экстракт |
| Элевит | Поливитамины + Минеральные соли |
| Элевит Пронаталь | Поливитамины + Минеральные соли |
| Элеутерококка колючего корневища и корни (II-12, 18) | Элеутерококка экстракт |
| Элеутерококка экстракт | Элеутерококка колючего корневища и корни |
| Элефлокс | Левофлоксацин |
| Элькар | Левокарнитин |
| Энгистол (II-12) | Энгистол |
| Эндоксан | Циклофосфамид |
| Эноксапарин натрия (II-35) | Гемапаксан, Клексан |
| Эпигаллат | Эпигаллокатехин-3-галлат |
| Эпигаллокатехин-3-галлат (II-35) | Эпигаллат |
| Эпирубицин (II-34) | Веро-Эпирубицин, Эпирубицин-Эбеве, Эпирубина гидрохлорид, |
| Эпирубицин-Эбеве | Эпирубицин |
| Эпирубина гидрохлорид | Эпирубицин |
| Эремфат | Рифампицин |
| Эомицин | Эритромицин |
| Эпилаптон | Глутаминовая кислота |
| Эптаког-альфа (активированный) (II-18) | НовоСэвен |
| Эритромицин (I-11; II-33) | Илозон, Эрифлюид, Эрмицед, Эомицин, |
| Эриус | Дезлоратадин |
| Эрифлюид | Эритромицин |
| Эрмиталь | Панкреатин |
| Эрмицед | Эритромицин |
| Эролин | Лоратадин |
| Эскапел | Левоноргестрел |
| Эспа-Липон | Тиоктовая кислота |
| Эспритал | Миртазапин |
| Эстрадиол (I-1; II-14, 17, 18, 23, 26, 29, 30, 35) | Дерместрил, Дивигель, Климара, Эстримакс, Эстрожел, Эстрофем |
| Эстрадиол + Дидрогестерон (I-2; II-13, 17, 18, 26, 29, 35) | Фемостон |
| Эстрадиол + Диеногест (I-1, 2; II-13, 17, 26) | Климодиен |

| | |
|--|--|
| Эстрадиол + Дроспиренон (I-1, 2; II-13, 17, 26) | См. Дроспиренон + Эстрадиол |
| Эстрадиол + Левоноргестрел (I-1, 2; II-13, 14, 17, 18, 23, 26, 29) | Климонорм |
| Эстрадиол + Медروксипрогестерон (I-2; II-13, 14, 17, 18, 23, 26, 29, 35) | Дивина, Дивитрен, Индивина |
| Эстрадиол + Норгестрел (I-2; II-28, 35) | Цикло-Прогинова |
| Эстрадиол + Норэтистерон (I-1, 2; II-13, 17, 26, 29) | Активель, Клиогест, Паузогест, Трисеквенс |
| Эстрадиол + Ципротерон (I-1, 2; II-13, 14, 17, 23, 26, 29) | Климен |
| Эстрадиола валерат (I-1; II-14, 17, 18, 23, 26-30, 35) | Прогинова |
| Эстримакс | Эстрадиол |
| Эстриол (I-1; II-17, 26, 30, 32) | Овестин, Эстрокад |
| Эстрогены конъюгированные (I-1; II-27, 29, 30) | Гормоплекс, К.Э.С., Премарин |
| Эстрогены конъюгированные (лошадиные) | См. Эстрогены конъюгированные |
| Эстрогены конъюгированные + Медроксипрогестерон (II-29) | Премелла Плюс |
| Эстрожель | Эстрадиол |
| Эстрокад | Эстриол |
| Эстрофем | Эстрадиол |
| Эциталопрам (II-36) | Ципралекс |
| Этакридин (II-12) | Этакридина лактата мазь 3% |
| Этакридина лактата мазь 3% | Этакридин |
| Этальфа | Альфакальцидол |
| Этамзилат (II-27) | Дицинон |
| Этамзилат натрия (II-18) | См. Этамзилат |
| Этидроновая кислота (I-9; II-29) | Ксидифон |
| Этинилэстрадиол (I-1, 2; II-15-18, 20, 22, 24, 27, 30, 31, 33, 35; КФО) | Микрофоллин |
| Этинилэстрадиол + Гестоден (I-1; II-14-18, 20-22, 24, 27, 30, 31, 33; КФО) | Линдинет 30, Логест, Фемоден |
| Этинилэстрадиол + Дезогестрел (I-1, 2; II-14-16, 18, 20-22, 24, 27, 28, 30, 31, 33; КФО) | Марвелон, Регулон, Три-Мерси |
| Этинилэстрадиол + Диеногест (I-1; II-14, 20, 22, 24, 27, 30, 31, 33, 35; КФО) | Жанин |
| Этинилэстрадиол + Дроспиренон (I-1, 2; II-14, 15, 20, 30, 31, 35; КФО) | Джес, Ярина |
| Этинилэстрадиол + Левоноргестрел (I-1, 2; II-18, 31; КФО) | Микрогинон, Минизистон 20 фем, Овидон, Ригевидон, Тризистон, Три-регол |
| Этинилэстрадиол + Норгестимат (I-2; II-31, 33; КФО) | Силест |
| Этинилэстрадиол + Хлормадинона ацетат (I-2; II-31; КФО) | Белара |
| Этинилэстрадиол + Ципротерон (I-1, 2; II-27, 30, 31, 35; КФО) | Беллуне 35, Диане-35, Хлое |
| Этоногестрел + Этинилэстрадиол (I-1; II-16, 20, 24, 27, 30; КФО) | НоваРинг |
| Этопозид (II-34) | Везезд, Ластет, Фитозид, Цитопозид |

| | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Эутирокс | Левотироксин натрия |
| Эфевелон | Венлафаксин |
| Эфирим | Цефепим |
| Эффералга | Парацетамол |
| Юнидокс Солютаб | Доксициклин |
| Юникпеф | Пефлоксацин |
| Янтарная кислота (П-15) | Янтарь-антитокс |
| Янтарь-антитокс | Янтарная кислота |
| Ярина | Дроспиренон |
| Ярина | Этинилэстрадиол + Дроспиренон |

Указатель таблиц

РАЗДЕЛ I

| | |
|--|-----|
| Таблица 2.1. Химическая классификация синтетических гестагенов..... | 40 |
| Таблица 2.2. Фармакологическая активность гестагенов | 41 |
| Таблица 2.3. Фармакокинетика гестагенов..... | 44 |
| Таблица 2.4. Связь с белками плазмы производных 19-нортестостерона..... | 45 |
| Таблица 3.1. Взаимодействие селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях по данным экспериментальных исследований (по Н.У. Bryant, 2002, с изменениями)..... | 50 |
| Таблица 7.1. Взаимодействие антигонадотропных препаратов с другими ЛС | 67 |
| Таблица 8.1. Агонисты дофаминовых рецепторов..... | 69 |
| Таблица 8.2. Некоторые фармакокинетические параметры дофаминетиков..... | 70 |
| Таблица 9. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов..... | 75 |
| Таблица 10.1. Классификация противогрибковых средств | 79 |
| Таблица 10.2. Лекарственные формы противогрибковых средств, применяемых в гинекологии..... | 82 |
| Таблица 11.1. Классификация антимикробных ЛС, применяемых в гинекологии | 93 |
| Таблица 11.2. Классификация антибиотиков пенициллинового ряда, представленных в этой главе | 94 |
| Таблица 11.3. Классификация цефалоспоринов..... | 94 |
| Таблица 11.4. Классификация макролидов | 95 |
| Таблица 11.5. Классификация хинолонов/фторхинолонов | 95 |
| Таблица 11.6. Выведение из организма некоторых представителей бета-лактамных антибиотиков..... | 102 |
| Таблица 11.7. Выведение из организма некоторых препаратов группы аминогликозидов..... | 103 |
| Таблица 11.8. Выведение из организма некоторых препаратов группы макролидов..... | 103 |
| Таблица 11.9. Выведение из организма некоторых производных хинолонов и фторхинолонов..... | 104 |
| Таблица 11.10. Выведение их организма некоторых производных нитроимидазолов | 105 |
| Таблица 11.11. Выведение их организма представителей различных групп антибиотиков..... | 105 |
| Таблица 11.12. Взаимодействие блеомицина и доксорубина с препаратами других групп..... | 123 |

РАЗДЕЛ II

| | |
|--|-----|
| Таблица 16.1. Критерии тяжести дисменореи (Делигеороглу Э., Арвантинис Д.И., 1996)..... | 156 |
| Таблица 17.1. Дифференциально-диагностические признаки ЗПР..... | 166 |
| Таблица 19.1. Дифференциальная диагностика различных форм преждевременного полового развития..... | 189 |
| Таблица 22.1. Классификация стадий эндометриоза (1985)..... | 204 |
| Таблица 23.1. Дифференциальная диагностика яичниковых форм вторичной аменореи | 213 |
| Таблица 26.1. Менопаузальный индекс Куппермана..... | 240 |
| Таблица 29.1. Сравнительная эффективность различных вмешательств в первичной профилактике ОПП..... | 273 |
| Таблица 29.2. Сравнительная эффективность различных вмешательств в лечении ОПП (по данным многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний) | 273 |
| Таблица 32.1. Индекс состояния влагалища | 291 |
| Таблица 33.1. Классификация кандидозного вагинита (Эшенбах, 2004) | 314 |
| Таблица 34.1. Соотношение стадий рака вульвы по двум системам системам FIGO и TNM | 381 |
| Таблица 34.2. Международная клиническая классификация рака влагалища по критериям TNM (1998) и стадиям FIGO (1988, уточнена в 1995 г.)..... | 386 |
| Таблица 34.3. Международная клиническая классификация рака шейки матки по критериям TNM и стадиям FIGO | 391 |

| | |
|--|-----|
| Таблица 34.4. Клиническая классификация рака тела матки по критериям TNM и стадиям FIGO | 398 |
| Таблица 34.5. Классификация рака яичников по критериям TNM и стадиям FIGO | 409 |
| Таблица 34.6. ЛС химиотерапии второй линии при лечении рака яичников | 415 |
| Таблица 34.7. Эффективность применения ЛС первой линии химиотерапии рака яичников | 417 |
| Таблица 34.8. Эффективность применения ЛС второй линии химиотерапии рака яичников | 417 |
| Таблица 34.9. Классификация рака маточной трубы по системе TNM и FIGO | 424 |
| Таблица 34.10. Общепринятая классификация стадий злокачественной трофобластической опухоли по критериям FIGO | 428 |
| Таблица 34.11. Шкала ВОЗ для определения риска возникновения устойчивости опухоли к химиотерапии | 431 |
| Таблица 35.1. Классификация СГЯ | 466 |

Указатель рисунков

РАЗДЕЛ II

| | |
|--|-----|
| Рис. 28.1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (трансвагинальное продольное сканирование) | 262 |
|--|-----|

Указатель реферативных обзоров

РАЗДЕЛ II

| | |
|--|-----|
| Применение препарата Гексикон Д в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек с изучением биоценоза влагалища | 133 |
| Тиболон | 246 |
| Эффективность Сагенита при климактерическом синдроме | 249 |
| Анжелик® — препарат для сохранения здоровья и красоты у женщин в постменопаузе | 251 |
| Результаты клинического применения препарата «Депантол» при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе | 295 |
| Легкое недержание мочи — что нужно знать о данной проблеме | 298 |
| Макмирор Комплекс — препарат выбора для рациональной терапии инфекционных вульвовагинитов | 305 |
| Тантум Роза — препарат для симптоматической терапии микст-инфекций гениталий у женщин | 308 |
| Вагинорм-С® — новые подходы к терапии бактериального вагиноза | 311 |
| Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных женщин с использованием флуконазола (Микофлюкан®) | 318 |
| Залаин | 324 |
| Возможности терапии папилломавирусной инфекции (обзор литературы) | 336 |
| Реабилитация больных после деструктивного лечения шейки матки | 362 |
| Сравнительная оценка различных вариантов лечения негонококковых поражений шейки матки | 364 |
| Дюфастон в решении гинекологических проблем | 440 |
| Белара® — низкодозированный гормональный контрацептив с андрогенным эффектом | 495 |
| Первая общеевропейская программа по контрацепции Choice | 512 |