

Фармакотерапия заболеваний репродуктивной системы женщины*

В.В. Юшков, Т.А. Юшкова

Женское и мужское бесплодие обусловлено патологией репродуктивной системы.

Репродуктивная система представляет собой суперсистему, функциональное состояние которой определяется обратной афферентацией составляющих ее подсистем.

Функциональная состоятельность репродуктивной системы женщины проявляется в стабильности менструального цикла у женщины и эффективной генеративной функции с высокой степенью фертильности (способностью к зачатию).

Основной формой функционирования репродуктивной системы по зрелому фертильному типу является овуляторный, гормонально обеспеченный менструальный цикл.

Фармакотерапия заболеваний репродуктивной системы женщин направлена на:

- купирование болевого синдрома;
- устранение нарушения гормонального обеспечения менструального цикла;
- лечение хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов;
- сохранение трудоспособности и качества жизни женщины.

Выбор препаратов для устранения нарушений гормонального обеспечения менструального цикла обусловлен типом гормонального дисбаланса.

Фармакотерапия нарушений гормонального обеспечения менструального цикла прогестагенами

При оценке того или иного биологического действия прогестагенов за основу принимаются 2 основных параметра: адекватная секреторная трансформация эндометрия и блокировка овуляции.

Обращает на себя внимание тот факт, что производные прогестерона оказывают преимущественное периферическое (тканевое) дей-

ствие, в отличие от производных 19-норстероидов, которые оказывают выраженные антигонадотропные и метаболические эффекты.

Для коррекции нарушений менструальной функции назначаются прогестероны перорального применения по циклической или непрерывной схеме, а также в форме депо-препаратов. Существует несколько механизмов действия прогестинов, благодаря которым становятся возможными профилактика и лечение гиперпластических процессов эндометрия при синдроме хронической ановуляции:

- снижение действия инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) на эндометрий путем увеличения активности белков, связывающих ИФР-1;
- изменение активности 17-гидроксистероидной дегидрогеназы или активации гена подавления опухоли.

Благоприятный эффект при лечении меноррагий и метроррагий достигается при применении циклической схемы приема прогестагенов на протяжении 10-15 дней во вторую фазу цикла.

Препарат назначают по 5-20 мг в день с 16 по 25 или с 11 по 25 день цикла. Прогестагены оказывают действие, обратное влиянию эстрогенов, суммарные эффекты которых на эндометрий оказываются весьма преувеличенными.

Обычно применяют следующие схемы: 15 мг норэтистерона, либо 300 мг прогестерона парентерально (натуральный), перорально или вагинально в сутки, либо 20 мг дидрогестерона в сутки.

Кроме того, для контроля гиперплазии эндометрия может быть использована схема, предложенная Druckmann R. (1995): в случае доминирования эстрогенов предложено начинать лечение прогестагенами с 5 по 25 день цикла с добавлением эстрадиола в конце цикла.

При проведении циклической гормональной терапии предпочтение целесообразно отдавать препаратам, содержащим в своем составе близкие к натуральным эстрогенные и

* – глава из учебного пособия "Фармакотерапия" Изд-во Пермского Университета, Издательство ООО "УЦМФИ" Екатеринбург 2004, ISBN 5-8241-0340-2

прогестагенные компоненты. Особенно этот факт следует учитывать у девушек в периоде полового созревания (15-20 лет) и у женщин старшего возраста (более 35-40 лет).

Фемостон представляет собой комбинированный препарат, предназначенный для заместительной гормональной терапии, в состав которого входят 17β -эстрадиол (эстроген, идентичный натуральному эстрадиолу), и дидрогестерон - чистый прогестаген, активный при приеме внутрь. Биологическое значение подобной комбинации заключается в том, что дидрогестерон, не имея средства к андрогенным, эстрогенным и минералокортикоидным рецепторам, не уменьшает биологических тканевых эффектов 17β -эстрадиола.

Степень всасывания 17β -эстрадиола зависит от размера частиц. Микронизированный 17β -эстрадиол легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. После достижения равновесной концентрации средний уровень 17β -эстрадиола, вводимого 1 раз в день в дозе 2 мг, остается стабильным и составляет от 58 до 67 пг/мл (212-245 пмоль/л). Соотношение эстрон/эстрадиол составляет 5-6. При пероральной дозе 1 мг 1 раз в сутки средняя концентрация в крови достигает 28 пг/мл (103 пмоль/л), соотношение между эстроном и эстрадиолом составляет 7.

Концентрация 17β -эстрадиола в плазме крови остается стабильной при его приеме 1 раз в день. Эстрон и эстроны сульфат являются главными конъюгированными и неконъюгированными метаболитами эстрадиола и обладают эстрогенными свойствами. 17β -эстрадиол выводится главным образом с мочой в виде глюкуронидов 17β -эстрадиола и эстроны. Полная элиминация эстрогенов происходит в течение 72 часов после введения.

Комбинированные исследования, посвященные изучению фармакологии многократных доз, показали, что фармакокинетическое поведение дидрогестерона после достижения равновесной концентрации не меняется при одновременном применении 17β -эстрадиола (1 или 2 мг/сутки). Кроме того, дидрогестерон, применяемый одновременно с 17β -эстрадиолом, не оказывает клинически значимого влияния на кинетику и равновесную концентрацию 17β -эстрадиола и его метаболитов.

Дидрогестерон в дозе 10-20 мг/сутки каждые 12 дней месяца противодействует стимулирующему влиянию на эндометрий конъюгированных эстрогенов (1,25 или 0,625 мг) и обеспечивает секреторную трансформацию, предупреждая развитие атипической гиперплазии эндометрия.

Фармакотерапия первичных дисменорей, предменструального и климактерического синдромов

Дисменорея - боль, сопровождающая менструацию.

Фармакотерапия первичных дисменорей, которыми страдают 30-50% женщин детородного возраста, направлена на устранение болей, в основе которых лежит нарушение синтеза и обмена арахидоновой кислоты и ее биологически активных продуктов метаболизма (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и пр.). Купирование болевого синдрома при дисменорее достигается преимущественно применением нестероидных противовоспалительных средств. Одним из механизмов их обезболивающего действия является устранение эффектов медиатора боли - ПГЕ2-альфа. Нестероидные противовоспалительные средства избирательного действия и антиоксиданты должны применяться как средства базисной терапии дисменореи, способствующей снижению ферментативной активности циклооксигеназы и, тем самым, уменьшению уровня эйкозаноидов, в частности простагландинов, и ослаблению нежелательных множественных эффектов их гиперпродукции.

Кратковременный прием НПВС при дисменорее практически не дает побочных эффектов или они выражены незначительно. Клинически эффективны эти препараты в 77-80% случаев, если они принимаются до появления болевых симптомов. Обычно препаратами выбора являются диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, напроксен.

Препараты подбираются индивидуально в течение 2-4 менструальных циклов. Исчезновение болевых ощущений при наименьшем количестве побочных реакций наблюдается у пациентов, принимающих высокоселективные НПВС. Соединения, которые избирательно подавляют активность ЦОГ 2-го типа, имеют значимо меньшие побочные реакции особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Комбинированные оральные контрацептивы, основным компонентом которых является прогестин, также успешно применяются для лечения дисменореи. Их клиническая эффективность обусловлена способностью прогестеронов блокировать эстрогенстимулированный синтез и/или высвобождение ПГЕ2-альфа и вазопрессина, вследствие чего снижается тонус и сократительная активность миометрия, уменьшаются или исчезают болезненные маточные сокращения.

Под влиянием прогестерона снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в нервно-мышечных структурах ЦНС и прочих тканях.

Таблица 146. Принципы гормональной коррекции

| Тип нарушений гормонального обеспечения менструального цикла | Препараты |
|--|--|
| Гиперэстрогенная форма хронической ановуляции | - Чистые прогестагены (условно во вторую фазу менструального цикла). - Комбинированные оральные контрацептивы (по общепринятой 21-дневной схеме). |
| Гиперандрогенные состояния | Препараты с антиандрогенными свойствами. |
| Гипоэстрогенные состояния | Эстрогены (по 10-14 дней), прогестагены (по 10-12 дней) или готовые лекарственные формы трехфазного или двухфазного режима применения. |

Таблица 147. Прогестагены

| Производные | Прогестагены | Доза блокировки овуляции (мг/день, per os) | Доза адекватной трансформации эндометрия (мг/цикл, per os) |
|---------------------------|---------------------------|--|--|
| Ретропрогестерона | Дигидрогестерон /дюфастон | Более 30 | 140 (10-15 мг x 10 дней) |
| 17-гидрооксипро-гестерона | Медоксипрогестерон ацетат | 10 | 80 (8 мг x 10 дней) |
| | Ципротерон ацетат | 1 | 20 (2 мг x 10 дней) |
| Тестостерона | Этистерон | | |
| | Норэтистерон ацетат | 0,5 | 30-60 (3-6 мг x 10 дней) |
| 19-норстероидов | Линестерол | | |
| | Левоноргестрел | 0,05 | 6 (0,6 x 10 дней) |
| | Дезогестрел | 0,06 | 2 (0,2 x 10 дней) |
| | Диеногест | 1 | 6 (0,6 x 10 дней) |

Таблица 148. Эффекты прогестагенов (Neumann, Duesterber, 1998)

| Эффекты | Дидро-гестерон | Норэти-стерон | Левонор-гестрел | Диено-гест | Ципротерон ацетат | Медоксипро-гестерон ацетат |
|--------------------------|----------------|---------------|-----------------|------------|-------------------|----------------------------|
| Эндометриальный | + | + | + | + | + | + |
| Антигонадотропный | - | + | + | + | + | + |
| Антиэстрогенный | + | + | + | - | + | + |
| Эстрогенный | - | + | - | - | - | - |
| Феминизация | - | - | - | + | + | ± |
| Антиандрогенный | - | - | - | + | + | - |
| Анаболический | - | + | + | - | - | ± |
| Вирилизация | - | + | + | - | - | ± |
| Глюкокортикоидный | - | - | - | - | + | ± |
| Антиминералокортикоидный | - | - | - | - | - | - |

Использование комбинированные оральные контрацептивов уменьшает боли при менструациях. Менструации при этом становятся менее обильными и более короткими.

Комбинированные оральные контрацептивы обладают противовоспалительным, антипроstagландиновым, иммуносупрессивным, антипролиферативным, релаксирующим и антифибринолитическим влияниями, что повышает их клиническую эффективность при первичных дисменореях.

По входящему прогестагенному компоненту комбинированные оральные контрацептивы делятся на препараты:

· первого поколения, имеющие в своем составе норэтинодрел, норэтинодрона ацетат, этинодиола диацетат;

· второго поколения, содержащие в качестве прогестагена, норгестрел, норэтистерон или левоноргестрел; циклооксигеназ

· третьего поколения, содержащие гестоден, дезогестрел и норгестимат.

Современным комбинированным оральным контрацептивам присуща высокая селективность и низкая андрогенная активность, благодаря чему сводятся к минимуму их метаболические эффекты.

Для устранения многочисленных проявлений дисменореи у подростков используются дюфастон и логест. Оба препарата являются высокоэффективными. Логест оказывает быстрое и выраженное купирование болевых ощущений у девушек с наиболее тяжелым течением дисменореи и преобладанием ваготонического

типа реагирования вегетативной нервной системы, проявляющееся изнуряющей рвотой, диареей, пре- и обморочными состояниями.

Дюфастон предпочтительнее назначать в комплексе лечения дисменореи у девушек с нерегулярным ритмом менструаций и наличием в анамнезе межменструальных кровяных выделений, так же как у юных пациенток, реагирующих на болезненное отторжение эндометрия с преобладанием симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Преимущество дюфастона заключается в его способности не подавлять овуляцию, что очень важно для девушек с нарушениями менструального цикла по типу ановуляции или недостаточности уровня прогестерона при нормальном содержании эстрадиола.

При использовании комбинированных оральных контрацептивов возникают следующие *побочные эффекты*:

- аменорея (отсутствие менструальноподобных кровотечений в конце цикла)
- межменструальные кровотечения и кровянистые выделения
- депрессия (изменение настроения или потеря полового влечения)
- головные боли (возможны в сочетании с нарушением зрения)
- повышение кровяного давления
- болезненность молочных желез
- увеличение массы тела
- снижение полового влечения.

Их появление - повод обращения пациента к врачу. В этих случаях либо отменяется назначенный ранее препарат, либо подбирается другой или же рекомендуется продолжение его приема, поскольку некоторые побочные явления проходят после первых 3-4 месяцев использования.

Причиной обращения пациентов к врачу также является появление при приеме комбинированных оральных контрацептивов следующих симптомов:

- нарушение зрения или речи
- сильные боли в области живота
- слабость, чувство онемения
- тошнота, головокружение, нервозность
- сильные боли в груди, одышка, кашель
- боли в ногах.

При одновременном приеме противосудорожных препаратов (фенobarбитал, тегретол, дилантин и др.) или антибиотиков (гризеофульвин, рифампицин, ампициллин и тетрациклин) с комбинированными оральными контрацептивами может снижаться их эффективность последних.

Целью фармакотерапии предменструального синдрома является уменьшение прояв-

ний его симптомов. Препараты, используемые для лечения ПМС, представлены в таблице.

Препаратами выбора являются различные комбинированные пероральные контрацептивы, доза и режим применения которых подбираются индивидуально.

Леупролида ацетат являющийся агонистом гонадотропин-рилизинг-фактора, значительно уменьшает выраженность поведенческих и физиологических симптомов ПМС. Однако при тяжелой предменструальной депрессии его эффективность резко снижается.

К сожалению, потенциальная возможность побочных эффектов леупролида ацетата, алпразолама и флуоксетина, несмотря на обеспечение купирования основных проявлений ПМС ограничивает применение этих препаратов у некоторых пациенток.

Для купирования болевых синдромов могут быть использованы НПВС.

Климактерические расстройства характеризуются симптомами, включая приливы.

По количеству приливов определяют тяжесть течения климактерического синдрома:

1. **Легкая форма** - до 10 приливов в сутки, общее состояние и работоспособность не нарушены.
2. **Средней тяжести** - 10-20 приливов в сутки, головная боль, боль в области сердца, ухудшение общего состояния и снижение работоспособности.
3. **Тяжелая форма** - более 20 приливов в сутки, значительная или полная потеря трудоспособности.

Целью фармакотерапии климактерических расстройств является устранение или уменьшение вазомоторных, эмоционально-психических, урогенитальных и других симптомов, возникающих вследствие дефицита половых гормонов, обусловленных постепенным снижением и прекращением стероидогенеза в яичниках. Ведущим звеном этой терапии остается заместительное гормональное лечение. Оно также направлено на сохранение трудоспособности и качества жизни женщины.

Заместительная гормональная терапия эстрогенами проводится при климактерическом синдроме у пациенток с удаленной маткой.

При интактной матке применение только эстрогенов во время менопаузы значительно снижает содержание липопротеинов низкой плотности, сывороточного холестерина и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности, поэтому рекомендуется применение комбинированных препаратов, содержащих эстрогены с гестагенами (**прогинова, циклопрогинова, климен, гиводиан-депо**), лекарственные средства циклического действия.

Таблица 149. **Препараты, применяемые при первичных дисменореях и предменструальном синдроме**

| Показание | Препараты | Доза и режим приема |
|---------------------------|------------------------------------|---|
| Первичная дисменорея | индометацин | 25 мг |
| | толметин | 400 мг |
| | сулиндак | 200 мг каждые 4–6 часов |
| | мефенамовая кислота | 500 мг в начале лечения, затем по 250 мг каждые 6 часов |
| | пироксикам | 30 мг в день |
| | флубрифен | 50 мг |
| | ибупрофен | 400 мг каждые 4 часа |
| | напроксен | 500 мг в начале, затем по 250 мг каждые 6–8 ч |
| | диклофенак калия | 50 мг каждые 4 часа |
| | нимесулид | по 100 мг 2 раза в сутки предпочтительнее до еды но можно в конце или после приема пищи |
| | мини-пили | 1 раз в день перорально |
| | левоноргестрел | по 1 таблетке 1 раз в день перорально |
| | логест | по 1 драже в сутки в течение 21 дня в одно и то же время |
| | дидрогестерон/дюфастон | по 10–20 мг в сутки |
| Предменструальный синдром | новинет | доза и режим дозирования устанавливается индивидуально |
| | дидрогестерон/дюфастон | по 10–20 мг в сутки |
| | регулон | доза и режим дозирования устанавливается индивидуально |
| | прогестерон | 200–400 мг в свечах вагинально с 14 по 28–й дни |
| | бромкриптин | 1,25–2,5 мг перорально на 14–й день цикла |
| | леупролида ацетат | 3,75 мг внутримышечно 30 дней |
| | флуоксетин | ежедневно в дозе 20 мг |
| | алпразолам | 0,25–5,0 мг перорально |
| мефенамовая кислота | 500 мг перорально 1–го по 28–й дни | |

Таблица 150. **Классификация менопаузальных периодов**

| Период | Возраст |
|---------------------------|--|
| Пременопаузальный период | от 45 лет до наступления менопаузы (по определению ЮНЕСКО, молодым считается человек до 42 лет). |
| Перименопаузальный период | Пременопаузальный период и 2 года после менопаузы. Менопаузу определяют как аменорею длительностью 6–12 мес у женщин старше 45 лет; последняя менструация в среднем наступает в возрасте 50 лет. |
| Постменопаузальный период | Начинается после менопаузы и длится до смерти женщины. |

Заместительное гормональное лечение обеспечивает регулярность и стабильность менструального цикла у женщин в перименопаузе, не способствует увеличению массы тела и повышению артериального давления, эффективно снижает частоту и тяжесть климактерического синдрома у женщин в перименопаузе.

Заместительная гормонотерапия предупреждает развитие инфаркта миокарда на 35–50%, инсульта – на 40%, частоту переломов – на 50%.

Противопоказания к заместительной гормональной терапии:

1. Абсолютные:

- острые заболевания печени,
- хронические нарушения функции печени,
- тяжелые заболевания почек,

- острые тромбозы сосудов,
 - нейроофтальмические сосудистые заболевания,
 - миома матки,
 - маточные кровотечения неустановленного генеза,
 - опухоли и кисты яичников,
 - кистозные мастопатии,
 - рецидивирующий полипоз эндометрия,
 - злокачественные новообразования любой локализации,
 - беременность.
- #### 2. Относительные:
- судорожный синдром,
 - артериальная гипертензия,
 - наследственная гиперлипидемия,
 - мигрень.

Заместительная гормонотерапия должна быть прекращена при появлении желтухи и увеличении размеров матки.

Фармакотерапия эндометриоза

Эндометриоз - патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов функционирующей ткани эндометрия (желез и стромы). В первую очередь поражаются органы малого таза: яичники, фаллопиевы трубы, прямокишечно-маточные связки, ректосигмоидный отдел толстой кишки и мочевой пузырь. Эндометриоз обнаруживают и в отдаленных органах, например, в легких или на слизистой оболочке носа.

Эндометриоз в местах, отдаленных от области таза, может быть следствием переноса фрагментов эндометрия по кровеносным и лимфатическим сосудам. Другой причиной возникновения эндометриоза служит возможность трансформации целомического эпителия в железы эндометриального типа под действием неспецифических стимулов.

Распространенный эндометриоз и спайки органов в малом тазу являются механическими факторами, которые влияют на осуществление детородной функции: нарушены овуляция, обратный захват оплодотворенного яйца и функционирование труб.

Известно, что имплантанты эндометриальной ткани реагируют на стероидные гормоны так же, как и нормальный эндометрий. Так, эстрогены стимулируют рост имплантантов, а действующий в циклическом режиме прогестерон вызывает секреторные превращения в ткани эндометрия и спирализацию артериол, которая и формирует возможность реакции отторжения эндометрия в ответ на спад гормонов овуляторного менструального цикла. Эктопический эндометрий реагирует на циклическую секрецию гормонов так же, как нормальный, таким образом, гормональное подавление менструации - основа фармакотерапии эндометриозов.

Целью фармакотерапии эндометриозов являются:

- уменьшение боли,
- устранение активного эндометриоза,
- восстановление детородной функции.

Фармакотерапия эндометриозов предусматривает применение:

- комбинированных противозачаточных пилюль (длительно);
- гестагенов пролонгированного действия (медроксипрогестерона ацетата 100-200 мг в месяц внутримышечно)
- препараты, назначение которых вызывает так называемую псевдоменопаузу (даназол, гестринон)

агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (трипторелин, гозерелин).

Сочетание эстрогенов с гестагенами (комбинированные противозачаточные пилюли) тормозит течение эндометриоза, вызывая превращение эндометриальных имплантантов в децидуальные клетки, окруженные небольшим числом неактивных эндометриальных желез. Эффективность лечения контрацептивными пилюлями называют "псевдобеременностью", поскольку эстрогены в сочетании с прогестинами вызывают аменорею и децидуализацию ткани эндометрия. Обычно применяют по 1 пилюле в день в течение 6-12 мес с последующим увеличением дозы до 2 пилюль или более в день, чтобы предотвратить кровотечение прорыва.

Гестагены пролонгированного действия угнетают гипоталамо-гипофизарную функцию, что приводит к аменорее. На фоне приема пациентку беспокоят прибавка массы тела, депрессия, а также длительная аменорея после лечения.

Даназол - производное 17 α -этинилтестостерона, обладающее антигонадотропным действием. Barbieri и Ryan в 1981 г. подчеркивали многосторонность его действия, считая, что даназол предотвращает выброс фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в середине цикла, но незначительно снижает уровень гонадотропинов у здорового человека; предотвращает компенсаторный подъем содержания ЛГ и ФСГ у кастрированных животных; связывается с рецепторами андрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов; вызывает транслокацию комплекса даназол-андрогенный рецептор в ядро с инициацией синтеза андрогенспецифичной РНК; не связывается с рецепторами эстрогенов; взаимодействует с глобулином, связывающим половые гормоны, и кортикоидсвязывающим глобулином; повышает скорость клиренса прогестерона; ингибирует фермент, расщепляющий холестерин, 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназу, 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназу, 17,20-лиазу, 17 α -гидроксилазу, 11 β -гидроксилазу и 21-гидроксилазу. Ароматазу даназол не ингибирует. Многочисленные эффекты даназола обуславливают гипоэстрогенную гипопрогестероновую среду, которая не способствует росту эндометриальных имплантантов, а возникающая аменорея препятствует диссеминации эндометриальной ткани из матки в брюшную полость. Обычная доза составляет 2 таблетки по 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. Дозу менее 400 мг в сутки большинство авторов считают неэффективной. Даназол назначают для снятия болей, при лечении бесплодия при эндометриозе, а также для профилактики прогрессирования этого заболевания.

Таблица 151. Препараты, применяемые при климактерических расстройствах

| Препараты | Дозы и применение |
|----------------------------------|---|
| Премарин | 0,625 мг в сутки в течение 21–28 дней с последующим 7–ми дневным перерывом (принимают в течение 3х месяцев) |
| Гормоплекс | 1,25 мг в сутки в течение 21–28 дней с последующим 7–ми дневным перерывом (принимают в течение 3х месяцев) |
| Пресомен | 0,6 мг в сутки в течение 21–28 дней с последующим 7–ми дневным перерывом (принимают в течение 3х месяцев) |
| Эстрадиола валерат/ прогинова | 1–2 мг в сутки в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (такая схема в течение 6 месяцев) |
| Овестин | 4–8 мг в сутки 2–3 недели, затем постепенно снижают дозу до 1–2 мг в сутки (принимают длительно) |
| Эстроферм | 1–2 мг в сутки в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (такая схема в течение 6 месяцев) |
| Дивитрен | по 1 табл. в сутки в течение 91 дня в непрерывном режиме |
| Дивина | по 1 табл. в сутки в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (принимают в непрерывном режиме) |
| Климен | по 1 др. в сутки в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (принимают в непрерывном режиме) |
| Климонорм | по 1 др. в сутки в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (принимают в непрерывном режиме 8–10 лет) |
| Фемостон | 1 табл в сутки без перерыва (принимают в непрерывном режиме) |
| Трисеквенс | по 1 табл. в сутки в течение 21 дней, затем 7 дней перерыв (в непрерывном режиме, а в дни перерыва назначается в половинной дозе) |
| Дигидрогестерон/дюфастон | по 10–20 мг в сутки |

Таблица 152. Этиотропная фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза в острой стадии (из Harrison's Principles of Internal Medicine, 14 ed., 1998).

| Препарат | Разовая доза | Путь введения | Режим применения |
|----------------------|--------------|---------------|------------------------------------|
| Схема выбора | | | |
| Цефтриаксон | 250 мг | внутримышечно | в течение 14 недель |
| + Доксициклин | 100 мг | перорально | 2 раза в день в течение 14 недель |
| Альтернативная схема | | | |
| Офлоксацин | 400 мг | перорально | 2 раза в сутки в течение 14 недель |
| + Метронидазол | 500 мг | перорально | 2 раза в сутки в течение 14 недель |
| или | | | |
| Клиндамицин | 450 мг | перорально | 4 раза в сутки в течение 14 дней |

Гестринон – производное 19-нортестостерона. Препарат обладает антигонадотропным действием и назначается по 2,5 мг в 1-й и 4-й день менструации, а затем по 2,5 мг 2 раза в неделю на протяжении 6 мес.

Побочные действия даназола и гестринона связаны как с созданием гипозэстрогенной среды, так и с андрогенными свойствами. Наиболее часто на фоне приема препаратов появляются увеличение массы тела, задержка жидкости, слабость, уменьшение резервов молочных желез, появление угрей, снижение тембра голоса, рост волос на лице, атрофический вагинит, горячие приливы, мышечные спазмы и эмоциональная лабильность.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона вызывают "медикаментозную овариэктомию". Назначение агонистов ГТРГ снижает чувствительность к эндогенному ГТРГ, что приводит к снижению секреции ФСГ и ЛГ и уменьшению

продукции половых стероидов, в том числе уровень эстрогенов снижается до постменопаузального уровня.

Трипторелин – терапию обычно начинают с 1-го по 5-й день менструального цикла: содержимое шприца с 3,75 мг препарата после предварительного смешивания с прилагаемым суспензирующим агентом (7 мл) вводят подкожно в переднюю стенку живота или внутримышечно каждые 28 дней в течение до 6 мес в зависимости от показаний и переносимости. Препарат медленно высвобождается из микрокапсул в кровь, что позволяет поддерживать его постоянную концентрацию в плазме крови, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4 нед. После повторной инъекции поддерживается постоянный уровень препарата, составляющий приблизительно 400 пкг/мл. При оценке эффективности лечения эндометриоза важна динамика субъективной и объек-

тивной симптоматики. Показано, что субъективное улучшение (уменьшение болей в области таза, дисменореи) отмечается у большинства пациенток уже к концу 1-го месяца лечения. У 56% женщин ремиссия сохраняется в течение 7-37 мес после последней инъекции препарата.

Используются также и другие режимы введения препаратов ГТРГ - **гозерелин** внутривенно 1 раз в мес по 3,6 мг, в виде подкожного депо 1 раз в месяц в биодegradирующем полимере гозелерина, препараты для орошения слизистой носа в ежедневном режиме в суточной дозе 900 мкг буселерина или 400-500 мкг нафарелина.

Фармакотерапия эндометрита или сальпингоофорита

Эндометрит - воспаление эндометрия.

Сальпингоофорит - воспаление маточных труб и яичников.

Фармакотерапия эндометрита или сальпингоофорита направлена на:

- эрадикацию инфекции;
- устранение острого и хронического воспалительного процесса;
- устранение дисбиоза;
- устранения дисбаланса иммунной системы.

Антибактериальная терапия показана в острой стадии заболевания и при обострении воспалительного процесса. Выбор антибиотиков в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей затруднен, поскольку микрофлора цервикального канала в большинстве случаев не соответствует вегетирующей в верхних отделах - матке и трубах. Поэтому целесообразно эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра действия. Лечение проводят не менее 5 дней. Если ожидаемые результаты отсутствуют или незначительны, показана отмена или замена антибиотиков.

Наиболее часто используются следующие антибиотики:

- синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, ампиокс);
- тетрациклин и доксициклин;
- макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин);
- фторхинолоны (офлоксацин и др.);
- клиндамицин;
- метронидазол.

В хронической стадии эндометрита или сальпингоофорита, в периоды ремиссии заболевания и при его обострении, не сопровождающемся объективными признаками остроты воспаления, антибактериальные средства назначать не следует.

В связи с тем, что наиболее вероятным возбудителем хронических воспалительных заболеваний внутренних гениталий является *Chlamidia trachomatis*, ряд зарубежных исследователей в таких ситуациях рекомендуют использовать синтетические тетрациклины в течение длительного времени (до 2 - 3 мес).

Антибактериальная терапия должна быть дополнена метронидазолом, когда доказано или предположено, что возбудителями воспалительного процесса являются неспорообразующие анаэробы, поддающиеся действию указанного препарата.

Одним из решающих условий рациональной антибиотикотерапии является создание и длительное сохранение терапевтической концентрации препарата в очаге воспаления. Возможно введение лекарственных препаратов, в частности антибиотиков, непосредственно в очаг воспаления - в толщу эндометрия. Разовая доза антибиотика соответствует суточной.

При выраженном фиброзе стромы эндометрия в состав лекарственной смеси включают 64 УЕ лидазы. Курс лечения составляет 6 - 8 процедур при ежедневном введении препарата во вторую фазу менструального цикла.

При обнаружении трихомонад назначают метронидазол (внутри по 0,25 г 3 раза в день в течение 3 дней), а при наличии герпес-вирусной инфекции - ацикловир (вагинально каждые 4 - 6 ч в течение 14 дней).

Противовоспалительная терапия включает применение НПВС, таких как индометацин - в остром периоде 150 - 200 мг 3 - 4 дня, в последующем 75 - 100 мг до 3 нед; диклофенак 25 - 50 мг 2 - 3 раза в день или по 1 свече на ночь ректально.

Фармакотерапия дисбиоза включает применение препаратов, устраняющих нарушения в микробиоценозе кишечника и влагалища. К таким препаратам относятся **бификол**, **ацилакт**, **лактобактерин**, **бифидумбактерин**. Их применяют в течение 10 - 14 дней.

При наличии клинических проявлений кандидоза применяют **свечи полижинакса** (по 1 свече в день вагинально в течение 12 дней), **натамицина** (по 1 свече в день вагинально в течение 6 дней), **нистатина** (внутри до 6 млн ЕД в сутки в течение 14 - 16 дней) либо **флюконазола** (внутри по 1 - 2 капсулы).

Для устранения дисбаланса иммунной системы показаны иммуномодуляторы (ликопид и др.).

Для улучшения микроциркуляции и снабжения кислородом в органах и тканях, купирования хронической формы ДВС-синдрома в комплекс лечения больных с хроническими воспалительными процессами в матке и придатках

необходимо включать **препараты антикоагулянтного и антиагрегантного действий**. К ним относятся аспирин, никотиновая кислота, дипиридамол, пентоксифиллин, гепарин. Схемы применения следующие: гепарин - 5 000 ЕД через 8 - 12 ч подкожно в течение 3 - 6 дней в остром периоде; аспирин - 0,25 г/сут; дипиридамол - по 25 мг 3 раза в сутки; никотиновая кислота - 0,15 г/сут; пентоксифиллин назначается внутрь в дозе 400 мг 2 раза в сутки.

Длительное бессимптомное течение воспалительных процессов в эндометрии, как правило, сопровождается снижением концентрации прогестерона в крови. В связи с этим целесообразно в комплекс восстановительного лечения включать **гестагенные препараты** (норколут, оргаметрил, примолут-нор с 16-го по

25-й день цикла), проводить циклическую гормональную терапию: микрофоллин с 5-го по 15-й день цикла, норколут с 16-го по 25-й день цикла или использовать для этих целей **эстроген-гестагенный препарат** - циклопрогинова.

В комплекс лечения хронических воспалительных процессов матки и придатков включают циклическую **витаминотерапию**: фолиевая кислота 5 мг/сут в I фазу менструального цикла, аскорбиновая кислота 100 мг/сут - во II фазу; витамин Е 100 мг/сут в течение 3 мес.

При маточных кровотечениях при хронических эндометритах в комплекс мероприятий, помимо гормонального гемостаза, включают раствор аминокaproновой кислоты. Раствор вводят в полость матки ежедневно по 3 - 5 мл или перорально по 50 мг в течение 5 - 7 дней.

**Окружной военный клинический госпиталь
приглашает на работу врачей-анестезиологов.
(Надбавки за выслугу лет)
Тел. (343) 251-86-57**