

## КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД



В последние годы наблюдается расширение использования различных препаратов женских половых стероидных гормонов для целей заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в пери- и постменопаузе. Однако ее эффективность и безопасность зависят от индивидуальных особенностей женщины и правильного выбора препарата. Ассортимент этих препаратов все время расширяется, как расширяется и сфера показаний к их применению.

Большинством эпидемиологических исследований установлено, что более 80% женщин страдают теми или иными расстройствами в климактерическом периоде, однако только 10-15% обращаются за медицинской помощью. Инволюция яичников начинается в относительно раннем возрасте. В результате многие женщины в течение более чем трети своей жизни вынуждены переносить проявления эстрогенной недостаточности, которая часто омрачает жизнь многих женщин. В таблице 1 представлены величины частоты встречаемости климактерических жалоб у женщин.

Таблица 1

### Частота встречаемости климактерических жалоб у женщин в возрасте от 45 до 54 лет [12]

ВИД ЖАЛОБЫ	ЧАСТОТА (%)
Раздражительность	92
Вялость/повышенная утомляемость	88
Депрессия	78
Головные боли	71
Приливы	68
Ухудшение памяти	64
Увеличение веса	61
Бессонница	51
Боли в суставах/спине	48
Учащенное сердцебиение	44
Приступы плаксивости	42
Запоры	37
Расстройство мочеиспускания	20
Снижение либидо	20

Почти у 90% женщин эстрогенная недостаточность, сопровождающая менопаузу, отрицательно влияет на физическое состояние.

К сожалению, трудности не исчерпываются этим. Даже кратковременные расстройства, связанные с эстрогенной недостаточностью, явление весьма неприятное, хронические же ее проявления — проблема в высшей степени серьезная.

Остеопороз — состояние, при котором масса костных тканей уменьшается в степени, создающей угрозу переломов при минимальных травмах. Остеопороз не является неизбежным явлением старения, а преобладает у женщин в пери- и постменопаузальном периоде на фоне эстрогенной недостаточности. Частота переломов у женщин старше 40 лет значительно выше, чем у мужчин, составляя соотношение 4:1.

Сдавленные переломы позвонков отмечаются у трети женщин старше 65 лет.

Каждая третья женщина престарелого возраста страдает предрасположенностью к сложным переломам бедра; 12-20% женщин с переломом бедра умирают в пределах одного года после травмы.

Проблема остеопороза будет еще более тревожной в будущем, если не принять профилактических мер.

Риск коронарной болезни сердца у женщин в пременопаузальном периоде ниже, чем у мужчин. Однако в постменопаузальной фазе он возрастает. У женщин, находящихся в фазе постменопаузы, частота коронарной болезни выше по сравнению с женщинами такого же возраста в пременопаузальном периоде.

Этиология сердечно-сосудистой патологии сложна и недостаточно изучена, однако высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови издавна связывают с развитием атеросклероза. Высокий уровень ЛНП в плазме является наиболее серьезным фактором коронарной болезни сердца. В этой связи интересно отметить, что в возрастных группах до 50 лет уровень ЛНП в сыворотке крови у женщин ниже, чем у мужчин. К моменту менопаузы это соотношение изменяется. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что у лиц с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в плазме крови риск коронарной болезни выше по сравнению с группами, имеющими показатели ЛВП в пределах нормы.

Положительное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему в значительной степени может быть также обусловлено их кальцийантагонистической активностью. А.О.Мюск и соавт. (1996) показали, что 17 $\beta$ -эстрадиол в концентрации 10 (-6) и 10 (-7) М ингибирует вход кальция в мышечные клетки сосудов человека. Эстрон, эстриол, 17 $\alpha$ -эстрорадиол таким действием не обладали, что указывает на специфичность указанного эффекта 17 $\beta$ -эстрадиола. Изменение частоты и выраженности сосудистых расстройств нередко рассматривается как основной критерий эффективности заместительной гормональной терапии. В последние годы продолжают проводиться экспериментальные исследования, направленные на доказательства целесообразности использования эстрогенов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

У овариэктомированных крольчих, находящихся на холестеринной диете (0,5%), введение эстрадиола валерата приводит к значительному снижению толщины интимы артерий и к увеличению толщины эндометрия в 3 раза. Совместное введение с эстрогеном оксипрогестерона капрата не влияло на его антисклеротическое действие, но уменьшало его способность вызывать гиперплазию эндо-

метрия в 3 раза. Сам по себе гестаген не влиял на размер атеросклеротических бляшек в аорте у экспериментальных животных. Эти данные подтверждают целесообразность проведения комбинированной эстроген-гестагенной терапии для профилактики атеросклероза.

В экспериментах А.И. Матюшина и О.Ж. Мамбетовой установлена способность природных эстрогенов и их синтетических аналогов, содержащих нитрогруппу, уменьшать размеры экспериментального инфаркта миокарда у крыс.

В механизмах данного кардиопротективного действия эстрогенов может иметь значение способность эстрогенов ингибировать перекисное окисление липидов биомембран.

Следует отметить, что существуют половые различия в способности эстрадиола вызывать расширение сосудов и увеличивать сердечный выброс: у самок крыс эти эффекты эстрадиола были выражены значительно сильнее, чем у самцов, хотя половых различий в количестве эстрогенных рецепторов в эндотелии или мышцах аорты не выявлено.

Состояние кожи изменяется с наступлением климакса. Коллаген — основной фактор, определяющий массу и упругость кожи, — составляет 97,5% содержания ее волокнистого белка. Потеря коллагена может достигать 25% в первые 5 лет климактерия. Наряду с этим уменьшаются влажность кожи и масса подкожной жировой клетчатки. С учетом этих факторов неудивительны жалобы женщин на сухость и повышенную травмируемость кожи.

Ранее эти изменения рассматривались как обычные проявления старения. В настоящее время возрастает понимание участия половых гормонов, в частности эстрогенов, в качественном состоянии кожи. Отрицательное влияние эстрогенной недостаточности на толщину и увлажнение кожи вносит существенный тревожный психологический момент в процесс старения женщины.

В настоящее время все больший интерес приобретает положительное действие эстрогенов на ЦНС, особенно в аспекте профилактики болезни старческого слабоумия. В этом случае, по-видимому, значительную роль, так же как в случае сердечно-сосудистой системы, играют негеномные эффекты эстрогенов. Подтверждением этому могут служить данные Q. Gu, R.L. Moss, согласно которым 17 $\beta$ -эстрадиол (10 нМ) стереоспецифично потенцирует активацию каиновой кислотой изменения потенциала нейтронов гиппокампа. Данный эффект эстрадиола реализуется при участии G-белка и опосредован цАМФ. Геномные эффекты эстрогенов в ЦНС также имеют место; есть сведения о способности эстрадиола индуцировать синтез рецепторов прогестерона в гипоталамусе крыс. Следует отметить, что именно рецепторы прогестерона, индуцируемые эстрадиолом, опосредуют его влияние на высвобождение гонадотропинов по механизму положительной обратной связи. В продолжение рассмотрения механизмов нейротропных эффектов женских половых стероидов необходимо привести данные исследования М. Wagenvoort и соавт., в котором продемонстрировано у овариэктомированных морских свинок в клетках преоптической области гипоталамуса наличие гестагенных рецепторов, которые необходимы для индукции эстрогенами синтазы оксида азота. Авторы не без основания отводят важную роль оксиду азота в регуляции секреции гонадотропинов и половом поведении. Кроме того, необходимо отметить, что на эффекты эстрогенов в ЦНС влия-

ют серотонинергические средства. G. Fink и соавт. (1999) показали, что 5-HT (2A) серотониновые рецепторы имеют существенное значение в индукции эстрадиолом высвобождения лютенизирующего гормона. Оказалось, что селективный антагонист этих рецепторов кетансерин, но не флуоксетин, блокирует способность эстрадиола увеличивать выработку рилизинг-фактора лютенизирующего гормона у крыс. С нашей точки зрения, эти данные указывают на необходимость более широкого подхода к анализу возможностей регуляции возрастных изменений в ЦНС с помощью стероидных гормонов, так как сами рецепторные механизмы стероидов чувствительны к действию других медиаторных систем и, прежде всего, зависят от функциональной активности серотонинергической системы, тесно связанной с образованием мелатонина — одного из ключевых регуляторов сна, бодрствования, настроения и выработки гонадотропинов.

Заместительная гормональная терапия может облегчить трудности переходного периода у большинства женщин. Для ее проведения используются различные классы эстрогенов. В первую группу входят нативные эстрогены — эстрадиол, эстрон и эстриол. Вторая группа включает конъюгированные эстрогены, преимущественно сульфаты — эстрон, эквивин и 17-бета-дигидроэквилин, которые получают из мочи беременных кобылиц. Для целей ЗГТ могут быть использованы несколько препаратов, содержащих эстрогены, которые обеспечивают профилактику остеопороза (трансдермальный эстрадиол в дозе 50 мкг/день в течение года у постменопаузальных женщин увеличивает костную массу примерно на 2%, а в контроле происходит ее снижение примерно на 1% в год), сердечно-сосудистых заболеваний (ЗГТ снижает риск развития заболеваний коронарных сосудов на 44%), болезни Альцгеймера (эстрогены уменьшают частоту возникновения старческого слабоумия на 50%).

Как известно, наиболее активным эстрогеном является этинилэстрадиол. Его дозы, которые необходимы для купирования климактерических симптомов, равны 5-10 мкг/день, перорально. Однако вследствие узкого диапазона терапевтических доз, большой вероятности развития побочных эффектов и не такого благоприятного влияния на метаболические процессы, как у природных эстрогенов, этот гормон для целей ЗГТ использовать нецелесообразно.

Эстриол и его производные в обычных дозировках не оказывают пролиферативного эффекта на эндометрий, но в достаточной степени не защищают костную ткань от остеопороза, что также сдерживает их использование для системного введения и в основном они применяются местно.

В настоящее время наиболее широко при ЗГТ используются следующие типы эстрогенов:

1. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
  - Эстрадиола валерат.
  - Эстрадиола бензоат.
  - Эстриола сукцинат.
  - Конъюгированные эстрогены.
  - Микронизированные формы эстрадиола.
2. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
  - Эстрадиол.
3. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ
  - Эстрадиола валерат.

#### 4. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

##### Эстриол.

Для перорального введения нельзя использовать кристаллическую форму  $17\beta$ -эстрадиола, так как в этом случае он практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Поэтому при таком пути введения используют эфиры эстрадиола, чаще всего в виде 17-валерата.

Эстрадиола валерат быстро метаболизируется до 17-бета-эстрадиола, поэтому его можно рассматривать как препарат-предшественник естественного эстрогена. Эстрадиол не является метаболитом или конечным продуктом обмена эстрогенов, а представляет собой основной циркулирующий эстроген у женщин в пременопаузальном периоде. Поэтому эстрадиола валерат представляется идеальным эстрогеном для заместительной гормональной пероральной терапии, учитывая, что ее целью является восстановление гормонального равновесия до показателей, существовавших до угасания функции яичников.

Независимо от используемой формы эстрогена, его дозировка должна быть достаточной как для купирования наиболее выраженных климактерических расстройств, так и профилактики хронической патологии. В частности, эффективная профилактика остеопороза предусматривает прием 2 мг эстрадиола валерата в сутки.

Эстрадиола валерат оказывает положительное влияние на липидный обмен, проявляющееся повышением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением уровня липопротеинов низкой плотности.

Наряду с этим препарат не оказывает выраженного действия на синтез белков в печени.

В состав конъюгированных эквин-эстрогенов, получаемых из мочи жеребых кобыл, входит смесь сульфатов натрия, эстрон-сульфат (они составляют около 50%). Большинство других компонентов гормонов или их метаболитов являются специфичными для лошадей — это эквилин-сульфат — 25% и альфа-дигидроэквилин-сульфат — 15%. Оставшиеся 15% составляют неактивные сульфаты эстрогенов. Эквилин обладает высокой активностью; он депонируется в жировой ткани и продолжает действовать даже после прекращения введения препарата.

Эстрогены конской мочи и их синтезированные аналоги оказывают более резкое влияние на синтез субстрата ренина и гормоносвязывающие глобулины по сравнению с эстрадиола валератом.

Не менее значимым фактором является биологический полупериод лекарственного препарата. Эстрогены конской мочи не включаются в метаболизм в печени и других органах, тогда как эстрадиол быстро метаболизируется с полупериодом существования 90 минут. Этим объясняется очень медленное выведение эквилина из организма, о котором свидетельствует сохранение его повышенного уровня в сыворотке крови, отмеченное даже через три месяца после прекращения терапии.

Другие природные эстрогены — эстрон и эстриол — имеют меньшую биологическую активность. В обычной оральной дозе 2–4 мг эстриол не оказывает стимулирующего действия на эндометрий и для профилактики остеопороза, благоприятного действия на липидный метаболизм и сердечно-сосудистую систему назначения одного эстриола в обычно используемой дозе недостаточно.

Таким образом, существующие данные о фармакологических свойствах различных эстрогенов указывают на пред-

почтительность использования для целей ЗГТ в основном препаратов, содержащих эстрадиол. Среди пероральных препаратов для ЗГТ врачи (особенно в Европе) чаще всего назначают средства, содержащие эстрадиола валерат — пролекарство эндогенного  $17\beta$ -эстрадиола. В дозе 1–2 мг эстрадиола валерат для перорального приема как монотерапия или в комбинации с гестагенами показал высокую эффективность в терапии климактерических расстройств (препараты Климодиен, Климен, Климонорм, Цикло-Прогинова, Прогинова).

Для парентерального введения существуют препараты эстрадиола для подкожного введения (классическая форма — депо — препарат Гинодиан-Депо, который вводится 1 раз в месяц).

Наиболее физиологичным путем создания нужной концентрации эстрогенов в крови женщин следует признать трансдермальный путь введения эстрадиола, для чего были разработаны препараты накожных пластырей эстрадиола, среди которых одним из лучших является пластырь Климара, применяемый раз в неделю и обеспечивающий постоянный уровень эстрадиола в крови. Фармакокинетика эстрадиола при его трансдермальном введении отличается от той, которая имеет место после его перорального введения. Это отличие заключается в первую очередь исключением обширного начального метаболизма эстрадиола в печени и значительно меньшим влиянием на печень. При трансдермальном введении эстрадиол меньше превращается в эстрон, который после перорального приема препаратов эстрадиола превосходит по своему уровню последний в плазме крови. Кроме того, после перорального приема эстрогенов они в значительной степени подвергаются печеночно-кишечной рециркуляции. В результате при использовании пластыря Климара имеет место близкое к норме соотношение эстрон/эстрадиол в крови и исчезает эффект первичного прохождения эстрадиола через печень, но сохраняются благоприятное влияние гормона на вазомоторные симптомы и защита костной ткани от остеопороза. Оральный, но не трансдермальный эстрадиол увеличивает уровень секс-стероидсвязывающего глобулина в сыворотке и содержание холестерина в желчи. Трансдермальный эстрадиол, по сравнению с оральным, примерно в 2 раза слабее влияет на обмен липидов в печени.

Для 2/3 всех женщин оптимальными дозами эстрогенов являются 2 мг эстрадиола (перорально) и 50 мкг эстрадиола (трансдермально). Однако в каждом случае в процессе проведения ЗГТ женщинам следует проходить обследование в клинике для коррекции этих доз. У женщин после 65 лет происходит снижение почечного и особенно печеночного клиренса гормонов, что требует особой осторожности в назначениях эстрогенов в высоких дозах. Имеются данные, что для профилактики остеопороза могут быть достаточными более низкие дозы эстрадиола (25 мкг/день).

ЗГТ должна соответствовать возрасту, должна быть постоянной и индивидуальной. При подборе дозы необходимо учитывать как возраст и вес пациентки, так и особенности анамнеза, а также относительный риск и противопоказания к использованию.

Рассматривая возможные механизмы развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, атрофических изменений урогенитальной системы, кожи и ухудшения памяти вследствие снижения выработки эстрогенов, следует отметить, что во всех перечисленных тканях и органах выявлены специфические рецепторы эстрогенов, опос-

редующих активацию гормоном определенных генов, которые в костной ткани стимулируют синтез белков, ответственных за ремоделирование кости, в печени — за синтез липидов с атерогенной активностью, в сосудистой стенке — за расслабление гладких мышц, в центральной нервной системе — за синтез эндорфинов (антистрессовых пептидов), в коже — коллагена, в органах генитальной сферы — за пролиферацию слизистой оболочки. Кроме перечисленных геномных эффектов, эстрогены обладают характерной негеномной активностью, проявляющейся в их антиоксидантных эффектах и способности оказывать действие, свойственное антагонистам кальция, что несомненно также объясняет защиту эстрогенами центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и других органов от избытка радикалов, разрушающих мембранные структуры, и ионов кальция, способствующих спастическим реакциям.

Несмотря на многие положительные свойства эстрогенов, важное значение имеют другие их возможные эффекты, которые в ряде случаев могут быть нежелательными. Поэтому специального рассмотрения требуют показания и противопоказания использования эстрогенов у женщин с климактерическими расстройствами. Гиперлипидемия, гипертензия и диабет в настоящее время рассматриваются как показания для проведения ЗГТ. Существует много данных, свидетельствующих о том, что ЗГТ не связана с развитием таких онкологических заболеваний, как рак прямой кишки, легких, печени, яичников, шейки матки, меланомы и лейкемии. Тем не менее этого нельзя сказать в отношении миометрия и эндометрия. Риск развития гиперпластических изменений в матке при использовании монотерапии эстрогенами может увеличиваться. Однако при комбинации эстрогенов с гестагенами такого увеличения не происходит и рак эндометрия при проведении ЗГТ не является клинической проблемой. Гестагены уменьшают уровень эстрогеновых рецепторов в эндометрии и увеличивают местный метаболизм эстрадиола вследствие индукции 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, которая катализирует превращение эстрадиола в эстрон, а также способствуют трансформации эндометрия из пролиферативной в секреторную фазу. Единственным не совсем ясным вопросом в отношении взаимосвязи между развитием рака и проведением ЗГТ является рак молочной железы. Последние эпидемиологические исследования позволяют считать, что заместительная терапия эстрогенами продолжительностью менее 10 лет не обуславливает риска развития рака молочной железы. Однако этот риск может увеличиваться, если ЗГТ длится больше этого срока. Риск развития рака груди у женщин с возрастом увеличивается на 7%, а при проведении ЗГТ эстрогенами или комбинацией эстрогенов/гестагенов более 10 лет он увеличивается до 9%. Имеется несколько данных исследования проведения ЗГТ эстрогенами у женщин, оперированных по поводу рака молочной железы, согласно которым она не приводит к возникновению рецидивов онкологического заболевания. Поэтому для всех женщин с интактной маткой при проведении ЗГТ эстрогены необходимо сочетать с гестагенами, которые защищают эндометрий от указанного эффекта эстрогенов. Проведение монотерапии эстрогенами в постменопаузальном периоде связывают с повышением риска рака эндометрия. Их применение в комбинации с прогестагеном устраняет подобный риск.

В качестве гестагенов наряду с прогестероном применяются как его производные — 20- $\alpha$ - и 20- $\beta$ -дигидростерон, 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон, так и производные 19-нортестостерона.

Производными гидроксипрогестерона (С21-гестагены) являются хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон и др., а производными 19-нортестостерона — норэтистерона ацетат, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, диенгест и др.

В последние годы появляется все больше фармакологических обоснований использования ЗГТ эстрогенами для профилактики и лечения ишемической болезни сердца у женщин при снижении выработки эндогенных женских половых гормонов. Однако полезность использования тех или иных эстрогенных препаратов для этих целей можно считать научно доказанной только при наличии долговременных эпидемиологических данных, полученных на большом количестве пациенток.

В этой связи важное значение имеет крупномасштабное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), в котором оценивается влияние 5-летней ЗГТ на смертность и возникновение инфаркта миокарда.

Однако следует отметить, что сделанные в этом исследовании выводы относятся только к конъюгированным эстрогенам и только в отношении вторичной профилактики инфаркта миокарда. В настоящее время существуют данные, указывающие на наличие выраженных различий в действии препаратов конъюгированных и натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Не случайно пристальное внимание ученые уделяют влиянию эстрогенов и гестагенов на систему гемостаза. В работе С.Е. Bonduki и соавт. (1998) было приведено сравнение конъюгированных эстрогенов (перорально 0,625 мг/сут, непрерывный режим) и 17-бета-эстрадиола (трансдермально 50 мкг/сут) у женщин в климактерии. Все женщины ежемесячно в течение 14 дней принимали медроксипрогестерона ацетат (перорально 5 мг/сут). Обнаружено, что конъюгированные эстрогены в отличие от эстрадиола вызывают статистически значимое снижение антитромбина-III в плазме через 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала терапии. При этом оба типа эстрогенов не влияли на протромбиновое время, фактор V, фибриноген, количество тромбоцитов и время лизиса эуглобулина. За 12 месяцев среди участниц исследования не возникло ни одного тромбоемболического осложнения. Согласно этим результатам, конъюгированные эстрогены снижают уровень антитромбина-III, в то время как ЗГТ 17-бета-эстрадиолом не влияет на этот показатель. Уровень антитромбина-III имеет ключевое значение в развитии инфаркта миокарда и тромбоемболии. Дефицит антитромбина-III бывает врожденным и приобретенным. Отсутствие способности конъюгированных эстрогенов оказывать протективное действие у женщин с инфарктом миокарда может быть связано именно с их влиянием на содержание антитромбина-III в крови. Поэтому натуральные эстрогены предпочтительнее, чем пероральная терапия конъюгированными эстрогенами при назначении ЗГТ пациенткам с факторами риска развития тромбоза.

В этой связи следует отметить, что исторически сложившееся до последних лет более широкое использование препаратов конъюгированных эстрогенов в США нельзя считать как наилучшее и рекомендуемое во всех случаях. Об

этих очевидных фактах можно было бы и не говорить, если бы не появлялись в литературе высказывания в пользу применения препаратов конъюгированных эстрогенов, основанные только на широком их использовании в США и существовании достаточно большого количества исследований их свойств. Кроме того, никак нельзя согласиться с высказываниями о наилучших свойствах среди гестагенов, входящих в состав различных комбинаций ЗГТ, медроксипрогестерона ацетата в отношении их влияния на обмен липидов. Существующие данные показывают, что в используемых дозах в препарате Климонорм С19-производное левоноргестрел в низкой дозе (150 мкг/сут) не влияет на положительные эффекты эстрадиола на обмен липидов, другой гестаген дидрогестерона ацетат, обладающий антиадрогенными свойствами, даже усиливает положительные сдвиги в липидном спектре крови, индуцируемые эстрогенами (препарат Климен). До последних лет при рассмотрении целесообразности назначения препаратов женских половых стероидных гормонов в основном принимали во внимание уровень эстрогенов и гестагенов в крови, хотя реализация биологической активности стероидов зависит от функциональной активности их рецепторных систем, которая, как оказалось, подвержена индивидуальным особенностям. Во-первых, в процессе жизни могут возникать мутации генов рецепторов, а во-вторых, существует генетически обусловленный полиморфизм эстрогенных рецепторов. Согласно данным А.Е. Weel и соавт. (1999), которые оценивали вариабельность генотипа (PP, Pp и pp) эстрогенных рецепторов у 900 женщин в возрасте от 55 до 80 лет, менопауза при генотипе pp наступает на 1,1 года позже, чем при генотипе PP. При этом у женщин с генотипом PP риск хирургической менопаузы был в 2,4 раза выше, по сравнению с женщинами с генотипом pp. Следовательно, от вариабельности генов эстрогенных рецепторов зависит как время наступления природной, так и хирургической, обусловленной гистерэктомией при фиброидах или меноррагиях, менопаузы. При этом интересно отметить, что полиморфизм генов эстрогенных рецепторов влияет и на развитие ряда соматических заболеваний, сцепленных с полом. В частности, генотип PpXx с комбинацией Pvu II и Xba I дает повышение риска возникновения остеоартрита в 1,86 раза. В будущем исследования должны дать ответ, как характер генотипа определяет склонность женщин к развитию эстрогензависимых заболеваний органов мочеполовой сферы и опорно-двигательного аппарата.

Мы располагаем многочисленными данными об эффективности проведения гормональной заместительной терапии у женщин в отношении купирования субъективных симптомов и действительного улучшения качества жизни в период климактерия. Доказана обоснованность этой терапии для профилактики и лечения болезни Альцгеймера и остеопороза. Несмотря на существование многочисленных данных о кардиопротективных свойствах эстрогенов и их способности снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности применения эстрогенов для вторичной профилактики инфаркта миокарда и о характере действия прогестагенов на сердечно-сосудистую систему. Важным вопросом остается взаимосвязь гормональной терапии с риском развития рака молочных желез (хотя он не велик, имеются работы, свидетельствующие о его существовании при приеме конъюгированных эстрогенов). Поскольку прогестагены модифицируют проли-

феративный эффект эстрогенов в молочной железе, требуются дальнейшие исследования сочетанного применения различных прогестинов с эстрадиолом в плане снижения риска возникновения гормонозависимых опухолевых заболеваний молочных желез.

Выбор препарата из группы комбинированных эстроген-гестагенных средств обусловлен периодом возрастных гормональных изменений у женщины. В пременопаузе рекомендуют назначать препараты с циклическим режимом приема (Климонорм, Климен, Цикло-Прогинова, Фемостон) — семидневный перерыв в их приеме каждый месяц сопровождается менструальноподобным кровотечением. Наиболее оптимальная доза гестагена присутствует в препарате Климонорм, что обеспечивает хороший контроль цикла, достаточную защиту эндометрия от гиперпластического эффекта эстрогенов и в то же время сохранение благоприятного действия эстрогенов на обмен липидов и сердечно-сосудистую систему. Дополнительно входящий в состав Климонорма левоноргестрел усиливает действие эстрадиола, направленное на профилактику и лечение остеопороза.

Показано, что применение Климонорма у женщин от 40 до 74 лет в течение 12 месяцев приводит к повышению плотности губчатой и кортикальной костной ткани на 7 и 12% соответственно (Hempel, Wisser, 1994). Минеральная плотность поясничных позвонков у женщин в возрасте от 43 до 63 лет при применении Климонорма в течение 12 и 24 месяцев увеличивается с 1,0 до 2,0 и 3,8 г/см<sup>2</sup> соответственно. Лечение Климонормом в течение 1 года пременопаузальных женщин с удаленными яичниками сопровождается восстановлением до нормального уровня величин минеральной плотности костной ткани и маркеров костного метаболизма. По этому параметру Климонорм превосходит Фемостон. Дополнительная андрогенная активность левоноргестрела, по-видимому, имеет также весьма существенное значение и для формирования состояния психического комфорта. Если Климонорм устраняет или уменьшает симптомы депрессии, то Фемостон у 5-10% пациенток усиливает симптомы депрессивного настроения, что требует прерывания терапии.

Важным преимуществом левоноргестрела как гестагена является его почти 100% биодоступность, что обеспечивает стабильность его эффектов, выраженность которых практически не зависит от характера питания женщины, наличия у нее желудочно-кишечных заболеваний и активности печеночной системы, метаболизирующей ксенобиотики при их первичном прохождении. Отметим, что биодоступность дидрогестерона составляет лишь 28%, и его эффекты поэтому подвержены заметным различиям, как межиндивидуальным, так и интериндивидуальным.

Кроме того, нужно отметить, что циклический (с семидневным перерывом) прием Климонорма обеспечивает отличный контроль цикла и низкую частоту межменструальных кровотечений. Фемостон, применяемый в непрерывном режиме, в этом отношении слабее контролирует цикл, что может быть связано с более низкой прогестагенной активностью дидрогестерона по сравнению с левоноргестрелом. Если при приеме Климонорма регулярность менструальных кровотечений наблюдается в 92% от всех циклов и число случаев межменструальных кровотечений — 0,6%, то при применении Фемостона эти величины равны 85 и 4,3-9,8% соответственно. Вместе с тем характер и регулярность менструальных кровотечений от-

ражают состояние эндометрия и риск развития его гиперплазии. Поэтому применение Климонорма с точки зрения профилактики возможных гиперпластических изменений в эндометрии предпочтительнее Фемостона.

При этом следует отметить, что Климонорм обладает выраженной активностью в отношении лечения климактерического синдрома. При анализе его действия у 116 женщин в течение 6 месяцев выявлено снижение индекса Куппермана с 28,38 до 5,47 (через 3 месяца он снизился до 11,6) при отсутствии влияния на артериальное давление и массу тела (Czekanowski R. et al., 1995).

В то же время следует отметить, что Климонорм выгодно отличается от препаратов, содержащих в качестве гестагена другие производные 19-нортестостерона (норэтистерон) с более выраженными андрогенными свойствами. Норэтистерона ацетат (1 мг) противодействует положительному влиянию эстрогенов на концентрацию ЛПВП-холестерина и, кроме того, может повышать уровень липопротеинов низкой плотности, увеличивая тем самым риск сердечно-сосудистой патологии.

Климонорм специально разработан с целью повышения эффективности заместительной гормональной терапии и профилактического применения с учетом требований максимальной безопасности препарата. Этот препарат, отличающийся оптимальным соотношением гормонов, не только оказывает положительное влияние на липидный профиль, но и способствует быстрому уменьшению климактерических симптомов. Оказывает не только профилактическое, но и лечебное действие на остеопороз. Климонорм отличается высокой эффективностью при атрофических расстройствах мочеполовой системы и кожных атрофических нарушениях, а также для лечения психосоматических нарушений: раздражительности, депрессии, нарушений сна, забывчивости. Климонорм хорошо переносится: более 93% всех женщин, принимающих Климонорм, отмечают только положительные изменения в своем самочувствии (Czekanowski R. et al., 1995).

Таким образом, комбинация эстрадиола валерата (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг) в Климонорме обеспечивает следующие преимущества этого препарата:

- быстрое и эффективное уменьшение выраженности климактерических симптомов;
- профилактика и лечение постменопаузального остеопороза;
- сохранение положительного влияния эстрогена на атерогенный индекс;
- антиатрофогенные свойства левоноргестрела оказывают положительное действие при изменениях слизистых мочеполовой системы и слабости сфинктеров;
- на фоне приема Климонорма хорошо контролируется цикл и не отмечено явлений гиперплазии эндометрия.

Климонорм следует считать препаратом выбора для целей ЗГТ в период пре- и перименопаузы у большинства женщин с остеопорозом, психосоматическими нарушениями, атрофическими изменениями слизистых мочеполовой системы, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, с высоким риском развития рака толстой кишки, болезни Альцгеймера.

Женщинам, нуждающимся в дополнительной защите от гиперпластических процессов в эндометрии, лучше назначать препарат Цикло-Прогинова, в котором активность гестагенного компонента в 2 раза выше по сравнению с Климонормом. В состав Климена входит ципротерона аце-

тат, который, наряду с гестагенной, обладает антиандрогенной активностью. Поэтому этот препарат рекомендован женщинам, нуждающимся в гормональной заместительной терапии, с симптомами андрогенизации (себорея, акне, гирсутизм, андрогенетическая алопеция).

В период постменопаузы следует применять препараты, предназначенные для непрерывного приема. Из них дополнительными преимуществами, связанными с хорошей переносимостью, обладает Климодиен, поскольку входящему в его состав диеногесту присущи умеренная антиандрогенная активность и оптимальная фармакокинетика.

Климодиен содержит 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста в одной таблетке. Первый компонент хорошо известен и описан, второй является новым и его следует описать подробнее.

Диеногест объединил в одной молекуле, обладающей почти 100% биодоступностью, свойства современных 19-норпрогестагенов и производных прогестерона. Диеногест — 17 $\alpha$ -цианометил-17 $\beta$ -гидрокси-эстра-4,9(10)-диен-3-один (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>) — отличается от других производных норэтистерона тем, что содержит 17-цианметилловую группу (-CH<sub>2</sub>СN) вместо 17 (альфа)-этиниловой группы. В результате этого изменились размер молекулы, ее гидрофобные свойства и полярность, что, в свою очередь, повлияло на абсорбцию, распределение и метаболизм соединения и придало диеногесту, как гибриднему гестагену, уникальный спектр эффектов.

Прогестагенная активность диеногеста особенно высока благодаря наличию двойной связи в позиции 9.

Поскольку диеногест не обладает сродством к глобулинам плазмы, примерно 90% от его общего количества связано с альбумином, и он в достаточной высокой концентрации находится в свободном состоянии.

Метаболизм диеногеста осуществляется с помощью нескольких путей — в основном путем гидроксилирования, а также путем гидрогенизации, конъюгирования и ароматизации в полностью неактивные метаболиты. В отличие от других производных норэтистерона, которые содержат этиниловую группу, диеногест не подавляет активности ферментов, содержащих цитохром P-450. Благодаря этому диеногест не влияет на метаболическую активность печени, что является его несомненным преимуществом.

Период полувыведения диеногеста в терминальную фазу является достаточно коротким по сравнению с другими прогестагенами, сходен с таковым норэтистерона ацетата и колеблется между 6,5 и 12,0 часами. Это делает удобным его ежедневное применение в однократной дозе. При этом в отличие от других прогестагенов кумуляция диеногеста при ежедневном пероральном приеме незначительна. По сравнению с другими прогестагенами при пероральном приеме диеногест имеет высокое значение отношения выделения почки/кал (6,7:1). Около 87% введенной дозы диеногеста элиминируется через 5 дней (в основном с мочой в первые 24 часа).

В результате того, что в моче обнаруживаются, в основном, метаболиты, а неизменный диеногест выявляется в незначительном количестве, в плазме крови остается достаточно высокое количество неизмененного вещества до момента элиминации.

Отсутствие у диеногеста андрогенных свойств делает его препаратом выбора для использования в комбинации с эст-

рогенами в непрерывном режиме заместительной гормональной терапии.

В исследованиях на молекулярных моделях было показано, что в отличие от других 19-норпрогестинов диеногест не только не обладал андрогенной активностью, но стал первым 19-норпрогестагеном, которому присуща определенная антиандрогенная активность. В отличие от большинства производных нортестостерона (например, левоноргестрела и норэтинодрона) диеногест не конкурирует с тестостероном за связывание с глобулином, связывающим половые стероиды, и поэтому не повышает свободные фракции эндогенного тестостерона.

Поскольку эстрогенный компонент заместительной гормональной терапии стимулирует синтез данного глобулина в печени, прогестаген с частично андрогенной активностью может противодействовать этому эффекту. В противоположность большинству производных нортестостерона, которые снижают содержание глобулина в плазме, диеногест не влияет на вызванное эстрогенами повышение его уровня. Следовательно, применение Климодиена приводит к снижению уровня свободного тестостерона в сыворотке.

Было показано, что диеногест также способен изменять биосинтез эндогенных стероидов. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что он снижает синтез яичниковых стероидов, подавляя активность 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы. Более того, было обнаружено, что по-

добно прогестерону диеногест на местном уровне снижает превращение тестостерона в более активную форму — дигидротестостерон — благодаря ингибированию 5 $\alpha$ -редуктазы по конкурентному механизму в коже. Диеногест хорошо переносится и характеризуется низкой частотой побочных эффектов. В отличие от эстроген-зависимого увеличения уровня ренина в течение контрольного цикла, на фоне диеногеста повышения ренина не отмечалось. Кроме того, диеногест вызывает меньшую агрегацию тромбоцитов, чем медроксипрогестерона ацетат, а также оказывает антипролиферативное действие на раковые клетки молочной железы.

Таким образом, диеногест является сильным оральным прогестагеном, который идеально подходит для комбинированного применения с эстрадиола валератом в составе препарата Климодиен для заместительной гормональной терапии. Его химическая структура обуславливает сочетание положительных свойств 19-норпрогестинов с таковыми С21-прогестагенов (табл. 2).

Климодиен эффективно купирует проявления и симптомы климактерия, связанные со снижением уровня гормонов после наступления менопаузы. Индекс Куппермана при приеме Климодиена в течение 48 недель уменьшался с 17,9 до 3,8, улучшал вербальную и визуальную память, устранял бессонницу и нарушения дыхания во сне. По сравнению с монотерапией эстрадиола валератом комбинация эстрадиола валерата с диеногестом оказывала более

Таблица 2

### Фармакокинетические и фармакодинамические свойства диеногеста

СВОЙСТВА ИЛИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	19-НОРПРО- ГЕСТАГЕНЫ	С21-ПРО- ГЕСТАГЕНЫ	ДИЕНОГЕСТ
Высокая биодоступность при приеме <i>per os</i>	+	+	
Короткий период полужизни в плазме	+	+	
Сильное прогестагенное действие на эндометрий	+	+	
Отсутствие токсических и генотоксических эффектов	+	+	
Низкая антигонадотропная активность		+	+
Антиандрогенная активность		+	+
Антипролиферативные эффекты		+	+
Относительно низкое прохождение через кожу		+	+
За исключением рецепторов к прогестерону, не связывается ни с какими другими стероидными рецепторами			+
Не связывается со специфическими стероид-связывающими транспортными белками			+
Отсутствие неблагоприятных эффектов на печень			+
Значительная часть стероида в свободном состоянии в плазме			+
В комбинации с эстрадиола валератом слабая кумуляция при ежедневном приеме			+

выраженное положительное влияние на атрофические изменения мочевого тракта, проявляющиеся сухостью влагалища, дизурией, частыми позывами к мочеиспусканию и др.

Прием Климодиена сопровождался благоприятными изменениями в обмене липидов, которые, во-первых, полезны для предотвращения атеросклероза, а, во-вторых, способствуют перераспределению жира по женскому типу, делая фигуру более женственной.

Специфические маркеры костного метаболизма (щелочная фосфатаза, пиридинолин, дезоксипиридинолин) при приеме Климодиена изменялись характерным образом, свидетельствующим об ингибировании активности остеокластов и выраженном подавлении резорбции костей, что указывает на снижение риска остеопороза.

Описание фармакологических свойств Климодиена будет неполным, если не отметить его способность увеличивать у постменопаузальных женщин содержание эндогенных медиаторов, опосредующих вазодилатацию, — цГМФ, серотонина, простаглицлина, релаксина, что позволяет отнести данный препарат к средствам с вазорелаксирующей активностью, способным улучшать кровообращение.

Использование Климодиена приводит к атрофическим изменениям эндометрия у 90,8% женщин, поэтому предупреждает развитие гиперплазии эндометрия. Кровянистые выделения, которые относительно часто отмечаются в первые месяцы терапии, снижаются с увеличением продолжительности лечения. Частота неблагоприятных и побочных эффектов является сходной при лечении женщин в постменопаузе другими сходными препаратами. При этом не было выявлено неблагоприятного воздействия на химические лабораторные параметры, что особенно важно, на гемостаз и углеводный обмен.

Таким образом, можно сделать вывод, что для женщин в период постменопаузы препаратом выбора для непрерывного комбинированного режима заместительной гормональной терапии является Климодиен, который, отвечая всем необходимым стандартам эффективности и переносимости, способствует сохранению женственности после наступления менопаузы.

#### **Климодиен:**

- обеспечивает быстрое и эффективное купирование климактерических симптомов;
- обеспечивает надежную «защиту» эндометрия и лучше контролирует прорывные кровотечения, по сравнению с Клиогестом, не снижая благоприятных эффектов эстрогенов;
- содержит диеногест-прогестагенный компонент, который не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды, в результате чего эндогенные стероиды тестостерон и кортизол не вытесняются из участков их связывания с транспортными белками;
- снижает уровень тестостерона у женщин;
- содержит диеногест, обладающий частичным антиандрогенным эффектом;
- согласно изучению показателей костного метаболизма проявляет ингибирующее действие эстрадиола на костную резорбцию. Диеногест не противодействует этому влиянию эстрадиола;
- согласно результатам исследования эндотелиальных маркеров в период лечения имеет место сосудорасширяющее действие эстрадиола и оксида азота на сосудистую сеть;

- не обладает неблагоприятным воздействием на липидный профиль;
- не изменяет значений артериального давления, факторов коагуляции или массы тела;
- улучшает настроение, когнитивную функцию, устраняет бессонницу и нормализует сон у пациенток с его нарушениями, если они связаны с климактерием.

Климодиен является высокоэффективным, хорошо переносимым и удобным в применении комбинированным препаратом для заместительной гормональной терапии, который рассчитан на длительное использование. Он купирует все проявления климактерического синдрома и вызывает аменорею спустя 6 месяцев от начала приема.

Климодиен показан для непрерывного комбинированного режима терапии климактерических расстройств у женщин в постменопаузе.

К дополнительным преимуществам Климодиена относятся антиандрогенные свойства входящего в его состав прогестагена — диеногеста.

#### **Заключение**

При выборе препарата для ЗГТ у женщин необходимо учитывать как возраст и вес пациенток, так и особенности анамнеза, а также относительный риск и противопоказания к использованию.

Оральные препараты для ЗГТ лучше принимать женщинам с атрофическими изменениями кожи, гиперхолестеринемией, возможно применение курящими женщинами и женщинами с высоким риском развития рака толстой кишки.

Трансдермальные эстрогены предпочтительнее использовать у женщин с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, диабетом, гипертриглицеридемией и возможно у женщин после холецистэктомии.

Монотерапия эстрогенами показана женщинам с удаленной маткой и возможно женщинам в старческом возрасте, страдающим заболеванием сосудов сердца или болезнью Альцгеймера.

Комбинированная эстроген-гестагенная терапия показана женщинам с неудаленной маткой, а также женщинам с удаленной маткой при наличии гипертриглицеридемии или эндометриоза в анамнезе.

Выбор режима ЗГТ зависит от выраженности климактерического синдрома и его периода.

В перименопаузе предпочтительно использовать двухфазные комбинированные препараты в циклическом режиме (Климонорм).

В постменопаузе целесообразно постоянно использовать комбинацию эстрогена с гестагеном; так как в этом возрасте у женщин, как правило, увеличена резистентность к инсулину и наблюдается гиперхолестеринемия, им лучше использовать Климодиен — единственный препарат для непрерывного приема, содержащий в своем составе гестаген с антиандрогенной активностью.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно большой выбор препаратов для ЗГТ, весьма хорошо изучены особенности ее проведения в зависимости от возраста женщины и выраженности тех или иных климактерических симптомов, что позволяет надеяться на более широкое использование заместительной гормонотерапии, способной улучшить качество и увеличить продолжительность жизни у каждой женщины с учетом ее индивидуальных особенностей.



# КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА



## КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ СРЕДСТВА: ПРОГРЕСС ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П.

Кафедра фармацевтической химии ММА  
им. И.М. Сеченова

В последние годы меняется отношение населения Российской Федерации к применению средств контрацепции, в особенности к оральным гормональным контрацептивам, внедрение которых в медицинскую практику произошло 40 лет тому назад. Впечатляющие успехи в синтезе новых женских половых стероидных гормонов, а также всесторонние клинические и доклинические исследования их контрацептивной надежности и безопасности позволили создать низкодозированные препараты, обеспечивающие наиболее удобный метод контрацепции для большинства женщин. По подсчетам специалистов, в мире противозачаточные таблетки принимают около 20% всех женщин детородного возраста, при этом если полностью отказаться от оральных контрацептивов и пользоваться только презервативами, то возникнет 690 000 незапланированных беременностей.

Полагают, что примерно 50% всех беременностей сопровождается или абортми, или нежелательными родами. Самое главное преимущество контрацепции — это улучшение здоровья женщин. Вместе с тем контрацепция помогает решать и важнейшую социальную проблему, связанную с рождением нежеланных детей.

Создание новых более безопасных контрацептивных средств и обеспечение ими населения привело к снижению за последнее десятилетие числа абортми в России с 3 млн 596 тыс. в 1991 г. до 961 тыс. — в 2000 г. Кроме того, применение гормональных контрацептивов сопровождается рядом положительных непротивопоказательных эффектов, выражающихся в снижении риска развития рака яичников и эндометрия, доброкачественных опухолей молочных желез, воспалительных заболеваний тазовых органов, возникновение внематочной беременности, железодефицитных анемий, дуоденальных язв и ревматоидного артрита, а также вероятности развития предменструальных симптомов, дисменореи, эндометриоза и др.

При выборе методов контрацепции учитывают их эффективность, переносимость, безопасность и стоимость. Поэтому важно иметь достоверную и научно доказанную информацию о каждом методе контрацепции. Все контрацептивные средства можно разделить на следующие группы.

1. Комбинированные оральные контрацептивы.
2. Контрацептивы, содержащие только гестаген.
3. Спермицидные контрацептивы.
4. Контрацептивные спирали.
5. Барьерные средства контрацепции.

**Гормональная контрацепция** — это наиболее эффективный метод осуществления контроля фертильности (табл. 1).

### Комбинированные оральные контрацептивы

Оральные контрацептивы, содержащие эстроген и гестаген (син. прогестаген, прогестин), представляют собой наиболее эффективные препараты для общего использования. К числу их основных преимуществ относятся:

- надежность;
- защита от абортми;
- защита от внематочной беременности;
- уменьшение смертности, связанной с беременностью.

К дополнительным преимуществам оральной контрацепции относятся:

- уменьшение интенсивности предменструального синдрома — 25%;

Таблица 1

### Надежность основных методов контрацепции

НАДЕЖНОСТЬ	МЕТОД	ИНДЕКС ПЕРЛА
Очень высокая	Комбинированные оральные контрацептивы Инъекционные гормоны Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система Стерилизация	0,03-1,0 * 0,03-0,9 0,1 0,1
Высокая	Мини-пили Внутриматочные спирали	0,4-4,3 0,3-5,0
Средняя	Мужской презерватив Диафрагма Диафрагма + спермициды Температурный метод Спермициды	7-14 6-29 2-25 3 5-12
Низкая	Прерванный половой акт Метод Кнауса-Огино	18 14-40
Отсутствие	Нет контрацепции	>80

\* Количество беременностей у 100 женщин/лет, применяющих определенный метод контрацепции. Индекс Перла, равный 0,2, означает, что за год у 1000 женщин возникнут 2 беременности или у 500 женщин за 10 лет — 10 беременностей.

- уменьшение воспалительных заболеваний органов малого таза — 50%;
- уменьшение анемии, вызванной недостатком железа, — 25%;
- снижение частоты возникновения доброкачественных опухолей молочной железы — 50%;
- снижение частоты возникновения доброкачественных опухолей яичника — 80%;
- снижение частоты возникновения рака эндометрия и яичников — 50%;
- улучшение состояния кожи (в частности, при андрогенизации);
- уменьшение потери костной массы с возрастом (профилактика остеопороза) и частоты переломов бедра (25%).

Несмотря на то что история клинического применения оральных контрацептивов насчитывает всего 40 лет, в этой группе препаратов как ни в какой другой наблюдается значительный прогресс, что требует постоянного внимания к новым разработкам. За этот период содержание гормональных веществ в оральных контрацептивах удалось снизить более чем в 10 раз, не уменьшая при этом их контрацептивную надежность. Если практически все комбинированные оральные контрацептивы в составе эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол (в редких случаях его предшественник местранол) и отличаются только по его дозе, то их гестагенный компонент по своей структуре различен. При классификации этих препаратов, исходя из структуры гестагена, в 80-х годах было предложено разделять комбинированные оральные контрацептивы на препараты 1-го (норэтинодрел, норгестостерон, этинодиол, линестрел), 2-го (левоноргестрел) и 3-го (дезогестрел, гестоден, норгестимат) поколения. Однако эта классификация не включает некоторые другие стероиды с гестагенной активностью, применяющиеся с контрацептивной целью. Более того, в последнее десятилетие появились новые оригинальные гестагены — диеногест, дроспиренон — с принципиально новыми свойствами.

Поэтому лучше всего разделять гестагены по химической структуре, которая определяет характер их фармакодинамики и фармакокинетики. Спектр фармакологической активности любого гестагена определяется не только величиной собственно гестагенного эффекта, но и дополнительными влияниями вследствие наличия или отсутствия частичной андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активности (табл. 2).

О наличии или отсутствии перечисленных в табл. 2 дополнительных эффектов гестагенов в сравнении с прогестероном судят по их способности ингибировать или активировать внутриклеточные рецепторы андрогенов, глюкокортикоидов или минералокортикоидов. Из указанных эффектов наиболее важное практическое значение имеют антиандрогенный и антиминералокортикоидный. Первый из них весьма важен для женщин с андрогенизацией и одновременно нуждающихся в контрацепции. В настоящее время в России разрешен к медицинскому применению только один гестаген с прямым антиандрогенным эффектом — ципротерона ацетат (этот гестаген по конкурентному механизму вытесняет андрогены из участков их связывания с внутриклеточными рецепторами, опосредующими развитие андрогенных эффектов), который в составе комбинированного контрацептивного средства Диане-35 позволяет устранить или заметно уменьшить выраженность таких признаков гиперандрогении, как акне, себорея, алоpecia и гирсутизм. Кроме того, Диане-35 позволяет решать не только косметические проблемы, но и оказывает профилактическое и лечебное действие при синдроме поликистозных яичников, патогенез которого также связан с гиперандрогемией.

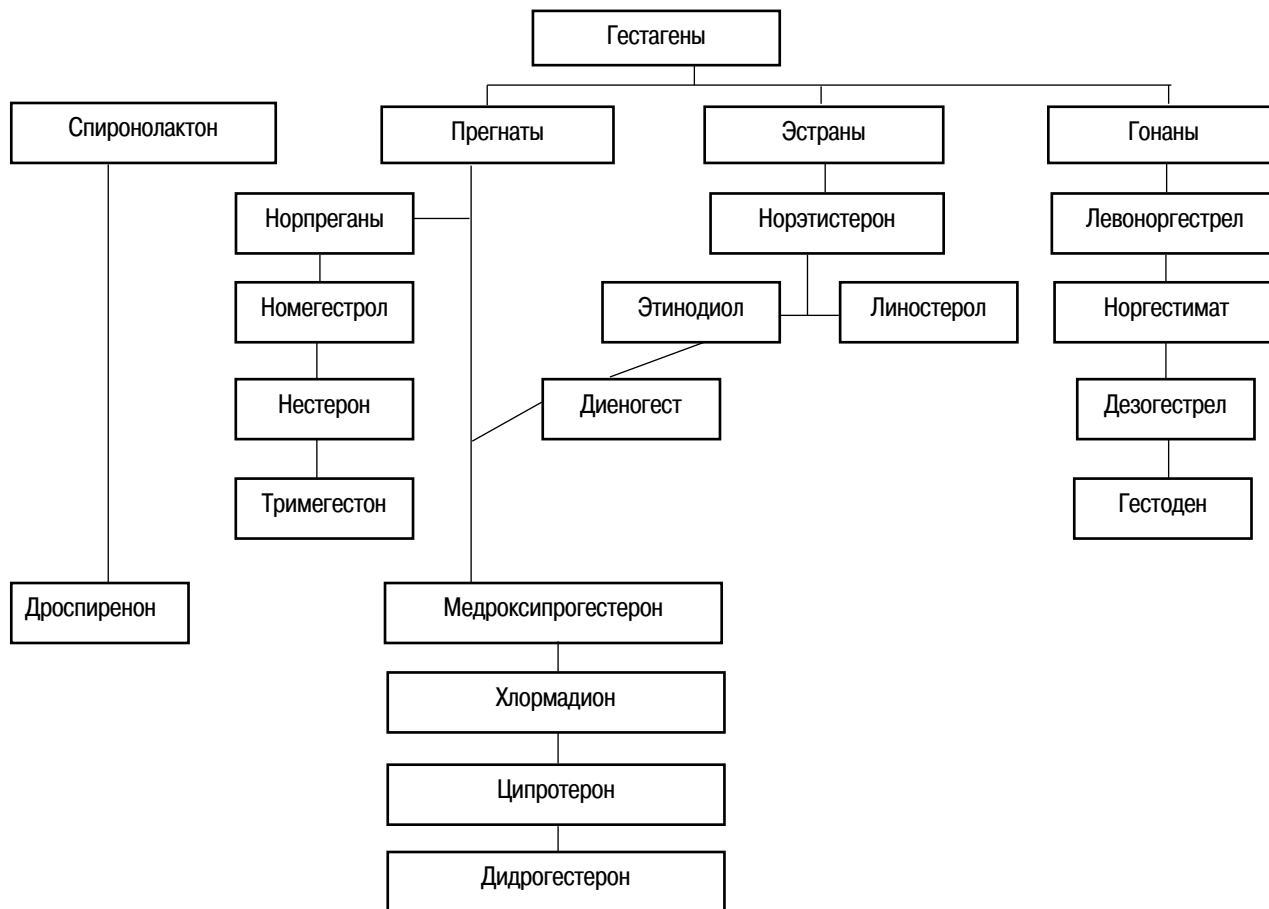
Не менее важное физиологическое значение имеет антиминералокортикоидная активность у некоторых гестагенов (в этом отношении уникален новый гестаген дроспиренон), механизм которой состоит в блокировании связывания андрогенного стероидного гормона альдостерона с минерало-

Таблица 2

### Фармакологические свойства прогестерона и некоторых синтетических гестагенов

ГЕСТАГЕН (НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА, ЕГО СОДЕРЖАЩЕГО)	ГЕСТАГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ	АНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ	АНТИАНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ	АНТИМИНЕРАЛО- КОРТИКОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ	ГЛЮКОКОР- ТИКОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ
Прогестерон	+	-	(+)	+	-
Дроспиренон (Ярина)	+	-	+	+	-
Ципротерона ацетат (Диане-35)	+	-	+	-	(+)
Дезогестрел (Марвилон, Мерсилон)	+	(+)	-	-	-
Диеногест (Жанин)	+	-	+	-	-
Гестоден (Логест, Фемоден)	+	(+)	-	(+)	-
Левоноргестрел (Микрогинон, Минизистон, Триквилар, Тризистон, Микролют, Мирена)	+	(+)	-	-	-
Норгестимат (Силест)	+	(+)	-	-	-

+ — наличие эффекта; (+) — незначительный эффект в терапевтических дозах; - — отсутствие эффекта.



кортикоидными рецепторами. Эти рецепторы принимают участие в синтезе белков клеток почек, осуществляющих транспорт ионов натрия (следовательно и воды) из первичной мочи обратно в кровеносное русло. В результате нормализации функциональной активности этих рецепторов уменьшается задержка жидкости в организме, что очень важно при приеме комбинированных оральных контрацептивов, так как эстрогенный компонент, наоборот, способствует удержанию воды в организме. Удачное сбалансированное действие этинилэстрадиола и дроспиренона в составе препарата Ярина на водный обмен способствует стабилизации массы тела или даже ее снижению, а также уменьшает частоту возникновения напряжения молочных желез, отеков и выраженность предменструального синдрома. Кроме того, антиминералокортикоидное действие дроспиренона проявляется дополнительно в ингибировании ренин-ангиотензиновой системы, что особенно благоприятно для женщин, склонных к гипертонии. Если учесть, что дроспиренону присуща также и определенная антиандрогенная активность, то следует считать, что Ярина в наибольшей степени соответствует физиологии женского организма и способствует сохранению отличного самочувствия и уверенности в себе.

Среди современных гестагенов, разрешенных к применению в России, наиболее сильным и избирательным по своему специфическому фармакологическому действию является гестоден; его создание позволило снизить дозу гестагенного компонента до самой низкой величины и разра-

ботать такие комбинированные оральные контрацептивы, как Логест и Фемоден.

Наличие у гестодена некоторого антиминералокортикоидного действия, по-видимому, может объяснить меньшую частоту возникновения таких побочных эффектов, как напряжение молочных желез, головные боли, по сравнению с дезогестрелсодержащими контрацептивами.

Однако самое уникальное свойство гестодена заключается в его 100% биодоступности, так как в отличие от дезогестрела и норгестимата нет необходимости в его превращении в активные метаболиты. Благодаря этим особенностям фармакологических свойств гестодена обеспечивается более предсказуемая его концентрация в крови и, тем самым, снижается возможный риск передозировки или, наоборот, недостаточной дозировки препарата, особенно у женщин с низкой или высокой скоростью метаболизма. Высокая биодоступность гестодена очень важна также потому, что только стабильный уровень препарата в крови может обеспечить хороший контроль менструального цикла. Проведенные клинические исследования действительно показали, что препараты, содержащие гестоден в сочетании с этинилэстрадиолом, по сравнению с дезогестрел- и норгестиматсодержащими препаратами, лучше обеспечивают контроль менструального цикла и вызывают меньше побочных эффектов, таких как головная боль, меноррагия, тошнота, рвота, напряжение в молочных железах и др. Эти свойства гестоденсодержащих препаратов имеют важное клиническое

значение, так как прекращение приема оральных контрацептивов обычно происходит вследствие возникновения нерегулярных маточных кровотечений, повышения массы тела или мастодинии.

По содержанию эстрогенного компонента до начала 90-х годов было принято комбинированные оральные контрацептивы разделять на высокодозированные (доза этинилэстрадиола  $\geq 50$  мкг) и низкодозированные ( $\leq 35$  мкг). Однако при снижении дозы этинилэстрадиола до 20 мкг комбинированные контрацептивные препараты с таким содержанием эстрогенного компонента стали называть сверхнизкодозированными или микродозированными. Добавление в состав орального контрацептива эстрогенного компонента приводит к усилению контрацептивного эффекта вследствие усиления способности гестагенов ингибировать выработку гонадотропинов и к лучшему контролю цикла. В то же время эстрогены изменяют синтез белков свертывающей системы и влияют на водный баланс в организме, вызывая задержку жидкости. Поэтому стремление снизить дозу эстрогенного компонента в комбинированных контрацептивах обусловлено желанием создать наиболее безопасный и хорошо переносимый препарат, сохранив при этом его контрацептивную надежность.

Основной механизм контрацептивного действия комбинированных оральных контрацептивов заключается в ингибировании овуляции (в реализации этого действия эффекты эстрогенного и гестагенного компонента суммируются), что приводит к предотвращению созревания фолликула и подавлению положительной обратной связи между эстрогенами и секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ). В результате происходит ингибирование выработки передней долей гипофиза гонадотропных гормонов ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В нормальном менструальном цикле уровень ФСГ и ЛГ в период с 12-го по 14-й день быстро возрастает, приводя к овуляции. Гестагенный компонент контрацептивов, кроме того, обладает периферическими контрацептивными эффектами, выражающимися в увеличении вязкости цервикальной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов внутрь матки, и в уменьшении способности эндометрия к имплантации. Следует отметить, что контрацептивный эффект может быть достигнут как эстрогенным, так и гестагенным компонентом в отдельности, но только в комбинации гестагена с эстрогеном удается добиться хорошего контроля менструального цикла. При этом гестаген предохраняет от избыточной пролиферации эндометрия, обусловленной эстрогенами.

Важно подчеркнуть, что снижение дозы этинилэстрадиола до 20 мкг в комбинации с гестоденом не уменьшает надежности контрацептивного эффекта комбинированного гормонального средства, но позволяет понизить риск развития эстрогензависимых побочных эффектов — отеков, изменений реологических свойств крови, напряжения молочных желез и др. Этот клинический факт, однако, нельзя переносить на оральные контрацептивы, содержащие другие гестагены.

Для соблюдения женщиной режима приема орального контрацептивного средства и снижения числа отказов от дальнейшего его использования очень важной является способность препарата обеспечить хороший контроль менструального цикла, в особенности низкую частоту межменструальных кровянистых выделений. Результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали хороший контроль менструального цикла при назначении препарата, со-

державшего 20 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 75 мкг гестодена. На более высокую способность гестодена по сравнению с дезогестрелом обеспечивать контроль цикла указывают данные о статистически достоверном низком уровне прогестерона и эстрадиола в крови женщин, принимавших отмеченные препараты с указанными гестагенами.

Безопасность и высокая эффективность гестоденсодержащих препаратов были доказаны в многочисленных доклинических и клинических испытаниях. Ежедневная пероральная доза гестодена, необходимая для подавления овуляции (основного механизма, обуславливающего контрацептивный эффект), является наименьшей — 0,03 мг/день, по сравнению с другими производными 19-нортестостерона, используемыми в современных гормональных контрацептивах: дезогестрелом (0,06 мг/день), норгестиматом (0,2 мг/день), левоноргестрелом (0,05 мг/день) и норэтистерона ацетатом (0,5 мг/день). При этом следует подчеркнуть, что именно эти данные, полученные в целом организме, а не в экспериментах *in vitro*, отражают истинную активность перечисленных гестагенов. Результаты экспериментов, проводимых *in vitro*, причем на тканях экспериментальных животных, а не человека, имеют определенное значение лишь для понимания отдельных аспектов механизма действия гестагенов, но их нельзя использовать как обоснование преимущественного выбора того или иного контрацептивного средства, и не только с точки зрения контрацептивной эффективности и их переносимости, но и наличия у них дополнительных лечебных эффектов (терапия андрогензависимых заболеваний, предохранение от злокачественных и воспалительных заболеваний эндометрия и др.). Последние исследования механизмов противоопухолевого действия гормональных контрацептивов показали, что в его основе лежит способность гестагенного компонента (в частности, левоноргестрела) вызывать апоптоз в эпителиальных клетках яичников, и чем выше гестагенная активность препарата и доза гестагена, тем выше его способность предохранять от развития рака яичников (Habeck M., 2001). Следовательно, открываются новые возможности в научно обоснованном применении гормональных контрацептивов для борьбы с одним из самых опасных заболеваний у женщин (ежегодно в мире от рака яичников погибает около 100 000 женщин).

В 1995 году в клиническую практику была внедрена новая эстроген/гестагенная комбинация, содержащая в качестве гестагенного компонента диеногест, относящийся к группе эстранов (13-метил-гонанов). Особым преимуществом этого гестагена является его антиандрогенная активность, поскольку другим гонанам присуща противоположная андрогенная активность. В отличие от них, диеногест не ингибирует активность цитохрома P-450 в микросомах печени крыс и не связывается со специфическими транспортными белками крови — глобулинами, переносящими половые стероиды и глюкокортикоиды. Следовательно, диеногест, объединяя в себе наиболее благоприятные свойства прегнанов (наличие антиандрогенной активности) и 19-норстероидов (высокая гестагенная активность), отличается оптимальными фармакокинетическими параметрами (время полувыведения — 9 час) и отличной переносимостью. В настоящее время в России разрешены для медицинского применения два гормональных препарата, содержащих диеногест, — комбинированный контрацептив Жанин и средство для гормонозаместительной терапии Климодиен. Жанин — это современный низкодозированный пероральный контрацептив со взаимно уравновешенным соотношением

эстрогена и гестагена. Доза 30 мкг этинилэстрадиола гарантирует очень хорошую стабильность цикла. Жанин отличается высокой контрацептивной надежностью и переносимостью благодаря метаболической нейтральности диеногеста. Применение Жанина не приводит к статистически значимым изменениям массы тела. Отсутствие андрогенных эффектов в сочетании с антиандрогенными свойствами диеногеста оказывает влияние на кожу и волосы.

Производные прегнана (прогестерона) обладают гестагенным действием и, как правило, не оказывают ни значимого эстрогенного, ни андрогенного влияния на организм. Однако некоторые другие свойства этой группы гестагенов оказались очень важными для их клинического использования. В частности наличие у ципротерона ацетата выраженной антиандрогенной активности, обусловленной прямой блокадой андрогенных рецепторов и ингибированием превращения тестостерона в более активный андроген 5- $\beta$ -дигидротестостерон, в дополнение к другим механизмам, свойственным и другим комбинированным контрацептивам (повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, ингибирование синтеза андрогенов в яичниках вследствие угнетения секреции гонадотропинов гипофизом), позволило создать комбинированный контрацептивный препарат Диане-35, который показан также и для лечения андрогензависимых заболеваний — акне, себореи, алопеции и гирсутизма.

У нас в стране, как и во многих странах мира, этот препарат завоевал большую популярность и его применение растет с каждым годом.

Поиск ученых в области новых гестагенов привел к созданию еще одного уникального соединения, названного дроспиреноном, который является аналогом антагониста альдостерона спиронолактона и обладает, также как и прогестерон, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами. Благодаря этому дроспиренон снижает способность эстрогенов стимулировать действие альдостерона, который вызывает задержку натрия и воды в организме, повышая массу тела. Кроме того, наличие у дроспиренона антиандрогенной активности приводит к снижению проявлений акне, себореи и улучшению состояния кожи. Дроспиренонсодержащий комбинированный гормональный контрацептив Ярина также в скором времени должен появиться на фармацевтическом рынке России.

Поскольку в ходе менструального цикла происходят колебания содержания эстрадиола и прогестерона в крови, ученые попытались разработать такие режимы приема оральных контрацептивов, которые бы в наибольшей степени приближались к физиологическим изменениям гормонального фона. В результате появились двухфазные и трехфазные препараты, из которых достаточно широко распространены лишь трехфазные контрацептивы — Триквилар (синоним Три-Регол), Тризистон. Недавно в России появился еще один трехфазный препарат (Три-Мерси). Однако отсутствие сравнительных рандомизированных клинических исследований этих препаратов не дает оснований утверждать о преимущественном выборе какого-либо из них. Тем не менее следует отметить, что суммарная цикловая доза гормонов у Триквилара (Три-Регола) или Тризистона ниже, чем у Три-Мерси. Существующие данные о фармакологических свойствах этих трехфазных препаратов не позволяют говорить о возможности каких-либо преимуществ последнего.

Наиболее распространенные комбинированные контрацептивные гормональные препараты представлены в

табл. 3. Выбрать тот или иной препарат в каждом случае должен только врач в соответствии с состоянием здоровья женщины, учитывая ее гормональный профиль. Каждой женщине следует выбрать препарат с такими минимальными дозами эстрогена и гестагена, которые обеспечат хороший контроль цикла и будут вызывать минимальные побочные эффекты. В настоящее время самым низкодозированным комбинированным гормональным средством является Логест (20 мкг этинилэстрадиола, 75 мкг гестодена), который наряду с надежным контрацептивным действием отлично контролирует цикл и обладает наименьшим влиянием на обмен липидов и углеводов, а также массу тела. Такие свойства Логеста позволяют рекомендовать его как препарат выбора для подростков и юных женщин для контрацепции после аборта и для женщин позднего репродуктивного возраста, а также при курении и наличии сахарного диабета.

■ Препараты, содержащие 20 микрограмм этинилэстрадиола (Логест, Мерсилон), в особенности подходят тучным или немолодым женщинам. Рекомендуются, однако, чтобы комбинированные оральные контрацептивы не применялись женщинами старше 50 лет; им следует использовать альтернативные способы контрацепции.

■ Препараты, содержащие 30 или 35 мкг этинилэстрадиола (Жанин, Фемоден, Марвелон, Микрогинон, Минизистон, Диане-35, Силест) в монофазных или 30/40 мкг (Триквилар, Тризистон, Три-Мерси) — в трехфазных препаратах, подходят для широкого применения, однако порядок приема трехфазных препаратов несколько более сложный по сравнению с эквивалентными монофазными средствами, они слабее ингибируют выработку гонадотропинов и их прием может приводить к развитию кист яичников при недостаточности эндогенных женских половых гормонов. Монофазные препараты лучше назначать женщинам, имеющим более высокий уровень эндогенных эстрогенов по отношению к прогестерону, а трехфазные средства — женщинам с относительным дефицитом эндогенных эстрогенов.

Препараты с высоким содержанием активного вещества (50 микрограмм этинилэстрадиола либо 50 микрограмм местранола) обеспечивают высокую контрацептивную надежность (Нон-Овлон, Овидон), но увеличивают возможность появления побочных эффектов. Они используются, главным образом, в случае уменьшенной биодоступности (например, в случае использования в течение длительного периода времени противосудорожных средств, индуцирующих активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества).

Имеются сведения о том, что такие гестагены, как гестоден, дезогестрел и норгестимат, в комбинации с этинилэстрадиолом в меньшей степени влияют на обмен липидов, чем этинодиол, левоноргестрел и норэтистерон в комбинации с этинилэстрадиолом. Гестоден и дезогестрел могут применяться женщинами, у которых наблюдаются побочные эффекты (такие как появление акнеподобных высыпаний, головная боль, депрессивные состояния, увеличение массы тела, мастодиния и нерегулярные маточные кровотечения) гестагенов с выраженной андрогенной активностью. Однако женщинам, которые собираются использовать гормональные препараты, следует обязательно сообщать, что применение современных препаратов, содержащих дезогестрел и гестоден, не исключает риска, связанного с венозной тромбоэмболией при наличии врожденных нарушений в системе свертывания крови.

## Монофазные комбинированные гормональные контрацептивы

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ (СИНОНИМ)	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ	НАЗВАНИЕ ГОРМОНОВ И ИХ ДОЗА	КОММЕНТАРИИ
Логест	Schering AG	Гестодена 75 мкг и этинилэстрадиола 20 мкг	1 драже ежедневно в течение 21 дня; последующие курсы приема препарата повторяются после 7-дневного перерыва
Мерсилон (Новинет)*	Organon (Gedeon Richter)	Дезогестрела 150 мкг и этинилэстрадиола 20 мкг	1 таблетка ежедневно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом
Фемоден	Schering AG	Гестодена 75 мкг и этинилэстрадиола 30 мкг	1 таблетка ежедневно в течение 21 дня; последующие курсы приема препарата повторяются
Марвелон (Регулон)	Organon (Gedeon Richter)	Дезогестрела 150 мкг и этинилэстрадиола 30 мкг	1 таблетка ежедневно в течение 21 дня; последующие курсы приема препарата повторяются после 7-дневного перерыва, в течение которого таблетки не принимаются
Минизистон	Jenapharm компания группы Schering AG	Левоноргестрела 125 мкг и этинилэстрадиола 30 мкг	По 1 драже в сутки в течение 21 дня, затем 7-дневный перерыв
Микрогинон (Ригевидон)	Schering AG (Gedeon Richter)	Левоноргестрела 150 мкг и этинилэстрадиола 30 мкг	1 драже ежедневно в течение 21 дня; последующие курсы приема препарата повторяются после 7-дневного перерыва
Диане-35	Schering AG	Ципротерона ацетата 2 мг и этинилэстрадиола 35 мкг	Показан женщинам, нуждающимся в контрацепции, а также страдающим андрогензависимыми заболеваниями: акне, гирсутизмом, себореей, андрогенетической алопецией, синдромом поликистозных яичников. Внутри по 1 драже в течение 21 дня; затем перерыв на 7 дней
Жанин	Jenapharm компания группы Schering AG	Диеногеста 2 мг и этинилэстрадиола 30 мкг	Особенно полезен женщинам с угревой сыпью (акне), себореей, гирсутизмом и андрогенетической алопецией. Внутри по 1 драже в течение 21 дня; затем перерыв на 7 дней
Демулен	Searle Pharma	Этининодиола диацетата 1 мг и этинилэстрадиола 35 мкг	1 таблетка в сутки в течение 21 дня; затем перерыв на 7 дней
Силест	Janssen-Cilag	Норгестимата 250 мкг и этинилэстрадиола 35 мкг	1 таблетка ежедневно в течение 21 дня; последующие курсы приема препарата повторяются после 7-дневного перерыва
Нон-Овлон	Jenapharm компания группы Schering AG	Норэтистерона ацетата 1 мг и этинилэстрадиола 50 мкг	Для контрацепции по 1 драже в сутки в течение 21 дня, затем 7-дневный перерыв и новый цикл. При функциональных расстройствах доза подбирается врачом
Овидон	Gedeon Richter	Левоноргестрела 250 мкг и этинилэстрадиола 50 мкг	Внутри с целью контрацепции по 1 таб. в течение 21 дня. В лечебных целях дозу и схему лечения подбирают индивидуально
Трехфазные комбинированные контрацептивы			
Триквилар (Три-Регол)	Schering AG (Gedeon Richter)	6 драже содержат левоноргестрела 50 мкг и этинилэстрадиола 30 мкг; 5 драже – 75 мкг и 40 мкг; 10 драже – 125 мкг и 30 мкг каждое	Внутри по 1 драже ежедневно в течение 21 дня (вначале светло-коричневые, далее белые, потом драже цвета охры), затем 7-дневный перерыв
Тризистон	Jenapharm компания группы Schering AG	6 драже содержат этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 50 мкг; 6 драже – этинилэстрадиола 40 мкг и левоноргестрела 75 мкг; 9 драже – этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 125 мкг	По 1 драже в сутки в течение 21 дня: первые 6 дней (начиная с первого дня цикла) принимают красно-коричневые драже, с 7 по 12 день – белые, с 13 дня – бежевые, затем делают 7-дневный перерыв
Три-Мерси	Organon (Gedeon Richter)	7 таблеток содержат 35 мкг этинилэстрадиола и 50 мкг дезогестрела; 7 таблеток – 30 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг дезогестрела; 7 таблеток – 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела	По 1 таблетке в сутки в течение 21 дня, затем делают 7-дневный перерыв

\* В скобках даны названия синонимов.

Среди женщин, использующих оральные контрацептивы, существует повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, но степень этого риска значительно меньше, чем, например, степень риска развития венозной тромбоэмболии, вызванной беременностью (приблизительно 60 случаев развития венозной тромбоэмболии на 100 000 беременностей). Во всех случаях риск развития венозной тромбоэмболии увеличивается с возрастом и в присутствии других факторов риска (например, в случае ожирения).

Частота развития венозной тромбоэмболии среди здоровых небеременных женщин, которые не принимают оральные контрацептивы, приблизительно 5 случаев на 100 000 женщин в год. Для тех женщин, которые используют комбинированные оральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел, этот показатель составляет приблизительно 15 случаев на 100 000 женщин, применяющих препараты в течение года. Абсолютное значение степени риска развития венозной тромбоэмболии среди женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы, содержащие низкие дозы эстрогенов и современные гестагены (гестоден или дезогестрел), очень мало и значительно ниже риска развития венозной тромбоэмболии, связанной с беременностью. Тем не менее каждая женщина должна быть информирована о существовании относительного риска развития тромбоэмболий, и выбор контрацептивного препарата должен осуществляться врачом, с учетом всех индивидуальных особенностей женщины.

Среди женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, существует небольшое увеличение степени риска заболеть раком молочной железы; этот относительный риск может быть полностью или частично связан с более ранним диагнозом. Наиболее значимым фактором риска оказывается возраст, в котором прекращается использование контрацептивов, по сравнению с продолжительностью применения; риск заболевания раком молочной железы постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема контрацептивных препаратов, а после 10 лет с момента прекращения приема контрацептивных препаратов никакого повышенного риска не наблюдается. Следует тщательно взвешивать возможность незначительного увеличения риска заболевания раком молочной железы и выгод, связанных с приемом гормональных контрацептивов, в том числе принимать во внимание их защитный эффект от развития раковых образований яичника и эндометрия при выборе терапии или лечения. В специальной литературе можно найти больше информации о всех аспектах применения гормональных контрацептивов, в первую очередь их лечебном действии. В этой области продолжают исследования, направленные на уточнение всех деталей их безопасности и положительных свойств для здоровья (защита от внематочной беременности, снижение риска рака яичников, матки, толстой кишки, кист яичников, андрогензависимых заболеваний кожи, воспалительных заболеваний органов малого таза, доброкачественных заболеваний молочной железы, переломов костей, ревматоидных заболеваний).

#### **Экстренная контрацепция**

Для проведения экстренной контрацепции применяют два гормональных метода, в которых применяется либо только левоноргестрел, либо комбинированный препарат, содержащий этинилэстрадиол с левоноргестрелом. Оба способа эффективны, если первая доза препарата принимается в течение 72 часов (3 дней) после полового акта, прошедшего без контрацепции; прием первой дозы необходимо проводить настолько быстро после полового акта, насколько это возможно —

чем раньше применяется препарат, тем выше эффективность контрацепции. Оба метода могут применяться и спустя более чем 72 часа после полового акта, прошедшего без контрацепции (неутвержденная схема использования), однако в этом случае гарантии эффективной контрацепции отсутствуют.

Левоноргестрел принимается по следующей схеме. После приема первой таблетки (750 мкг) через 12 часов принимается следующая таблетка. Экстренная контрацепция с использованием гормональных препаратов, содержащих только левоноргестрел, оказывает меньшее число побочных эффектов по сравнению с экстренной контрацепцией с использованием комбинированных препаратов.

При использовании комбинированного гормонального метода контрацепции (метод Юзпе) необходимо принять две таблетки, каждая из которых содержит 50 мкг этинилэстрадиола и 250 мкг левоноргестрела, после чего через 12 часов принять еще 2 таблетки.

Для целей экстренной контрацепции выпускается препарат Постинор (Gedeon Richter), каждая таблетка которого содержит левоноргестрела 750 мкг, в упаковке 4 таблетки.

Следует отметить, что в экстренных случаях использование внутриматочных спиралей является более эффективным средством контрацепции по сравнению с гормональной контрацепцией. Медная внутриматочная спираль может быть введена в матку в течение 120 час (5 дней) после незащищенного полового акта.

#### **Контрацептивы, содержащие только гестаген**

Эта группа препаратов в свою очередь состоит из 3 подгрупп.

1. Оральные контрацептивы, содержащие только гестаген.
2. Парентеральные контрацептивы, содержащие только гестаген.
3. Внутриматочные контрацептивы, содержащие только гестаген.

#### **Оральные контрацептивы, содержащие только гестаген**

Оральные контрацептивы, содержащие только гестаген, являются приемлемой альтернативой в тех случаях, когда применение эстрогенов противопоказано (в том числе для женщин с венозным тромбозом или предрасположенностью к венозному тромбозу). Однако оральные контрацептивы, содержащие только гестаген, менее надежно предохраняют от беременности (табл. 1), чем комбинированные препараты. Оральные контрацептивы, содержащие только гестаген, применяются для женщин старшего возраста, для много курящих женщин и для тех, которые страдают гипертонзией, болезнями сердечных клапанов, сахарным диабетом и мигренью. В случае использования оральных контрацептивов, содержащих только гестаген, более частым является появление нерегулярности менструальных кровотечений (олигоменорея, меноррагия), но при использовании препаратов в течение длительного времени эта нерегулярность постепенно исчезает.

Самым низкодозированным гестагенным препаратом является Микролют (Schering AG), каждое драже которого содержит 30 мкг левоноргестрела, в блистере с календарной шкалой 35 шт. В России и некоторых других странах известен также более высокодозированный препарат Эксклютон (Organon), в состав которого входит линистренол (500 мкг).

#### **Парентеральные контрацептивы, содержащие только гестаген**

Инъекционная форма гестагена длительного действия медроксипрогестерона ацетата (Депо-Провера, Pharmacia; суспензия для инъекции 150 мг/мл, флакон или шприц разовый, 1 мл, либо суспензия для инъекции 500 мг/3,3 мл, флакон 3,3 мл, либо суспензия для инъекций 1000 мг/6,7 мл, флакон 6,7 мл) вводится внутримышечно. Она настолько же

эффективна, как и комбинированные оральные препараты, но из-за ее пролонгированного действия эту форму контрацептивов никогда нельзя применять без детальной консультации, основанной на рекомендациях изготовителя. Такая форма гормональной контрацепции может использоваться как для непродолжительной, так и для продолжительной контрацепции для женщин, которые согласны с тем, что после прекращения контрацепции будет высокая вероятность нарушения периодичности менструальных кровотечений и возвращение в фертильное состояние произойдет не сразу, а с возможной задержкой. Более длительное возвращение к фертильному состоянию и нарушения менструального цикла после окончания использования этого вида контрацепции возможны и вероятны, но свидетельств перманентной потери плодovitости нет. Сообщалось о тяжелых кровотечениях у пациенток, которые использовали медроксипрогестерона ацетат непосредственно в послеродовом периоде (лучше всего первую дозу вводить с задержкой в 5–6 недель после рождения ребенка). Если женщина не кормит грудью, первую инъекцию можно сделать в пределах 5 дней после родов (но она должна быть обязательно предупреждена, что в этом случае возможны сильные и длительные кровотечения).

Имеются сведения о снижении уровня минерализации костного скелета при использовании препарата, содержащего медроксипрогестерона ацетат.

#### **Внутриматочные контрацептивы, содержащие только гестаген**

В настоящее время разработана внутриматочная система (Мирена, Schering AG, представляет собой Т-образное пластиковое устройство с полидиметилсилоксановым резервуаром, из которого выделяется левоноргестрел со скоростью 20 мкг/24 часа, эффективно действует в течение 5 лет), способная высвобождать гестаген левоноргестрел непосредственно в полость матки. Поэтому оказываемый гормональный эффект по большей части является локальным и включает предотвращение пролиферации клеток эндометрия, сгущение секрета шейки матки, затрудняющее выполнение функций сперматозоидов, а также подавление овуляции у некоторых женщин (в некоторых циклах). Физическое присутствие системы в матке также оказывает небольшой дополнительный контрацептивный эффект. Фертильность полностью возвращается сразу же после удаления системы. Система имеет преимущества по сравнению с медными внутриматочными контрацептивами, которые заключаются в отсутствии дисменореи и уменьшении объемов кровотечения, что способствует повышению уровня гемоглобина и запасов железа в организме. Существуют также доказательства того, что при использовании Мирены уменьшается частота воспалительных процессов малого таза (особенно среди самых молодых возрастных групп, у которых риск развития воспалительных заболеваний выше всего) и фиброидных образований. Установлена высокая эффективность Мирены при лечении гиперплазии эндометрия.

Кроме того, поскольку гестаген высвобождается в непосредственной близости от мишеней основного контрацептивного воздействия (цервикальная слизь и эндометрий), обычные побочные эффекты, связанные с применением гестагена, менее вероятны, в частности препараты, индуцирующие активность ферментов, вряд ли будут оказывать сильное влияние на эффект контрацепции. Такой способ контрацепции может быть выбран женщинами, у которых менструация носит очень тяжелый характер. Поскольку возможно образование функциональных кист яичника (обычно бессимптомных и чаще всего спонтанно проходящих),

рекомендуется осуществлять ультразвуковой контроль за их возникновением. Важно подчеркнуть, что стоимость препарата Мирена не выше современных оральных контрацептивов, если рассчитывать их стоимость за 5 лет.

#### **Внутриматочные спирали**

Внутриматочные спирали подходят для женщин старшего возраста, которые уже рожали, и как метод контрацепции второй линии для молодых женщин, которые должны быть тщательно обследованы, потому что в этом случае имеется повышенный фоновый риск развития инфекционных заболеваний органов малого таза.

Для снижения побочных эффектов были созданы меньшие по размеру спирали. Спирали состоят из пластмассового носителя, прочно связанного с медной проволокой или оснащенного медными полосками; некоторые варианты имеют также центральный стержень, выполненный из серебра, чтобы предотвратить фрагментацию медных частей. Согласно имеющимся рекомендациям, любая медная внутриматочная спираль, которая была введена женщине старше 40 лет, может оставаться в матке до менопаузы.

В Российской Федерации разрешены следующие внутриматочные контрацептивные спирали: Коппер Т КУ 380 А (Schering AG, устройство Т-образной формы из гибкого полиэтилена с нанесенным слоем меди общей площадью 380 мм<sup>2</sup>; размер спирали: вертикальный — 36 мм, горизонтальный — 32 мм; замена каждые 6 лет); Мультилоад КУ-375 (Organon, представляет собой внутриматочную спираль, поверхность которой размером 375 мм<sup>2</sup> покрыта медью, с вертикальным стержнем высотой приблизительно 3,5 см; замена каждые 5 лет); Нова Т КУ 200 АГ (Leiras, Финляндия, компания группы Schering AG, внутриматочная спираль, медная проволока с серебряным ядром, площадь поверхности приблизительно 200 мм<sup>2</sup>, намотана на вертикальный стержень Т-образной несущей конструкции, изготовленной из пластика, содержит сернистый барий для рентгеноконтрастности; замена каждые 5 лет).

#### **Спермицидные контрацептивы**

Спермицидные контрацептивы являются полезными, дополнительным способом контрацепции, однако они не обеспечивают адекватного уровня защиты в случае, если используются самостоятельно (кроме тех случаев, в которых уровень фертильности уже значительно снижен). Они пригодны для использования совместно с барьерными методами. Спермицидные контрацептивы содержат два компонента: вещество, разрушающее сперматозоиды (спермицид), и носитель, который сам по себе также может обладать некоторым ингибирующим действием на активность сперматозоидов. Такие средства, как вазелин, детское масло и приготовленные на масляной основе влагалищные и ректальные препараты, вероятнее всего могут повредить презервативы и контрацептивные диафрагмы, сделанные из латекса каучука, и тем самым могут снизить их протективные свойства как в смысле барьерных методов контрацепции, так и как защитного средства от болезней, передающихся половым путем.

#### **Заключение**

Рассмотрев все основные современные методы контрацепции, можно видеть, что выбор их достаточно широк и в каждом случае можно сделать адекватный выбор. Наиболее надежными и удобными контрацептивными средствами в настоящее время остаются оральные гормональные средства. Все расширяющееся применение таких препаратов, несомненно, будет способствовать сохранению здоровья женщин и гармонизации семейных отношений.



## ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз (О.) — это снижение массы костей при нормальном соотношении минеральных и органических компонентов. О. является одним из частых заболеваний, поражающих костную систему.

За последние десятилетия отмечается увеличение продолжительности жизни, что послужило причиной того, что современные женщины проводят одну треть жизни в состоянии постменопаузы. В это время на фоне возрастных изменений инволюционные процессы преобладают в репродуктивной системе. Они характеризуются сначала прекращением детородной функции, а затем и прекращением менструации. В основе этого лежит резкое снижение синтеза половых гормонов, которые оказывают многостороннее влияние на обменные процессы и на функции различных органов и систем.

Скелет в организме человека выполняет несколько функций: опорно-двигательную, защитную, обменную. Прочность скелета напрямую зависит от состояния метаболизма костной ткани. Уникальной особенностью костной ткани является наличие в ней большого количества минеральных веществ. На долю органического компонента приходится всего 35%, а остальные 65% представлены минеральными веществами. При этом в скелете сосредоточено 99% кальция и 85% фтора.

Между кровью и костной тканью происходит постоянный обмен различными микро- и макроэлементами, что служит основой для поддержания постоянного уровня этих элементов в крови. Это в первую очередь касается кальция и фтора. Нарушение поддержания оптимального уровня кальция в крови приводит к нарушению метаболизма костной ткани.

Наиболее распространен первичный О., который делят на два основных типа. Постклимактерический О. (тип I) проявляется примерно через 10 лет после менопаузы. Скорость снижения минерального компонента костной ткани заметно повышается у женщин в возрасте 50–70 лет, что связано с угасанием функции половых желез, в то время как у мужчин до 70 лет этот процесс происходит значительно медленнее. Женщины в этот период теряют до 30% костной ткани, у мужчин эта потеря составляет 20% и наблюдается в более старшем возрасте. Старческий О. (тип II) встречается после 70 лет у обоих полов.

Важнейшие факторы риска О. — женский пол, европеоидная или монголоидная раса, ранняя менопауза, терапия глюкокортикоидными гормонами. Важным фактором в развитии О. является недостаточность потребления кальция с пищей и водой. При снижении уровня кальция в крови происходит его повышенное поступление в кровь из кости, что приводит к костной деминерализации, то есть к О.

В развитии нарушений метаболизма кальция и костной ткани имеют значение и такие факторы, как курение, злоупотребление кофе, алкоголем, снижение белка в диете. Хронические obstructивные заболевания легких и хронические болезни печени тоже указывают на повышенный риск О.

Особенно большое значение придается малоподвижному образу жизни — гиподинамией, которая усугубляет повышенную потерю кальция с мочой.

Наиболее частыми клиническими проявлениями О. являются болевой синдром, снижение или отсутствие подвижности в области пораженных костей, снижение роста. О. поражает центральные и периферические отделы скелета, но

в большей степени страдает позвоночник, что нередко приводит к нарушению опорной функции скелета. Часто наблюдаются боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, различные по характеру: ноющие, колющие, острые или тупые. Типична связь болей с физической нагрузкой, ходьбой, подъемом тяжестей.

Для О. характерно возникновение переломов при минимальных травматических воздействиях, при постклимактерическом О. часто наблюдаются компрессионные переломы позвоночника, переломы лучевой кости в типичном месте; при старческом О. частыми бывают переломы позвоночника и шейки бедра.

Профилактика О. предпочтительнее его лечения, поскольку никакая терапия не способна заметно увеличить костную массу. Регулярные прогулки и иные упражнения, создающие нагрузку на скелет, по 1–3 раза в неделю способствуют сохранению костной массы. При профилактике травм следует учитывать, что большинство переломов бедра и запястья — следствие падений. Поэтому прежде всего следует устранить факторы риска, ведущие к падениям (дефекты зрения и чувства равновесия), бытовые опасности. Нужно стараться свести к минимуму прием седативных, гипотензивных средств и алкоголя. Больные не должны поднимать тяжести, поскольку сгибание позвоночника чревато компрессионными переломами.

Всем женщинам с ранней менопаузой показана заместительная гормональная терапия (для выбора терапии показана консультация гинеколога-эндокринолога). Многие женщины избегают молочных продуктов, поэтому получают с пищей недостаточно кальция.

По существующим оценкам, потребление кальция у женщин до менопаузы и у мужчин должно составлять 1000 мг в сутки, у женщин после менопаузы — до 1500 мг в сутки. Для достижения такого уровня большинству женщин необходимо дополнительно принимать кальций по 500–1000 мг в сутки.

### ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТЕЙ

#### Бифосфонаты

*Этидроновая кислота: Этидроновая кислота.*

*Клодроновая кислота: Бонифос.*

*Памидроновая кислота: Аредиа.*

*Аледроновая кислота: Фосамакс.*

*Тилудроновая кислота: Тилудроновая кислота.*

*Ибандроновая кислота: Ибандроновая кислота.*

*Золедроновая кислота: Зомета.*

#### Препараты кальцитонина

*Миакальцик, Миакальцик Спрей.*

#### Препараты витамина D

*Эргокальциферол: Эргокальциферол.*

*Дигидротахистерол: А.Т.10, Тахистин.*

*Альфакальцидол: Альфа-Д3-Тева, Этальфа.*

*Кальцитриол: Остеотриол.*

*Холекальциферол: Вигантол.*

#### Препараты кальция

*Глюконат кальция: Кальций-Сандоз Форте.*

*Карбонат кальция+холекальциферол: Кальций Д3-Никомед, Кальций Д3-Никомед Форте, Кальций+витамин Д3 Витрум.*

*Комбинированные препараты: Вектрум-Кальций, Витрум-Остеомаг, Кальцемин, Кальцинова.*

#### Прочие препараты

*Остеогенон, Хондротин-Акос, Хондролон.*

## ТРОМБОФЛЕБИТ

Тромбофлебит (Т.) — закупорка вены сгустком крови (тромбом) с развитием воспаления сосудистой стенки. Наиболее часто встречается Т. нижних конечностей. Т. возникает как осложнение инфекции или результат перехода на стенку вены воспалительного процесса из раны, иногда и как осложнение после родов. В развитии Т. существенную роль играют повышение свертываемости крови, замедление скорости тока крови и изменения стенки вены.

Т. является серьезным заболеванием, которое может привести к тяжелым осложнениям. Особенно опасны Т. лица, когда воспалительный процесс может распространиться на вены головного мозга, и Т. тазовых вен, нередко осложняющийся отрывом тромба и закупоркой им ветвей легочной артерии. Попадание крупного тромба в полость сердца может вызвать его остановку (тампонада сердца).

Различают острый и хронический Т., а в зависимости от расположения вены — глубокий или поверхностный. Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей чаще всего развивается внезапно, в течение нескольких часов. Появляются острые боли в мышцах по ходу вены, отек конечности, ухудшается общее состояние. Болезнь сопровождается высокой температурой (39°C и выше), ознобом. После стихания острых явлений заболевание может перейти в хроническую форму. Иногда сохраняется закупорка вены, что приводит к затруднению оттока крови из конечности, развитию стойких отеков и иногда возникновению варикозного расширения поверхностных вен нижней конечности для компенсации нарушенного оттока крови по глубоким венам.

Хронический Т. глубоких вен протекает длительно, с периодическими обострениями; на ногах он проявляется отеком, который усиливается после ходьбы, длительного стояния и уменьшается или исчезает в положении лежа. Боли беспокоят мало, а в покое могут отсутствовать.

Острый Т. поверхностных вен начинается с сильных болей по ходу подкожной вены; отек конечности менее выражен, чем при поражении глубоких вен. На коже по ходу воспаленной вены образуются красные полосы, при ошупывании пораженные вены определяются в виде плотных болезненных тяжей. Увеличиваются паховые лимфатические узлы, температура обычно повышается до 38°C. При отсутствии лечения, поздне обращении к врачу возможно нагноение с образованием флегмоны либо заболевание переходит в хроническую форму. К своеобразным формам болезни относятся мигрирующий Т. и Т. от напряжения. Мигрирующий Т. начинается остро, по ходу поверхностных вен конечности появляются болезненные плотные узелки, кожа над ними краснеет. Вначале узелки появляются на одной конечности, затем быстро на другой, возникая на различных участках. Их появление сопровождается повышением температуры. Т. от напряжения развивается остро, после резкого перенапряжения конечности (поднятие чрезмерной тяжести), чаще поражает верхние конечности и характеризуется острыми болями, значительным отеком конечности.

При появлении признаков острого Т. необходимо немедленно вызвать врача и до его прихода нельзя применять никаких «домашних» средств. Больного необходимо уложить в постель, придать пораженной конечности возвышенное положение для улучшения венозного оттока и

уменьшения отека и болей и обеспечить полный покой, что предотвращает возможность распространения микрофлоры и возникновения эмболий. Рекомендуется питьё (до 2-3 л в сутки), если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Недопустимы втирание мазей и какой-либо массаж, поскольку это грозит отрывом части кровяного сгустка и переносом его вместе с микробами во внутренние органы. Больные с острым Т. подлежат срочной госпитализации в хирургическое отделение. При остром Т. поверхностных вен врач иногда проводит лечение на дому. В некоторых случаях, особенно при нагноении, необходима хирургическая операция. К хирургическим методам относятся перевязка вен, рассечение, веноэктомия и иссечение тромбированных узлов поверхностных вен.

Гирудотерапию (лечение пиявками) следует применять только при остром Т., если у больного имеются противопоказания к антикоагулянтам. Гирудин, попадая из желез пиявки в кровь, понижает ее вязкость и свертываемость. Наряду с этим исчезает спазм артериальных сосудов. Не рекомендуется применять пиявки при анемии, пониженной свертываемости крови, в первые месяцы беременности и во время лечения ртутными препаратами.

Физиотерапевтические методы (ультрафиолетовое облучение, соллюкс, инфракрасные лучи) применяют при хронической стадии поверхностного Т., в период организации тромба. При некоторых формах хронического Т. нижних конечностей рекомендуются ношение специальных эластичных чулок или колготок, бинтование эластичным бинтом, лечебная гимнастика, физиотерапевтические процедуры.

Курортное лечение (Пятигорск, Мацеста) возможно не ранее чем через 6 месяцев после стихания острого процесса, строго индивидуально, только при длительно существующем хроническом поверхностном Т. без обострений и трофических расстройств.

При Т. глубоких вен целью лечения является профилактика эмболии легочной артерии и хронической венозной недостаточности. В остром периоде показано лечение в условиях стационара, поскольку необходимо подобрать индивидуальный режим дозирования лекарств, контролируя свертываемость крови. При высокой температуре или при подозрении на гнойный Т. применяют антибиотики, которые подбираются только врачом.

### Препараты для системного применения

**Аесцин:** Эскузан 20, Эскузан (+Тиамин).

**Диосмин:** Детралекс.

**Гесперидин.**

**Рутосид:** Венорутон.

**Трибеносид:** Гливенол.

**Троксерутин:** Троксевазин, Троксерутин Врамед, Гинкор Форт (+гептаминол+гинкго билоба).

### Комбинированные препараты

Анавенол, Цикло-3 Форт.

**Гомеопатические препараты**  
Венза.

### Препараты для наружного применения

**Аесцин:** Венитан.

**Рутосид:** Венорутон.

**Троксерутин:** Троксевазин, Троксерутин Врамед, Гинкор гель (+гептаминол+гинкго билоба).

### Комбинированные препараты

Цикло-3.

**Препараты для склерозирования варикозно-расширенных вен***Лауромакрогол 400.**Тетрацикл сульфат натрия: Тромбовар.***Антитромботические и противосвертывающие средства**

Вне острого периода при лечении пероральными антикоагулянтами необходимо контролировать показатели системы свертывания крови.

Для лечения Т. во всех стадиях применяют антикоагулянты. Антикоагулирующие средства понижают свертываемость крови. Антикоагулянты уменьшают содержание протромбина в крови и тем самым предотвращают образование новых тромбов в сосудах. Применять эти препараты возможно только по рекомендации врача и под контролем содержания протромбина в крови, норма которого 87-100%, а при Т. достигает 117-127%. Снижение протромбина до 25-35% является предельным, поскольку дальнейшее может привести к кровотечениям из носа, матки, десен, к гематурии. Скорость снижения протромбина в крови связана с возрастом и индивидуальной чувствительностью больного к препаратам. Наиболее чувствительны к действию антикоагулянтов больные старше 60 лет.

Антикоагулянты противопоказаны при наличии свежих ран, язв, открытых форм туберкулеза легких, болезней почек, печени, геморрагических диатезах, женщинам накануне и во время менструации, в первые дни после родов. При Т. целесообразным является применение антикоагулянтов прямого действия (гепарин — при острых формах Т., для профилактики тромбоза глубоких вен после операций на венах) и непрямого действия (уменьшающих выработку в организме факторов свертывания). При длительном курсовом применении антиагреганты улучшают капиллярный кровоток, что особенно важно в случае, если к нарушению венозного кровотока присоединяются трофические расстройства тканей голени.

**Антикоагулянты прямого действия***Гепарины среднемолекулярные**Гепарин: Гепарин, Гепарин-Рихтер.**Гепарины низкомолекулярные**Дальтепарин: Фрагмин.**Эноксапарин: Клексан.**Надропарин: Фраксипарин.***Антикоагулянты непрямого действия**

Оказывают противосвертывающий эффект медленно и продолжительно, обладают кумулятивным действием (накопление эффекта), однако после прекращения приема показатели свертывания возвращаются к исходным значениям в течение 2-10 дней. Применять эти препараты следует с осторожностью, поскольку при передозировке высока вероятность длительных обильных кровотечений и кровоизлияний в различные полости тела и мышцы.

Прекращать лечение антикоагулянтами непрямого действия необходимо постепенно, поскольку внезапная отмена может вызвать резкое увеличение свертывания крови с развитием тромботических осложнений.

*Аценокумарол: Аценокумарол.***Фибринолитики**

Непосредственно воздействуют на тромбы, на ранних стадиях развития процесса приводят к лизису (растворению) тромбов. Фибринолитические препараты применяют только в условиях стационара, поскольку высока вероятность различных осложнений, наиболее опасным из которых является тромбоэмболия мелких артерий (в основном сосудов

легких) фрагментами крупного пристеночного тромба, которые переносятся током крови.

*Стрептокиназа.**Урокиназа.***Рекомбинантный активированный протеин С***Дротрекогин Альфа: Зигрис.***Антиагреганты**

Воздействуют на механизмы повреждения эндотелия сосудов, прилипания (адгезии) и склеивания (агрегации) тромбоцитов.

*Абциксимаб: Реопро.**Ацетилсалициловая кислота: Тромбо Асс, Аспирин, Аспирин Кардио, Кардиомагнил (+гидроксид магния).**Клопидогрель: Плавикс.**Дипиридамола: Курантил, Персантин.***Тромболитики***Актилизе.***СИСТЕМНЫЕ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ****Бутилпирозолидоны***Клофезон (Clofezone): Клофезон.**Кебузон (Кебузон): Кебузон.***Производные уксусной кислоты***Индометацин (Indometacin): Индовис ЕС, Индометацин, Индометацин 50 (100) Берлин-Хем, Индометацин Софарма, Индомин, Индомард.**Сулиндак (Sulindac): Сулиндак.**Толметин (Tolmetin): Тольметин.**Диклофенак (Diclofenac): Вольтарен, Вольтарен Акри, Диклолит, Раптен Репид, Алмирал, Апо-Дикло, Дикло-Ф, Диклоберл №75, Диклонат П, Диклонат П Ретард, Диклоран, Диклоран СР, Диклофенак, Диклофенак-ретард, Диклофенак-Акос, Диклофенак-Ратиофарм, Диклофенак-Тева, Наклофен, Наклофен Дуо, Фелоран.**Диклофенак в сочетании с другими препаратами: Артротек.**Этодолак (Etodolac): Этодолак.**Ацеметацин (Acemetacin): Ацеметацин.**Кеторолак (Ketorolac): Кетанов, Кеторол.**Ацеклофенак (Aceclofenac): Аэртал.***Оксикамы***Пироксикам (Piroxicam): Пироксикам, Пироксикам-Акри, Пироксикам-Тева, Эразон.**Теноксикам (Tenoxicam): Теноксикам.**Лорноксикам (Lornoxicam): Ксефокам.**Мелоксикам (Meloxicam): Мелокс, Мовалис, Мовалис р-р для в/м введения.***Ацетилсалициловая кислота***Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid): Аспирин.***Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения***Диклофенак: Вольтарен Эмульгель, Алмирал, Диклобене, Диклоран, Диклофенак, Диклофенак-Акос, Диклофенак-Акри, Наклофен, Диклофенакол (+ментол), Диклоран Плюс (комбинированный).**Ибупрофен: Дилолит крем.**Индометацин: Индометацин, Индометацин Врамед, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Метиндол, Индовазин (+троксерутин).**Кетопрофен: Кетонал, Фастум Гель.**Мабупрофен: Альдострей.**Фенилбутазон: Бутадион.**Пироксикам: Финалгель, Эразон.**Салициламид+Дексаметазон: Перкуталжин.*