



World Health
Organization

НОВОСТИ



Рекомендовано ВОЗ к применению в медицинских учреждениях!

Полный список лекарственных средств ВОЗ для репродуктивного здоровья:
<http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx?list=rh>

комплекты для проведения
медикаментозного аборта



комплект

550**

рублей/комплект от 500 шт.

600**

рублей/комплект от 100 шт.

650**

рублей/комплект от 50 шт.

750**

рублей/комплект до 50 шт.

**Доставка в указанную цену не включена и будет добавлена при необходимости
Заказать комплекты препаратов и задать интересующие Вас вопросы Вы
можете у менеджеров ЗАО «Пенткрофт Фарма» по многоканальному телефону

(495) 788-77-46

а также получить предварительную информацию на сайтах:

www.ru486.ru, www.misoprostol.ru



Номер рег.удостоверения "Мизопростол" - ЛС-002019 от 22.09.11
Номер рег.удостоверения "Мифепристон" - ЛС-000914 от 18.10.11

реклама



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ



7,5 мг
15 мг

СУППОЗИТОРИИ РЕКТАЛЬНЫЕ

Обладает обезболивающим
и противовоспалительным действием

АМЕЛОТЕКС®
мелоксикам



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Отдохни, ургентность не торопит!



Везикар®
солифенацин

- Самый назначаемый препарат для лечения ГМП^{1*}
- Устраняет все симптомы ГМП при оптимальной переносимости²
- Улучшает приверженность к терапии ГМП³

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Везикар®. Показания к применению: Симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Противопоказания: задержка мочеиспускания, являющиеся желудочно-кишечными заболеваниями (включая токсический мегаколон), миастения gravis, закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ или любому из вспомогательных веществ, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или почечная недостаточность средней степени тяжести при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, детский возраст до 18 лет. С осторожностью. Прежде чем начать лечение Везикаром, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевания почек). Если выявлена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение. Везикар следует с осторожностью назначать пациентам: с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи; с желудочно-кишечными заболеваниями с обструкцией, с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта, с тяжелой почечной (клиренс креатинина ≤30 мл в минуту) и умеренной почечной недостаточностью (стадия B по классификации Чайлд-Пью); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг, одновременно принимающим сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, например, кетоконазол. с грибами пищевода и желудка, гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит, с вегетативной neuropathic. Способ применения и дозы: взрослые (>18 лет), в т. ч. пожилые по 5 мг один раз в день внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день. Побочное действие: Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинэргическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Очень частые (>1/10) – сухость во рту, частые (>1/100, <1/10) – запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, нечеткость зрения (нарушение accommodation), нечастые (>1/1000, <1/100) – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекция мочевыводящих путей, сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса), сухость глаз, усталость, периферические отеки, сухость полости рта, сухость кожи, затруднение мочеиспускания, редкие (>1/10000, <1/1000) – толстокишечная непроходимость, копростаз, головокружение*, головная боль*, сыпь*, зуд*, задержка мочи. * – наблюдалась в пост-маркетинговом периоде. Эта краткая информация по использованию. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению препарата Везикар, размещенной на сайте <http://grls.rsnminzdrav.ru>.

* Везикар занимает первое место среди всех назначений м-холинблокаторов урологами в крупнейших городах России; 1. ООО «Ипсос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PIndex tm «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 года; 2. Chapple C. R. et al. Int J Clin Pract 2006; 60: 959–966; 3. Wagg A. et al. Bi Urol 2012; 110: 1767–4.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



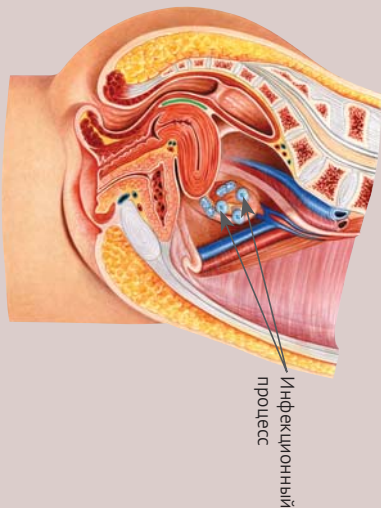
Классификация дисменореи

А. Первичная дисменорея манифестирует в подростковом возрасте. Она не связана с заболеваниями органов малого таза и проявляется спастической или колической болью. Симптомы первичной дисменореи вызваны активностью простагландинов, способствующих сокращению гладкой мускулатуры матки, что, в свою очередь, снижает приток крови. Как правило, болевой синдром развивается за 24–48 часов до начала менструации. Первичная дисменорея часто встречается в возрасте 17–30 лет и гораздо менее распространена среди рожавших женщин.

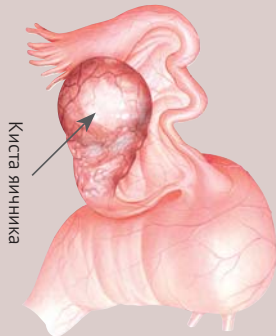
В. Вторичная дисменорея проявляется менструальной болью, вторичной по отношению к заболеваниям органов малого таза. Как правило, развивается у женщин старше 30 лет, особенно у рожавших. Для вторичной дисменореи характерна непрерывная боль, которая может уменьшаться или, напротив, усиливаться во время менструации и обычно появляется в других фазах менструального цикла. Наиболее частыми причинами дисменореи являются заболевания, такие как:



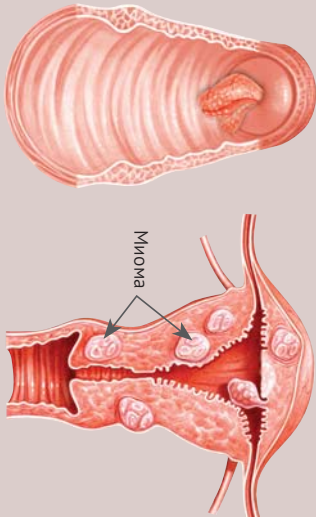
Воспаление органов малого таза



Киста яичника

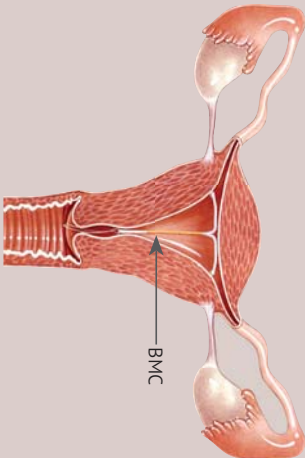


Полип эндометрия



Аденомиоз

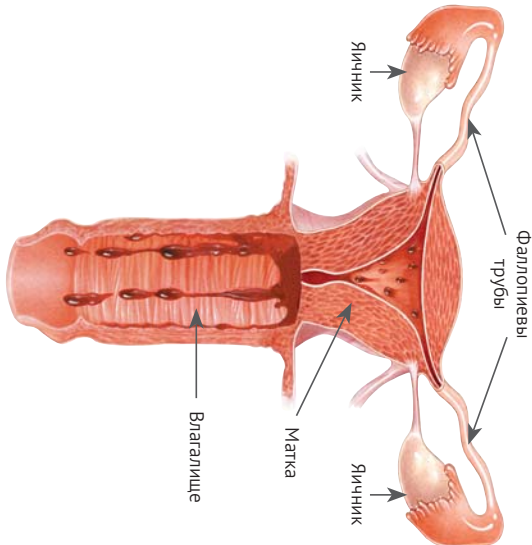
Использование внутриматочных спиралей



Термин «дисменорея» в переводе с греческого языка означает «затрудненная менструация». Боль при дисменорее локализуется в нижней части живота и пояснице. Болевой синдром появляется за несколько дней или в первый день менструации и продолжается на протяжении 1–3 дней. Он может быть как не очень выраженным, так и достаточно интенсивным, сказывающимся на личной и социальной жизни женщины. Дисменорея – основная причина отсутствия подростков в школе и распространенная проблема у женщин репродуктивного возраста.

Этиология

Причины первичной и вторичной дисменореи различны. Как правило, первичная дисменорея развивается вследствие аномальных сокращений матки, вызванных избыточной продукцией простагландинов. Вторичная дисменорея, как следует из ее названия, имеет вторичное происхождение и обусловлена органической патологией органов малого таза.



Факторы риска

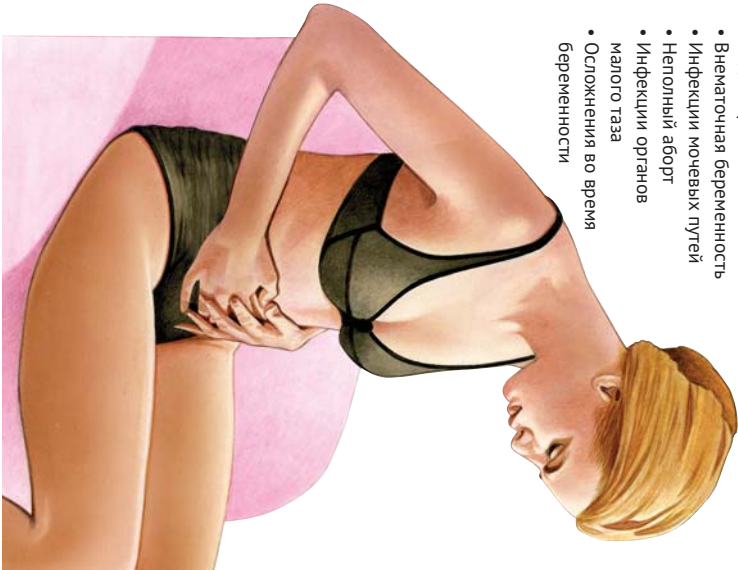
- Курение
- Избыточный вес и/или ожирение
- Семейная история
- Меноррагия
- Депрессия и тревожность
- Отсутствие родов в анамнезе
- Раннее менархе
- Возраст младше 20 лет

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании тщательно собранной истории болезни и полного медицинского осмотра (в том числе и органов малого таза). Для исключения других заболеваний или точного определения причин вторичной дисменореи важное значение может иметь ряд исследований, в том числе УЗИ, гистероскопия, лапароскопия.

Дифференциальная диагностика

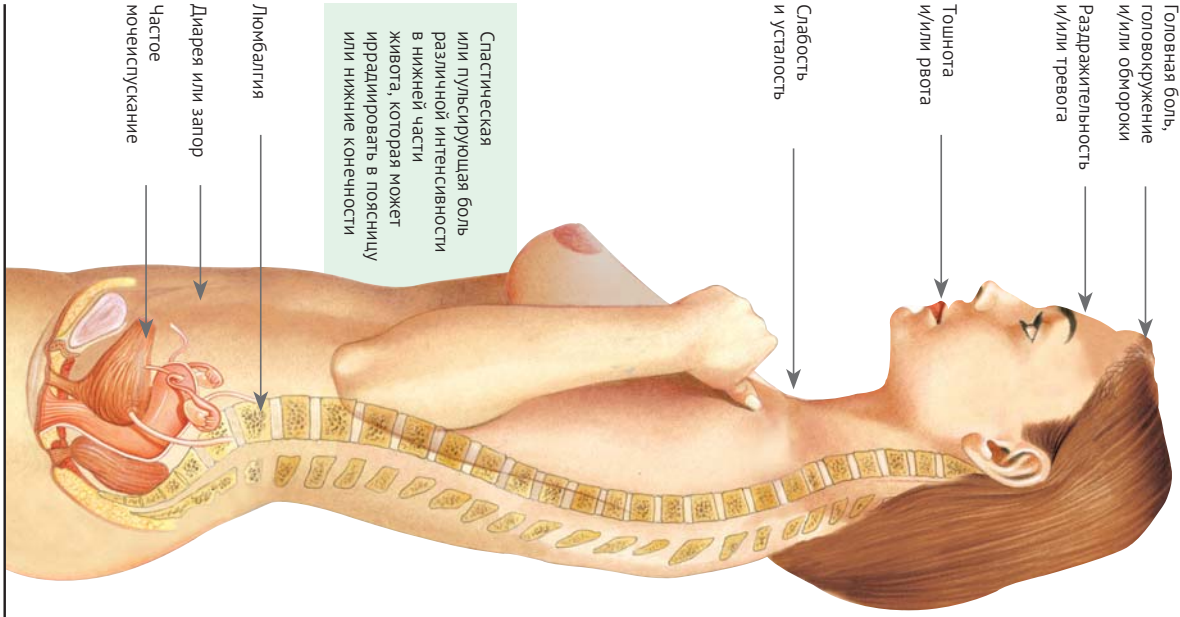
- Эндометриоз
- Внематочная беременность
- Инфекции мочевых путей
- Неполный аборт
- Инфекции органов малого таза
- Осложнения во время беременности



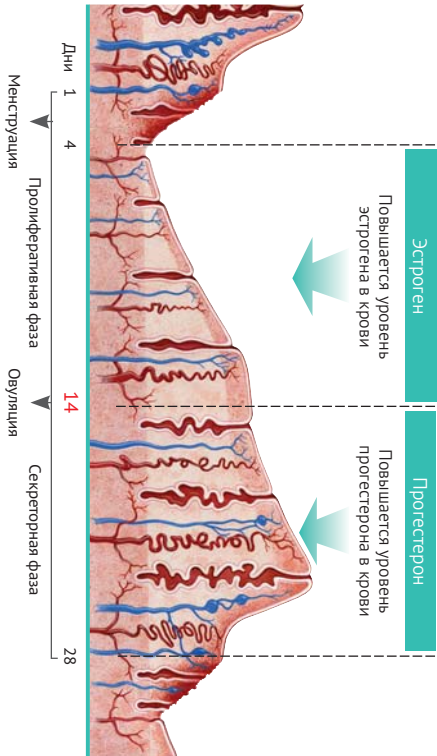
1. Nestor Dron. Dysmenorrhea у Tension Premenstrual. En: Mario R. Comratato. Ginecologia en Espanol. Argentina. El Ateneo, 1990. pp: 64-67.
2. Roger P. Smit, M.D., Frank H. Netter, M.D. Dysmenorrhea: Primary and Secondary. In the: Netter obgynetics, Gynecology and Women's Health. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006. pp: 430-432.
3. Linda French, M.D. Dysmenorrhea. American Family Physician, 71 (2): 285-292, January 2005
4. Malik R. Dambro. Dysmenorrhea. In the: 5 Minute Clinical Consult. United States of America. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. pp: 348-349.
5. Рогожина И.Е., Нефедькина И.В., Столярова У.В. Опыт применения Нейродождливита в лечении первичной дисменореи // Фармагекс, 2010. № 20. С. 90–94.

Симптомы

Несмотря на то что выраженность симптомов может меняться от цикла к циклу, в среднем болевой синдром усиливается на протяжении 24 часов после начала менструации и ослабевает в течение последующих двух дней. Боль может сопровождать все циклы репродуктивного периода.



Менструальный цикл



Рекомендации

- Регулярные физические упражнения
- Нормализация сна
- Тепловые аппликации на нижнюю часть живота или теплый душ (горячая ванна) в течение 10–15 минут
- Крутовой массаж живота
- Уменьшение потребления жиров, соли, сахара, кофеина, алкоголя
- Увеличение потребления фруктов и овощей
- Для купирования болевого синдрома рекомендуются НПВП (например, диклофенак)
- Вспомогательные средства, позволяющие добиться обезболивающего эффекта с применением меньших доз НПВП. Например, комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂ способствует уменьшению выраженности симптомов дисменореи и повышает эффективность НПВП



© Anleo Health Communications, 2017
Права на распространение на территории РФ принадлежат ООО «РПГПА РЕМЕДИУМ»

НЕЙРОДИКЛОВИТ

Капсулы с модифицированным высвобождением, № 30. Диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

«КОМБИНАЦИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ «В» ПОТЕНЦИРУЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИКЛОФЕНАКА»³



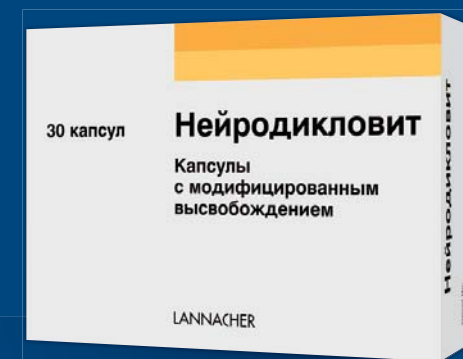
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ³:

- невралгии и невриты (шейный синдром, люмбаго, люмбоишалгия)
- воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника (хронический полиартрит, остеоартроз, спондилартроз)
- острый подагрический артрит
- болевой синдром при воспалениях неревматической природы:
 - после травм, оперативных и хирургических вмешательств
 - при гинекологических заболеваниях – первичная альгодисменорея, аднексит
 - при воспалительных заболеваниях ЛОР-сферы – фарингит, тонзиллит, отит

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Соловьева Э.Ю. Терапия болевого синдрома в спине // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2012. 2. Mibielli M.A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009; 25 (11) (Мибелли М.А. и соавт. Сравнение терапии диклофенаком и витаминами группы В с монотерапией диклофенаком при лечении люмбаго: исследование DOLOR // Курр Мед Рес Опин. 2009; 25 (11)). 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейродикловит. RUS-NEU-NDC-NON-08-2016-10 *реклама*

НЕЙРОДИКЛОВИТ – препарат выбора в лечении первичной дисменореи¹



Диклофенак – «золотой стандарт» НПВП, традиционно применяемых в купировании болевого синдрома при дисменорее¹

Диклофенак реализует ряд важных в терапии дисменореи эффектов^{2,3}

- Снижает содержание простагландинсинтетазы в крови
- Ингибирует фосфолипазу A2, PPARγ, тромбоксан-простаноидные рецепторы, кислоточувствительные ионные каналы и синтез лейкотриенов
- Модулирует уровень свободной арахидоновой кислоты
- Стимулирует АТФ-чувствительные калиевые каналы посредством сигнального пути L-аргинин-NO-цГМФ
- Повышает уровень β-эндорфинов в плазме крови и угнетает сигнальный путь N-метил-D-аспартата (NMDA)

Витамины группы В способствуют уменьшению ноцицептивной и невропатической боли^{2,3}

- Ингибируют синтез и/или блокируют действия воспалительных медиаторов
- Затрудняют взаимодействие медиаторов воспаления с рецепторами
- Усиливают действия норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных медиаторов

Совместное применение НПВП с витаминами группы В позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить дозы препаратов и снизить риск развития нежелательных явлений²⁻⁴

НЕЙРОДИКЛОВИТ – комбинация диклофенака и витаминов группы В для патогенетического лечения первичной дисменореи¹

Диклофенак

Анальгетическое, антипростагландиновое, противовоспалительное, антиагрегантное действия

Витамин В12

Витамин В1

Витамин В6

Нейрометаболический и нейропротективный эффекты, нормализация корково-подкорковых взаимоотношений

Двойной потенцированный анальгетический эффект

Снижает ноцицептивную боль

Действие и на очаг воспаления, и на прилежащие пораженные ткани

Снижает невропатическую боль

Улучшение синаптической передачи, регуляция болевой чувствительности, участие в синтезе миелина



№2 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Е.Г. НАЗАРЕНКО

Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. . . 8

Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, А.Н. МГЕРЯН, П.Р. АБАКАРОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА

Возможности использования в терапии первичной дисменореи препарата, содержащего диклофенак и витамины группы В 14

С.В. АПРЕСЯН, В.И. ДИМИТРОВА, О.А. СЛЮСАРЕВА

Особенности медикаментозного прерывания беременности во II триместре. Проблемы внедрения 20

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

В.М. ЧЕРНОВ, И.С. ТАРАСОВА

Современные возможности лечения анемии у беременных женщин (лекция) 26

■ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, А.Н. МГЕРЯН, П.Р. АБАКАРОВА

Применение комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), у женщин с меноррагией 31

Л.В. ЕРОФЕЕВА

Комбинированная гормональная контрацепция, и не только.... 38

■ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ

О.И. ЯЗЫКОВА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

Планирование беременности. Дефицит витамина Д – бесплодие, коррекция дефицита витамина Д 46

Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, О.И. ЯЗЫКОВА

Витамины для беременных. Активные фолаты со стопроцентным усвоением 48

Р.С. ЗАМАЛЕЕВА, Н.А. ЧЕРЕПАНОВА, Д.В. ФРИЗИН, А.В. ФРИЗИНА

Использование показателей биохимического скрининга I триместра у беременных, пульсационного импульса маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода 52

О.Р. БАЕВ, О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО, А.О. КАРАПЕТАН, Н.К. ТЕТРАШВИЛИ, З.С. ХОДЖАЕВА

Сравнение токолиза гексопреналином и атозибаном 57

В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, Н.А. ЛОМОВА, М.К. МЕДЖИДОВА

Терапия урогенитальных инфекций в период беременности. . 62

■ ИНФЕКЦИИ

А.Л. ТИХОМИРОВ, В.В. КАЗЕНАШЕВ, С.И. САРСАНЯ, К.С. ТУСКАЕВ

Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе ... 66

Т.М. ЖЕЛТИКОВА

Мониторинг резистентности клинических штаммов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу (краткий обзор литературы). . 70

■ ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА

С.В. ЮРЕНЕВА, Е.И. ЕРМАКОВА

Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе 76

С.А. ГАСПАРЯН, Л.Д. ДРОСОВА, А.А. ХРИПУНОВА

Влияние низких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе 82

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА

Тофизопам: возможность негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме 88

А.А. СМЕТНИК

Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. . 92

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ

Активные метаболиты витамина D в лечении постменопаузального остеопороза 100

■ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Л.П. ГУЛИЕВА, С.В. ЮРЕНЕВА

Предменструальный синдром: клиника, диагностика и терапевтические подходы 106

А.Л. УНАНЯН, И.С. СИДОРОВА, Ю.И. ЧУШКОВ, А.Д. НИКОНЕЦ, Д.В. БАБУРИН

Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи 112

■ ОНКОЛОГИЯ

И.О. БОРОВИКОВ, И.И. КУЦЕНКО, Е.И. КРАВЦОВА, В.П. БУЛГАКОВА

Место активированной глицирризиновой кислоты в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки 116

■ УРОЛОГИЯ

И.А. АПОЛИХИНА, А.С. ЧОЧУЕВА, А.С. САИДОВА, Е.А. ГОРБУНОВА

Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин 122

А.Г. ИМЕЛЬБАЕВА, А.Г. ЯЩУК, И.И. МУСИН

Гиперактивный мочевого пузырь у женщин с пролапсом гениталий в менопаузе 128

■ ПРАКТИКА

А.В. ЛЕДИНА, М.Б. ХАМОШИНА, Е.В. ЛЕДИН

Экстракт растения *Cimicifuga racemosa* – альтернатива гормональным препаратам в лечении эстрогендефицитных состояний 132

С.А. ЛЕВАКОВ, Н.А. ШЕШУКОВА

Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки 136

Г.Ф. ТОТЧИЕВ, Ф. ТАРЕК

Венозные тромбозомболические осложнения в акушерстве и гинекологии 142

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Г.Т. СУХИХ, академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явлов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Наталия Марченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodipiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
 Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
 Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
 ISSN 2079-701X
 Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
 Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
 Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
 Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
 Номер подписан в печать 24 марта 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
 Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита **ABC**
 © МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017



Не открыв врачу болезни,
разве можно исцелиться?

Руставели Шота

Глубокоуважаемые коллеги!

Вы держите в руках очередной номер журнала «Медицинский совет. Акушерство и гинекология», который приурочен к работе XXIII Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», в котором примут участие Европейское общество по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC) и Европейская ассоциация по цервикальному раку (ECCA).

В номере традиционно обсуждаются актуальные проблемы гинекологии. Известный дискомфорт в повседневной жизни оказывают такие весьма распространенные заболевания, как дисменорея и гиперактивный мочевого пузыря. Женщины зачастую стесняются обращаться к врачу с жалобами на болезненные менструации и недержание мочи. Но эти заболевания можно успешно лечить!

Немало внимания в номере уделено гормональной и альтернативной негормональной терапии менопаузальных проявлений – состояний, которые значительно снижают качество жизни женщин.

Остро стоит вопрос безопасности проведения искусственного прерывания беременности. Среди медицинских показаний прерывания беременности особое место занимают врожденные пороки развития плода. Квалифицированные специалисты рассказывают о причинах возникновения и методах профилактики данной патологии.

Этим и другим темам посвящены статьи наших авторов – врачей-практиков, профессионалов, людей, которые любят свою работу, направленную на укрепление здоровья прекрасной половины человечества. Уверен, что данный журнал станет полезен и будет помощником в вашей практической деятельности.

Академик РАН Геннадий Сухих

НОВЫЕ ЯЙЦЕКЛЕТКИ ПОЯВЛЯЮТСЯ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ЖИЗНИ

Открытие, сделанное исследователями из Университета Эдинбурга (University of Edinburgh), может изменить все наши представления о созревании яйцеклеток и работе женской репродуктивной системы. Известно, что яйцеклетки в яичниках закладываются еще до рождения, а после наступления полового созревания постепенно расходуются. Исследователи же во главе с Эвелин Телфер (Evelyn Telfer) выяснили, что это не совсем так. Они наблюдали за небольшой группой женщин, проходивших химиотерапевтическое лечение рака. Они заметили, что после проведения ABVD-химиотерапии, включающей введение четырех препаратов, у пациенток не развивались проблемы с фертильностью, как это часто происходило при онкологическом лечении и использовании других химиотерапевтических лекарств. Ученые изучили биопсийные образцы тканей яичников, взятые у 11 пациенток с лимфомой Ходжкина, – 8 из них проходили лечение по протоколу ABVD, а еще три получали другое лечение. Авторы показали, что у тех, кто получал химиотерапевтическое лечение, концентрация яйцеклеток была больше, чем у здоровых женщин. Этот показатель был в 2–4 раза выше, чем у здоровых женщин. Такой результат обрадовал и удивил ученых, однако объяснения этому явлению они пока найти не могут. Они предполагают, что химиотерапевтические препараты, используемые для проведения курса по системе ABVD, каким-то образом провоцируют яичники продуцировать новые яйцеклетки. Обнаруженные у пациенток яйцеклетки были «молодыми» и больше походили на половые клетки, присутствующие у девочек, еще не достигших пубертата. Они созревали иначе, чем яйцеклетки здоровых женщин, однако пациентки, перенесшие ABVD-лечение, не испытывали каких-либо проблем с фертильностью. Выборка, на которой были получены эти результаты, слишком мала, подчеркивают авторы. Критики же поясняют, что созревание новых яйцеклеток – лишь одно из возможных объяснений, а результаты должны быть воспроизведены в экспериментах с участием большего количества женщин.



ПО ДАННЫМ МИНЗДРАВА РОССИИ, НА КАЖДУЮ ЖЕНЩИНУ В СРЕДНЕМ ПРИХОДИТСЯ 1,3 АБОРТА В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ

Значительного снижения числа аборт и материнской смертности можно добиться при охвате контрацепцией 30–50% супружеских пар. В России на сегодня современными методами контрацепции пользуются всего лишь 23,3% наших сограждан. В настоящее время аборт является самым распространенным методом регуляции рождаемости (30 аборт на 1000 женщин фертильного возраста в год). Это один из самых высоких показателей в мире. Однако следует подчеркнуть наметившуюся в последние годы тенденцию к снижению числа аборт.

По данным Минздрава России, на каждую женщину в среднем приходится 1,3 аборт в течение жизни. По сравнению с 2009 г. выросла частота гинекологических заболеваний: эндометриоз, бесплодие, нарушения менструального цикла, что во многом связано с высокой частотой аборт. Более широкое использование контрацепции способствует снижению числа нежеланных беременностей и сохранению репродуктивного здоровья. Кроме того, контрацепция является методом профилактики заболеваний репродуктивной системы и имеет не только медицинское, но и социальное значение. Эффективная и безопасная контрацепция является реальной альтернативой аборт, поскольку обладает рядом профилактических и терапевтических свойств, способствующих сохранению репродуктивного здоровья женщины. Благодаря гормональной контрацепции, в мире ежегодно предотвращается 30 000 случаев злокачественных опухолей органов репродуктивной системы.



КАЖДЫЙ ГОД С ПОМОЩЬЮ КОНТРАЦЕПЦИИ МОЖНО БЫЛО ПРЕДОТВРАТИТЬ 15 МЛН ИЗ 16,7 МЛН НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ

Ежегодно 15 млн из 16,7 млн нежелательных беременностей можно было бы предотвратить с помощью контрацептивов. Об этом пишет Medical Press со ссылкой на исследование, опубликованное в журнале Human Reproduction.

Ученые проанализировали демографические и медицинские данные в 35 странах с невысоким и средним уровнем дохода. Авторы исследования сравнили данные об использовании контрацептивов двумя группами женщин.

В первую вошли 12 874 женщины, которые забеременели неумышленно, во вторую – 111,3 тыс. женщин, которые не намеревались заводить детей и не беременели.

Данные, которые использовали ученые, представляют собой опрос женщин за период с 2005 по 2012 г.

Используя интервью, авторы исследования подсчитали количество нежелательных беременностей и долю от общего числа, связанную с отказом от использования современных средств контрацепции.

В итоге выяснилось, что отказ от контрацепции повышал вероятность беременности в 14,5 раза. Использование традиционных методов («календарный метод» и прерывание полового акта) по сравнению с современными повышало вероятность беременности в 2,7 раза.

Самой популярной причиной отказа от использования контрацептивов оказалась боязнь побочных эффектов (37%), затем следует неприятие контрацептивов как таковых и религиозные убеждения (22,4%), некоторые женщины просто недооценивают риск того, что они могут забеременеть (17,6%).

Нежелательная беременность в развивающихся странах часто приводит к неприятным последствиям: невозможности учиться или работать, инвалидности или даже смерти в случае неудачного аборт.

Как отметил один из авторов исследования доктор Ховард Собел (Howard Sobel) из Всемирной организации здравоохранения, исследование позволило сделать много разных выводов. Одним из важнейших результатов стало выявление основной причины отказа от контрацепции – боязнь побочных эффектов. В связи с этим, отметил Собел, перед медиками ставится задача объяснять женщинам в развивающихся странах спорные моменты и развеивать мифы о контрацепции.





МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Революционный¹ контрацептив, который безопасно^{2, 3} сокращает количество менструаций до 4 раз в год⁴.

- Имеет **высокую безопасность² и переносимость^{5, 6}**: применяется в мире уже более 8 лет, являясь одним из лидеров на рынке контрацептивов США^{7, 8}.
- Обеспечивает **пролонгированную⁹ высокоэффективную защиту** от незапланированной беременности^{4, 10, 11} за счет подавления овуляции и отсутствия безгормональных промежутков^{4, 12}.

Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. Регистрационный номер: ЛП-003921. Торговое название: МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. Международное непатентованное или группировочное наименование: левоноргестрел + этинилэстрадиол (набор). Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген). Показания к применению: Пероральная контрацепция. Противопоказания: тромбозы и тромбоэмболии, состояния, предшествующие тромбозу, множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; предположенная или артериальная гипертензия; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени; опухоли печени; тяжелая дислипотеинемия; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с препаратами зверобой продырявленного; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; период постменопаузы. Полная информация – см. инструкцию по применению. Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки в одно и то же время в порядке, указанном на упаковке. Каждый последующий цикл приема препарата длительно 91 день начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Полная информация – см. инструкцию по применению. Побочное действие: наиболее частые побочные эффекты – грибковые инфекции, назофарингит, депрессия, головная боль, мигрень, тошнота, боль в области живота, акне, боль в спине, болезненные менструальноподобные кровотечения/выделения/кровотечения, метеоризм, чувствительность молочных желез, увеличение массы тела. Полная информация – см. инструкцию по применению. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

TEVA

1. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня. [girls.rosmindzdrav.ru](http://www.girls.rosmindzdrav.ru) 22.11.2016. 2. Возможны побочные действия. Профиль безопасности МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА сопоставим с профилем безопасности других комбинированных оральных контрацептивов (см. инструкцию по применению). Дополнительных побочных эффектов, связанных с режимом приема 84+7 в сравнении с режимом 21/7 выявлено не было. 3. Summary review NDA 22-262 10.24.2008. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022262s000_SumR.pdf 28.11.2016. 4. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ® ЛИБЕРА. 5. Bonnem RA, Spencer AL. The new extended-cycle levonorgestrel-ethinyl estradiol oral contraceptives. Clin Med Insights Reprod Health. 2011 Sep 15;49-54. doi: 10.4137/CMRH.S5030. eCollection 2011. 6. Kroll R, Reare KZ, Margolis M. The efficacy and safety of a low-dose, 91-day, extended-regimen oral contraceptive with continuous ethinyl estradiol. Contraception. 2010;81(1):41-48. 7. Препарат впервые зарегистрирован в США 24.10.2008 г. с торговым наименованием LoSeasonique. 8. IMS retail audit data base, 2016. 9. Препарат принимают в непрерывном режиме 91 день*. 10. При правильном режиме приема. 11. Индекс Перля был рассчитан с учетом беременностей, возникших в результате нарушений режима приема препарата и составил 2,74. 12. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. Contraception. 2008;77(3):162-170. Отпускается по рецепту, предназначен для информирования специалистов здравоохранения, не предназначен для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препаратам линейки МОДЭЛЛЬ вы можете найти на сайте: www.модельотюшений.фр. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115034, г. Москва, ул. Валуевая, д. 35; тел.: +7(495) 644 22 34 (35), MMAM-RLH-00259-DOK-PHARM

ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ МОГУТ СНИЖАТЬ БОЛИ ПРИ МЕНСТРУАЦИИ

Группа исследователей из школы медицины в Penn State College США в рамках своей новой работы установила, что прием оральных контрацептивов на регулярной основе, а не как традиционно это предписывается для каждого цикла, позволяет снижать болевые ощущения при умеренных и тяжелых менструальных спазмах, также известных как дисменорея. «От 50 до 90% женщин страдают от этого состояния, и оно реально может ограничить их трудоспособность, равно как и их результативность в учебной и спортивной деятельности», – отмечает д-р Ричард Легро (Richard Legro), профессор акушерства и гинекологии. – Предыдущие исследования показали, что дисменорея в одних только США приводит к тому, что женщины пропускают 600 млн рабочих часов в год, что стоит экономике 2 млрд долл.». Участники нового исследования страдали от необъяснимых менструальных болей. Они не были связаны с предыдущими операциями, кистой яичников, эндометриозом или другими тазовыми либо кишечными заболеваниями. «Оральные контрацептивы часто назначают для лечения дисменореи, так как снижение уровня менструации представляет собой относительно простой способ снять эти спазмы», – отмечает Легро. – Тем не менее мы хотели выяснить, существует ли измеримое различие между двумя различными методами лечения, а именно циклическим и непрерывным приемом оральных контрацептивов». Циклическое лечение имитирует естественный цикл женщины, предотвращая менструацию в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней, во время которых происходит менструация. Непрерывный метод состоит из 28 дней активной контрацепции без перерыва на менструацию. После шести месяцев исследования в обеих группах наблюдалось сокращение менструационных болей. Тем не менее женщины, принимающие противозачаточные непрерывно, сообщили о более существенном облегчении, которое начало проявляться уже примерно на втором цикле терапии.



ЖЕНЩИНЫ ВСЕ ЧАЩЕ ПРИНИМАЮТ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА НЕ С ЦЕЛЬЮ КОНТРАЦЕПЦИИ

Все больше женщин принимают противозачаточные средства совсем не с целью контрацепции. Согласно данным, приводимым в отчете Института Гаттмахер, по иным причинам, не связанным с беременностью, таблетки пьют одна треть девушек, сообщает MSNBC.

Большинство из них принимают контрацептивы, чтобы справиться с менструальными болями, подкорректировать менструальный цикл, избавиться от высыпаний на коже. А некоторым таблетки даже помогают избавиться от приступов мигрени.

По словам автора отчета Рэйчел Джонс, в своей работе она опиралась на данные, полученные в ходе национального американского исследования 2006–2007 гг. Тогда были проинтервьюированы более 7000 женщин в возрасте 15–44 лет.

Принимавших таблетки спросили, по какой причине они их пьют, помимо контроля беременности. Кроме озвученных выше причин, оказалось, некоторые женщины таким образом пытаются подготовить себя к наступлению менопаузы.

Всего же, например, в США 18% более чем из 11 млн женщин в возрасте 15–44 лет сейчас принимают противозачаточные. Примерно 14% (1,5 млн человек) пьют их не для того, чтобы предотвратить зачатие. Около половины из них никогда не занимались сексом. Еще часть продолжала принимать таблетки, несмотря на то, что в данный момент не были сексуально активны.



В ЛАБОРАТОРИИ СОЗДАН ПЕРВЫЙ ЭМБРИОН ИЗ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Группе исследователей из Кембриджского университета удалось впервые в истории создать искусственный эмбрион мыши без использования яйцеклетки.

В рамках эксперимента исследователи соединили на трехмерном каркасе эмбриональные стволовые клетки и экстраэмбриональные трофобластные стволовые клетки, которые обычно вырабатываются плацентой.

Ученые отмечают маловероятность дальнейшего развития подобного эмбриона, так как плоду необходимо получать питательные вещества и кислород от матери. Тем не менее авторы работы намерены продолжить эксперименты. По их мнению, это позволит продлить период дифференциации клеток эмбриона до момента начала формирования внутренних органов.



ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ НА ДЛИТЕЛЬНЫЙ СРОК СНИЖАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАКА

Прием оральных контрацептивов снижает риск развития некоторых видов злокачественных опухолей в долгосрочной перспективе. Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного учеными из Абердинского университета.

Для своей работы, опубликованной в American Journal of Obstetrics and Gynaecology, авторы собрали данные наблюдений за 46 тыс. женщин в течение 44 лет. Оказалось, что прием оральных контрацептивов сокращает риск развития колоректального рака на 19%, злокачественных новообразований эндометрия – на 34% и яичников – на 33%. Причем положительный эффект от применения гормональных средств присутствовал даже через 30 лет после прекращения их приема.

Ранее в исследовании, представленном в журнале The Lancet, было показано, что благодаря популяризации пероральных контрацептивных средств за последнее десятилетие было предотвращено около 200 тыс. случаев рака эндометрия. Исследователи подсчитали, что каждые пять лет приема КОК снижают риск развития рака эндометрия примерно на 25%.



МОДЭЛЛЬ ПЬЮР

Устраняет проблемы
с кожей и волосами¹
изнутри²⁻⁴

МОДЭЛЛЬ ТРЕНД

Препятствует
образованию отеков
и набору веса⁵⁻⁶

МОДЭЛЛЬ®

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Сокращает количество
менструаций
до 4 раз в год⁸

РЕВОЛЮЦИОННАЯ
НОВИНКА

МОДЭЛЛЬ ПРО

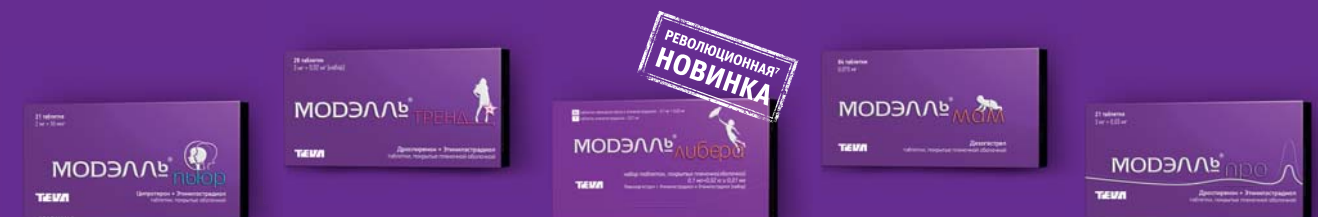
Способствует
восстановлению репро-
дуктивного здоровья¹²⁻¹³

МОДЭЛЛЬ МАМ

Не влияет
на лактацию
и развитие ребенка⁹⁻¹¹

МОДЭЛЛЬ®

Уникальная коллекция контрацептивов*



Краткая информация из инструкции по применению лекарственных препаратов МОДЭЛЛЬ ПЬЮР, МОДЭЛЛЬ ПРО, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, МОДЭЛЛЬ МАМ, МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. **Регистрационный номер:** ЛСР-001278/08*, ЛП-002882*, ЛП-002915*, ЛП-002421*, ЛП-003921*. Торговое название: МОДЭЛЛЬ ПЬЮР®, МОДЭЛЛЬ ПРО®, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД®, МОДЭЛЛЬ МАМ®, МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА®. **Международное непатентованное название:** ципротерон+этинилэстрадиол*, дроспиренон + этинилэстрадиол + этинилэстрадиол [Нобор]. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой*, таблетки, покрытые пленочной оболочкой*, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой*. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированное контрацептивное средство (эстроген + андандроген), контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген), гестаген. **Показания к применению:** контрацепция*, контрацепция у женщин с явлениями андрогенизации*, лечение андрогензависимых заболеваний (синдром у женщин (келулярные угри (асе рупорупулоза, асе подулоциста), себорея, андрогенетическая алопеция, гирсутизм)), контрацепция и лечение угревой сыпи средней тяжести (асе vulgaris)*, контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС. **Противопоказания:** тромбозы* и тромбоэмболии*, наличие в данный момент венозной тромбоэмболии*, состояния, предшествующие тромбозу* (венозному или артериальному) тромбозу*, инфаркт с остротой неврологическими симптомами*, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями*, множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза*, неконтролируемая артериальная гипертензия*, панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией*, печеночная недостаточность*, тяжелые заболевания печени*, опухоли печени*, выделение гормонозависимых злокачественных заболеваний* и опухоли* или подозрение на них*, вагинальное кровотечение неясного генеза*, беременность или подозрение на нее*, период грудного вскармливания*, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата*, непереносимость лактозы*, галактозы*, сахарозы*, дефицит лактазы*, сахарозы/изомальтазы*, глюкозо-галактозная мальабсорбция*, тяжелая и/или острая почечная недостаточность*, надпочечниковая недостаточность*, тяжелая дислипидемия*, возраст до 18 лет*, однократное применение препарата в период беременности*, период постменопаузы*. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 1 таблетке непрерывно в течение 28 дней*, внутрь непрерывно в течение 31 дня по 1 таблетке в сутки*. Каждый последующий цикл приема начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки*. Полная информация — см. инструкции по применению. **Побочное действие:** наиболее частыми побочными эффектами были: тошнота*, головная боль*, увеличение массы тела*, головная боль*, мигрень*, депрессия*, эмоциональная лабильность*, депрессивное и подавленное настроение, смена настроения*, снижение либидо*, боль в молочных железах*, нагрубание* и повышение чувствительности молочной железы*, нарушения менструального цикла*, ациклические кровотечения* и кровянистые выделения*, нерегулярные маточные кровотечения*, кровотечения из влагалища неясного генеза*, отсутствие менструальноподобного кровотечения*, аменорея*, метроррагия*, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения*, белые, кандидозные вульвовагиниты*, грибовидные инфекции*, акне*, назобарингит*. Полная информация — см. инструкции по применению. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности*. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту*. С подробной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по применению. А. МОДЭЛЛЬ ПЬЮР, В. МОДЭЛЛЬ ПРО, С. МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, Д. МОДЭЛЛЬ МАМ, Е. МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Не для передачи пациентам и посетителям аптек.** **Единственная линейка контрацептивов в РФ под единым «этикетным» брендом.** Единственная линейка контрацептивов в РФ, в составе которой одновременно препараты с МНН дезогестрел 0,075 мг, ципротерон 2 мг + этинилэстрадиол 0,035 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,01 мг, http://gfs.rosminzdrav.ru/ 23.01.2017. 1. Справедливо для женщин с явлениями гиперандрогении. 2. Прием лекарственного средства. 3. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПЬЮР 4. Auphilik S. et al. Clinical Trials Journal. 1990; 27(6):392-402. 5. Задержка жидкости в предменструальный период. 6. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ТРЕНД. 7. Первый препарат на российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня. gfs.rosminzdrav.ru 22.11.2016. 8. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. 9. Оценка роста, физического и психомоторного развития не выявила каких-либо различий у детей, чьи матери принимали дезогестрел, с мальчиками, чьи матери использовали интраутеринный метод контрацепции (медные внутриматочные спирали)*. Тем не менее, необходимо тщательно наблюдать за развитием и ростом грудного ребенка, мать которого принимает препарат*. 10. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ МАМ. 11. Bjarnadottir R. et al. BJOG. 2001; 108:174-80. 12. Не являются показанием к применению. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивные препараты (КОК), менструальный цикл становится более регулярным, даже наблюдаются болезненные менструации, уменьшаются интенсивность менструальноподобного кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии*. 13. Инструкция по применению препарата МОДЭЛЛЬ ПРО. За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Вавилова, д. 35. Тел. +74956442234, Факс +74956442235, www.teva.ru. MMAM-RU-00228-00K-PHARM РЕКЛАМА

ЭСТРИОЛ В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эстриол является эффективным и безопасным препаратом для лечения климактерического синдрома, генитоуринарного синдрома, в комплексной терапии пролапса гениталий, атрофических процессов в менопаузе, гипострогении, при шеечном факторе бесплодия.

Ключевые слова: климактерический синдром, эстриол, генитоуринарный синдром, цервикальный фактор бесплодия, пролапс гениталий.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., E.G. NAZARENKO, PhD in medicine

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

ESTRIOL IN THERAPY OF VARIOUS GYNECOLOGICAL DISEASES

Estriol is an effective and safe drug to treat climacteric syndrome, genitourinary syndrome, in a complex therapy of genital organs prolapsed, atrophic processes at the menopause stage, hypoestrogenia, at cervical factor of infertility.

Keywords: climacteric syndrome, estriol, genitourinary syndrome, cervical infertility factor, genital organs prolapse.

Популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте средней продолжительности жизни человека, и женщины в частности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. возможно четырехкратное увеличение численности женщин старше 80 лет [1]. При этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода. Климактерический период является физиологическим состоянием в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходит постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов. Это период сложной возрастной перестройки организма, связанный с угасанием репродуктивной системы, значительно отражается на качестве жизни женщины [2]. Выделяют три фазы климактерического периода: пременопаузу, менопаузу и постменопаузу. Пременопауза начинается после 45 лет и длится от 2 до 6 лет [3].

Климактерический период нередко осложняется климактерическим синдромом. Климактерический синдром – это комплекс вазомоторных, эндокринно-обменных и нервно-психических нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. Наиболее типичные симптомы – приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, потливость, учащенное сердцебиение, головокружение, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность (рис. 1) [4].

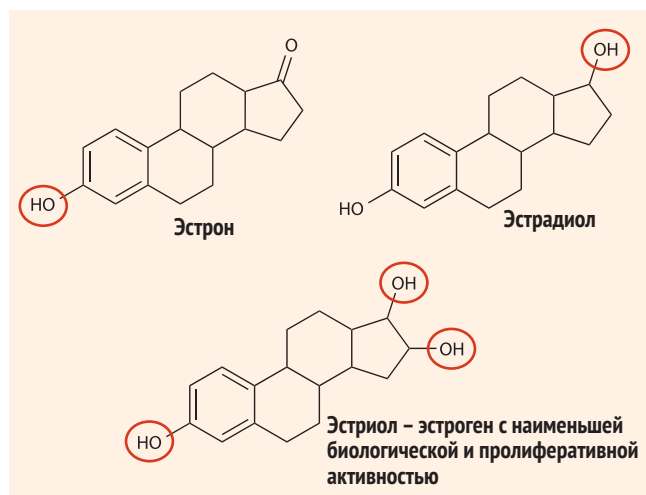
Современные методы лечения климактерического синдрома можно разделить на две основные группы:

гормональные и негормональные. Гормональные методы лечения являются ведущими и объединены под названием «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) [5]. В последние годы вместо этого термина используется термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ). В МГТ могут использоваться натуральные эстрогены, а также различные средства, которые отличаются по химической структуре [6].

Гормональные препараты могут использоваться системно (перорально), местно, а также в различных комбинациях (таблетки + свечи, крем). Для гормональной терапии климактерического синдрома используются натуральные эстрогены, которые отличаются друг от друга по химической структуре, а следовательно, и по биологическим эффектам. Из трех основных эстрогенов человеческого организма (эстрон, эстрадиол и эстриол) эстриол

Рисунок 1. Симптомы и последствия климактерического синдрома



Рисунок 2. Химическая структура натуральных эстрогенов

обладает наименьшей биологической и пролиферативной активностью, связанной с его химической структурой (рис. 2) [7, 8].

Основные фармакологические характеристики эстриола – его безопасность, селективность и эффективность. Наибольшая селективность эстриола проявляется к эстрогенным рецепторам уретры, мочевого пузыря, влагалища при сравнительно малом связывании с эстрогенными рецепторами в других органах-мишенях. Кроме того, по данным многочисленных исследований, применение эстриола не приводит к повышению риска развития рака молочных желез и эндометрия, возникновению тромбозов, неблагоприятных эффектов при взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

Кроме того, эстриол, воздействуя на эпителий, обуславливает его эффективность в отношении профилактики расстройств вегетососудистой системы и гинекологических и урологических симптомов. Важное значение имеет кратковременность его действия (1–4 ч), а также максимальная биодоступность в месте действия благодаря наличию локальных форм (рис. 3) [9].

Одним из показаний к применению эстриола в таблетированной форме является климактерический синдром

Рисунок 3. Преимущества эстриола

Преимущества эстриола:

- ✓ Селективное действие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру
- ✓ Короткий период действия (1–4 ч)
- ✓ Отсутствие пролиферации органов-мишеней: эндометрия и молочных желез
- ✓ Оптимальная биодоступность в месте действия благодаря интравагинальному введению

с вегетососудистыми и нейроэндокринными нарушениями (преимущественно приливы, ночная потливость, нарушение ритма сна и др.), приводящий к снижению качества жизни женщины, а также гипоестрогении различного генеза [10]. При лечении климактерических расстройств (приливы, ночная потливость) используют таблетированные формы: по 2 таблетки Овестина 2 р/сут в течение недели с постепенным снижением дозы до 1 таблетки 1 р/сут (возможно длительно). Представляется целесообразным применение таблетированной формы Овестина при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести, преимущественно с преобладанием вегетососудистых нарушений или при наличии гестаген-обусловленных побочных реакций в анамнезе, а также с наличием гиперпластических процессов молочных желез и эндометрия в анамнезе, при противопоказаниях к комбинированной МГТ.

Генитоуринарный менопаузальный синдром, который проявляется атрофией слизистых нижних отделов мочевого тракта, обусловленной эстрогенной недостаточностью, диспареунией, сухостью и зудом во влагалище и нижних отделах мочевого тракта, нарушением мочевого выведения, умеренным недержанием мочи, а также рецидивирующим вульвовагинитом и циститом (рис. 4), – наиболее частое показание к применению эстриола. Это, безусловно, связано с преимуществом эстриола [11, 12].

Рисунок 4. Генитоуринарный синдром. Дефицит эстрогенов

Генитоуринарный синдром. Дефицит эстрогенов

- ✓ Блокирует митотическую активность клеток базального и парабазального слоев эпителия
- ✓ Приводит к замедлению и прекращению процессов пролиферации и к истончению слизистой оболочки экзо- и эндоцервикса

При генитоуринарном синдроме (рис. 5) назначают 2–4 таблетки в день в течение первых 4 недель с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с симптоматикой. Далее назначается поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Следует стремиться использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Женщинам, которые ранее не получали препараты ЗГТ, лечение препаратом Овестин можно начинать в любое время [13].

Эстриол используется также в пред- и послеоперационном лечении при проведении операций на влагалище женщинам в постменопаузе. Как известно, пролапс гениталий составляет от 28 до 39% в структуре гинекологических заболеваний [14]. При этом 15% пациенток нуждаются в хирургической коррекции. Пик заболеваемости приходится на женщин старше 50 лет с несостоятельностью мышц тазового дна.

Пролапс гениталий представляет собой сложный динамический процесс, всегда имеющий прогрессирующее течение, сопровождаясь развитием структурно-функциональных нарушений в организме, часто дегенеративного характера. Причина его развития многофакторна и до настоящего времени недостаточна изучена. Выделяют две основные причины развития пролапса: роды, особенно вагинальные, и процесс старения, связанный с гипоестрогенией.

Для гормональной терапии климактерического синдрома используются натуральные эстрогены, которые отличаются друг от друга по химической структуре, а следовательно, и по биологическим эффектам

Пролапс гениталий – во многом эстрогензависимое заболевание. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительной тканях и сосудистых структурах уретры, детрузоре. Эстрогенный дефицит сопровождается ухудшением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшается диаметр артерий влагалища, снижается количество мелких сосудов, истончаются их стенки, что ведет к уменьшению трансудации. Сходные изменения происходят в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально. Активным дилататором, влияющим на состояние сосудистых сплетений, считается вазоактивный интерстициальный полипептид,

синтез которого во влагалищной стенке также является эстрогензависимым.

Важным фактором при гипоестрогении является замедление скорости обновления коллагена и образование большого количества «сшивок» между его волокнами в мышцах тазового дна, в круглой связке матки и соединительнотканых структурах малого таза.

Оказывая быстрый эффект в отношении урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов, эстриол восстанавливает нормальную структуру слизистой оболочки влагалища и мочевого пузыря, препятствует развитию инфекции и воспаления, стимулирует пролиферацию влагалищного эпителия и эпителия уретры, а также секреции слизи во влагалище и в просвете уретры, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки уретры и влагалища, увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры, связочном аппарате малого таза, повышает тонус гладкой мускулатуры влагалища, уретры, мышц тазового дна, способствует удержанию мочи. Первые признаки клинического улучшения наблюдаются уже через пять дней терапии в обычном режиме. Скорость наступления клинического эффекта, как правило, зависит от степени атрофии влагалищного эпителия или эпителия уретры и индивидуальной чувствительности к препарату [5].

Около 30% женщин нуждаются в повторном оперативном лечении в связи с развитием рецидива [16]. Патогенетически обоснованная гормональная терапия эстриолом в предоперационном периоде, а также использование его в послеоперационном периоде позволяет снизить число рецидивов. Очевиден связан-

Рисунок 5. Эстрогены в лечении атрофического цистоуретрита



ный с этим экономический эффект, т. к. затраты на предупреждение симптомов гораздо меньше, чем на их лечение. Снижение риска инфекционных осложнений, связанных с гипоестрогией, позволяет свести до минимума использование антибактериальных средств, тем самым позволяя избежать резистентности к этим препаратам [17].

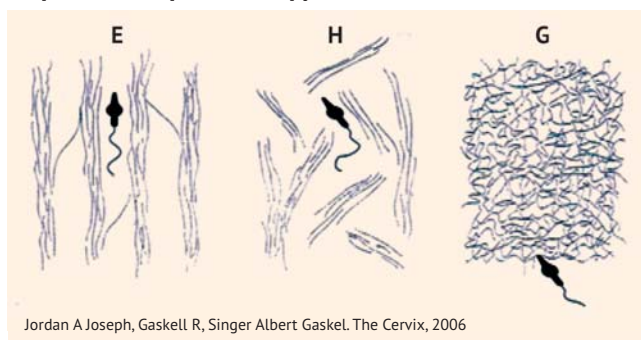
Одним из показаний к применению эстриола в таблетированной форме является климактерический синдром с вегетососудистыми и нейроэндокринными нарушениями (преимущественно приливы, ночная потливость, нарушение ритма сна и др.), приводящий к снижению качества жизни женщины, а также гипоестрогении различного генеза

Другое показание к применению эстриола – гипоестрогения различного генеза. Чрезвычайно важным является возможность использования эстриола как средства для дифференциальной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе, позволяя точно оценить клеточный состав при сомнительных результатах цитологического исследования (рис. 6) [18–20].

В репродуктивном возрасте назначение эстриола у женщин используется при цервикальном факторе бесплодия. Известно, что частота цервикальных форм бесплодия составляет 5–10%. Причинами могут являться как анатомические нарушения (например, врожденные аномалии), так и приобретенные (например, после хирургических воздействий, конизации шейки матки, после частых выскабливаний цервикального канала), после разрывов шейки матки, лучевой терапии [21].

Кроме того, причиной цервикального бесплодия могут быть функциональные нарушения в связи с нарушением выработки и изменением состава цервикальной слизи, что может быть связано с гормональными

Рисунок 7. Схема изменений цервикальной слизи в различные фазы менструального цикла



Jordan A Joseph, Gaskell R, Singer Albert Gaskel. The Cervix, 2006

нарушениями (ановуляция, гипоестрогения), инфекциями, передающимися половым путем, а также иммунологическими факторами (например, наличием антиспермальных антител).

По химическому составу цервикальная слизь представляет собой гидрогель с низкомолекулярным весом, муцин, иммуноглобулины. Высокое содержание воды изменяется в течение менструального цикла (рис. 7) [22].

Существует большое количество функциональных тестов для определения качества цервикальной слизи. Преимуществом эстриола является то, что он обладает селективным действием на эпителий шейки матки, влагалища и вульвы, не оказывая влияния на эндометрий. При этом происходит нормализация количества и качества цервикальной слизи и микрофлоры влагалища, а соответственно, pH влагалищной среды. Для этого назначают эстриол в дозировке 1–2 мг/сут с 6-го по 15-й день менструального цикла.

Во многом пролапс гениталий связан с развитием гипоестрогении. Эстрогенный дефицит сопровождается ухудшением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы

Рисунок 6. Атрофический цервицит и L-SIL

Применение 3 доз эстриола с интервалом в 3 дня у женщины 56 лет с подозрением на CIN II

Контрольная кольпоскопия через 10 дней после начала лечения. Нормальная кольпоскопическая картина



Эстриол выпускается в различных формах: таблетированной – для перорального применения; для местного применения – крем и свечи. При необходимости таблетированную форму можно сочетать с местными формами эстриола (свечи, крем). При назначении эстриола не требуется последующего назначения гестагенов. Эстриол купирует генитоуринарные нарушения, способствуя созреванию клеток эпителия, восстановлению pH влагалища, улучшая микроциркуляцию слизистой оболочки влагалища [23].

Кроме того, противопоказаний для назначения эстриола значительно меньше, чем к препаратам комбинированной МГТ, содержащей эстрадиол (рис. 8).

Гипоестрогенные состояния влагалища приводят к уменьшению или исчезновению гликогена из промежу-

Рисунок 8. Противопоказания к применению препаратов МГТ**Овестин (эстриол)**

Гиперчувствительность, тромбозы (венозные и артериальные), эмболия, выраженные нарушения функции печени, гормонозависимые опухоли матки или молочных желез, маточные кровотечения неясной этиологии, отосклероз, значительный зуд или холестатическая желтуха (в т. ч. в анамнезе, беременность)

Фемостон (эстрадиол + дидрогестерон)

Диагностированный или подозреваемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе; рак эндометрия или другие гормонозависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясной этиологии; подтвержденный острый тромбоз глубоких вен или тромбоз легочных сосудов в анамнезе; нарушения мозгового кровообращения; острые или хронические заболевания печени, в т. ч. в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); гиперчувствительность к компонентам препарата; установленная или предполагаемая беременность; период грудного вскармливания

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств 2015 г.
Под ред. Чучалина А.С.

точных клеток, изменению pH вагинальной среды, что в дальнейшем приводит к колонизации влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта. Это, в свою очередь, приводит к развитию инфекционных процессов влагалища и мочевых путей [24].

Урогенитальные инфекции наиболее часто встречаются у женщин старше 65 лет, эпизоды инфекций могут быть стертыми. У 10–15% женщин в возрасте старше 50 лет возникают повторные эпизоды инфекций нижних отделов мочевых путей: атрофический вагинит, вульвит, уретрит, цистит. Клинически это проявляется нарушением мочеиспускания, неприятными ощущениями в области уретры и влагалища, связанными с актом мочеиспускания, сухостью, зудом, болью, жжением и дискомфортом во влагалище, диспареунией, контактными кровянистыми выделениями, вторичным инфицированием нижних отделов половых путей [25].

Преимуществом эстриола является то, что он обладает селективным действием на эпителий шейки матки, влагалища и вульвы, не оказывая влияния на эндометрий. При этом происходит нормализация количества и качества цервикальной слизи и микрофлоры влагалища, а соответственно, pH влагалищной среды

При местном лечении Овестин используют свечи или крем по 500 мг эстриола на ночь (1 свеча или 1 доза крема) ежедневно в течение 2–4 недель, затем 1 доза

2 раза в неделю (поддерживающая доза) длительно. Поддерживающая терапия должна носить постоянный характер и может назначаться даже пожизненно с обязательным осмотром на приеме у лечащего врача один раз в год. При выраженном атрофическом вульвовагините, уретрите, цистите доза эстрогенов может быть увеличена в 2 раза (от 0,5 г до 1 г на ночь) с проведением контрольных осмотров через каждые 1–2 недели. Повышение показателя кариопикнотического индекса до 25–30% свидетельствует о нормализации слизистой влагалища [26].

МГТ с применением эстриола является «золотым стандартом» лечения генитоуринарного синдрома. При этом предпочтительна местная форма эстриола, которая оказывает пролиферативное действие на ткани нижнего отдела половых и мочевыводящих путей ввиду короткого селективного и эффективного действия [27].

Гипоэстрогенные состояния влагалища приводят к уменьшению или исчезновению гликогена из промежуточных клеток, изменению pH вагинальной среды, что в дальнейшем приводит к колонизации влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта

В ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ проведено клиническое исследование по изучению эффективности препарата Овестин в таблетированной форме (50 пациенток) [28]. В ходе исследования было выявлено, что при лечении 2 мг препарата Овестин перорально положительный эффект был достигнут у всех пациенток, причем максимальный эффект отмечался со 2-й недели приема препарата. При этом уменьшалась частота и интенсивность симптомов климактерического синдрома (приливы, повышение потливости, возбудимость, нарушения сна и т. д.), индекс Купермана снижался с 43,4 до лечения до 14,6 через 12 недель после начала лечения. Неблагоприятные явления при лечении Овестином возникли у 5,4% пациенток и проявлялись в виде тошноты и кожного зуда. Ни одна пациентка не прекратила лечение досрочно, и большинство из них продолжили прием препарата после завершения исследования на длительной основе.

19 рандомизированных исследований, включивших 4 162 женщины, доказали абсолютную эффективность и безопасность локальной эстрогенотерапии в лечении вульвовагинальной атрофии как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной МГТ и в комбинации с пессариями.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин), ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы, является одним из эффективных, приемлемых и относительно безопасных методов терапии при различных гинекологических заболеваниях.

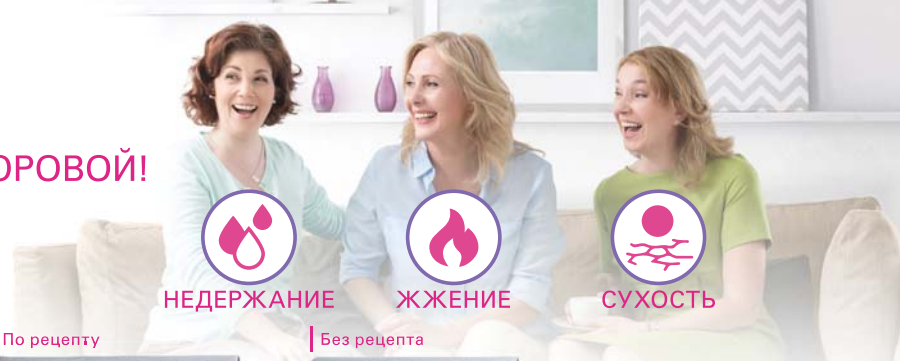
ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.
2. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М., 2011: 14-27.
3. Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н., Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология, МЕДпресс-информ, 2015.
4. Novak's Gynecology. J.S.Berek(Ed.) M.M.S.C., 2002.
5. Santoro N et al. Menopausal symptoms and their management. *Endoc met*, 2015, 44: 497-515.
6. Зайдиева Я.З. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология*, 2011, 13(3): 8-12.
7. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int. J. Womens Health*, 2014, 6: 47-57.
8. Al-Safi ZA, Santoso N. MHT and menopausal symptoms. *Fertil Steril*, 2014, 101(4): 905-915.
9. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая медицина. 2012: 128-135.
10. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review, 2015.
11. Nyirjesy P. Postmenopausal Vaginitis. *Current Infectious Disease Reports*, 2007, 9: 480-484.
12. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. *Consilium Medicum*, 2015, 66-68.
13. Глазунова А.В., Юренина С.В., Ермакова Е.И. Вагинальная атрофия. *Акушерство и гинекология*, 2014, 2: 21-26.
14. Rahn D, Ward R, Sanses T, Carberry C, Mamik M. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines, 2015.
15. Tochiew GF, Toktar LR, Semyatov SD. Compliance and importance in pelvic organ prolapsed. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 191-200.
16. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовом недержании мочи. *Медицинский совет*, 2016, 2: 96-99.
17. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet. Gynecology*, 2013, 121(2): 354-374.
18. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*, 2005.
19. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008.
20. Марченко Л.А., Табеева Г.И. Ведение женщин со своевременной и преждевременной менопаузой. *Казанский медицинский журнал*, 2008, 1(89).
21. Зардашвили М.Д., Назарова Н.М., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Франкевич В.Е., Прилепская В.Н. Молекулярные маркеры цервикальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*, 2016, 1.
22. Jordan JA, Gaskell R, Singer A. The cervix, Wiley, 2006.
23. Юренина С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии. *Проблемы репродукции*, 2015, 3: 122-126.
24. Palmaa F, Volpea A, Villa B, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study, *Maturitas*, 2016.
25. Серов В.Н. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М., 2008.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Под ред. Чучалина А. Г. М., 2015 г.
27. Тарасов Н.И., Миронов В.Н. Современная догоспитальная диагностика и лечение недержания мочи у женщин, Учебно-методическое пособие для врачей общей практики, урологов, гинекологов, неврологов. 2003.
28. Прилепская В.Н., Межевитина Е.А., Ледина А.В., Назарова Н.М. Клиническое исследование эффективности препарата Овестин в таблетированной форме, 2003-2004 гг., М. Тезисы научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь», 2004.



Овестин
Эстриол

ПРИВЫЧКА БЫТЬ ЗДОРОВОЙ!





НЕДЕРЖАНИЕ

По рецепту



ЖЖЕНИЕ

Без рецепта



СУХОСТЬ

Без рецепта



Таблетки



Суппозитории



Крем

Для профилактики и комплексного лечения местных симптомов климакса, вызванных эстрогенодефицитом

1 УПАКОВКА = 4 МЕСЯЦА ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ¹

1. Инструкция по медицинскому применению Овестин® крем | ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2, Бизнес-Центр «Империум Тауэр», 31 эт. | www.ovestin.ru, | aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk | Рег. удостоверения: Овестин® крем П N013327/02 от 24.11.2016, Овестин® суппозитории П N013327/01 от 10.01.2017, Овестин® таблетки П N013327/03 от 01.12.2014 | Материал предназначен для специалистов, занятых в сфере здравоохранения | Реклама | RU-EST-0716-0047

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, д.м.н., А.Н. МГЕРЯН, П.Р. АБАКАРОВА, к.м.н., Э.Р. ДОВЛЕТАНОВА, к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИКЛОФЕНАК И ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Нарушения менструального цикла являются извечной женской проблемой, однако лечение этих состояний открывает все новые и новые грани. Одной из самых распространенных проблем являются боли внизу живота во время менструаций. Эта форма расстройств менструального цикла требует особого внимания, т. к., по данным разных авторов, от 30 до 75% женщин отмечают болезненность при менструации различной степени выраженности. При этом около 10% женщин отмечают наряду с резкой болезненностью выраженное ухудшение общего состояния вплоть до временной утраты трудоспособности. Кроме того, известно, что болезненные ощущения влияют на эмоциональную сферу, психическое и общее состояние женщины и, как следствие, на внутрисемейные отношения, что также обуславливает не только медицинскую, но и социальную актуальность этой проблемы (Сметник В.П., Тумилович Л.П., 1998).

Ключевые слова: дисменорея, боль, обезболивание, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, витамины группы В.

E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.R. DOVLETHANOVA, PhD in medicine
Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Russia's Ministry of Health, Moscow
PROSPECTS FOR THE USE OF MEDICATIONS CONTAINING DICLOFENAC AND B VITAMINS IN THE TREATMENT OF PRIMARY DYSMENORRHEA

Menstrual irregularities are an eternal female problem, in the treatment of which ever new aspects are opening. One of the most common problems is pain in the abdomen during menstruation.

This form of menstrual disorder requires special attention, since, according to different authors, menstrual cramps of various severity are registered by 30 to 75% of women. However, about 10% of women, along with sharp pain, speak about deterioration of the general condition to the extent of temporary disability. Moreover, it is known that pain affects the emotional sphere, mental and general condition of the woman, and as a consequence, the relations within the family, thus making it a relevant healthcare and social problem (Smetnik V.P., Tumilovich L.P., 1998).

Keywords: dysmenorrhea, pain, pain relief, NSAIDs, diclofenac, B-group vitamins.

В международной классификации болезней болезненные менструации определены термином «дисменорея».

Дисменорея – это нарушение менструального цикла, основным клиническим проявлением которого является болевой синдром во время менструации, который возникает в первый день или за несколько дней до нее и продолжается в течение всей менструации и даже после нее. Выделяют первичную и вторичную дисменорею.

Первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями, не связанными с заболеваниями со стороны органов малого таза [1]. Наиболее часто первичная дисменорея встречается у подростков [2], как правило через 1 год после менархе. Боли могут быть схваткообразными, однако нередко бывают и ноющего характера, возникают за 12–24 ч до менструации или в первый день цикла. Продолжительность их колеблется от 2 ч до окончания менструального кровотечения.

Необходимо отметить, что дисменорея характеризуется не только болезненными менструациями, но и вегетативно-сосудистыми (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание, чувство онемения рук и ног, отеки

век, лица и др.), эмоционально-психическими (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), обменно-эндокринными (рвота, ощущение ватных ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т. д.) нарушениями.

Этиология первичной дисменореи до настоящего времени окончательно не изучена. Главенствующая роль в данной патологии отводится нарушениям в корковых, подкорковых отделах головного мозга, а также гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, что, в свою очередь, сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений. Результаты многочисленных исследований показали роль нарушения сократительной способности матки, внутриматочного давления, маточно-го кровотока и появления медиаторов боли в возникновении первичной дисменореи.

Болезненные сокращения матки у женщин с дисменореей связаны с интенсивной сократительной активностью миометрия, что приводит к повышенной продукции простагландинов (ПГ) в условиях гипоксии. Механическое давление или химические последствия гипоксии могут

активировать маточные афферентные волокна, которые проводят в последующем информацию в центральную нервную систему таким образом, что это может провоцировать боль. Кроме гипоксии, повышенной сократительной активности матки и увеличения внутриматочного давления, существует ряд других факторов, которые могут оказывать существенное влияние на процесс возникновения боли. Таким фактором может быть прямая активация маточных афферентных волокон разными химическими субстанциями (ПГ и лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, вазопрессин), влияющими на метаболизм эйкозаноидов. Среди теорий, объясняющих развитие первичной дисменореи, ведущее место принадлежит простагландиновой [3–5], согласно которой возникновение первичной дисменореи связывают с высоким уровнем ПГФ2α и ПГЕ2 и/или увеличением соотношения фракций тромбоцитарного фактора (ПГФ2α/ПГЕ2) в менструальном эндометрии [4, 6]. Во время лютеиновой фазы менструального цикла миоэпителий выделяет ПГ, являющиеся мощными стимуляторами его сократительной функции. Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ПГ и ионами Ca²⁺ и K⁺, в норме находящимися внутри клетки. Во время менструации нарушается проницаемость клеток и биологически активные вещества выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к увеличению их уровня в крови, что повышает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде гипертензии (спазм сосудов и/или длительная вазодилатация и венозный застой) приводит к развитию гипоксии клеток. Накопление аллогенных веществ ведет к раздражению нервных окончаний и возникновению боли, ее усилению способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким активным и остаточным давлением и зависит во многом от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Повышение его уровня стимулируется образованием ПГФ2α, причем данный процесс гормонозависим. Под влиянием повышенной концентрации ПГ и ионов кальция и калия в матке может возникать ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи, кардиалгий и тахикардии.

При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний, чаще всего это эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, опухоли яичников, тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий и др. Боль может быть разной интенсивности, ноющего характера, способна начинаться до и заканчиваться после начала менструального кровотечения, может быть не связана с менструальным циклом, возникает у

женщин более зрелого возраста и др. [5, 7, 8]. С первого знакомства с пациенткой и до установления причины дисменореи врач проводит дифференциальную диагностику между двумя формами заболевания, используя комплекс разных методов исследования и ориентируясь на свои знания гинекологии в целом. При этом диагностический поиск должен идти по пути исключения вторичной дисменореи.

При эндометриозе отмечается множественная локализация очагов, широкий диапазон симптомов (боль, диспареуния, гиперменорея, метроррагия, увеличение матки и яичников перед менструацией и т. д.). Для боли при эндометриозе характерна цикличность (возникновение за 5–7 дней до менструации, нарастание ее ко 2–3-му дню с последующим постепенным исчезновением после менструации). Наблюдается тенденция к прогрессированию процесса.

При миоме матки болевой синдром сопровождается кровотечением, анемией, учащенным мочеиспусканием, запорами и отеками нижних конечностей.

При острых воспалительных процессах вторичная дисменорея сопровождается подъемом температуры, изменениями в параметрах крови, выявляются возбудители воспалительного процесса, определяются соответствующие изменения в области придатков и матки. При хронических воспалительных процессах могут отмечаться изменения нервной системы по восходящему типу, которые клинически проявляются ганглионевритами (вирус простого герпеса, стафилококк), плекситами, невралгиями и нарушением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, триггерные зоны при этом Th10–L2; S2–S4, так же отмечается симптоматика спаечного процесса.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в настоящее время является одним из наиболее актуальных методов терапии первичной дисменореи при отсутствии противопоказаний к ним (уровень доказательности IA) [9]. Первичная дисменорея эффективно устраняется ингибиторами синтеза ПГ в 70–80% случаев и еще в 10% случаев пероральными контрацептивными препаратами (уровень доказательности IA) или контрацептивами длительного действия: этоноргестрелом, левоноргестрелом, медроксипрогестероном (уровень доказательности IIB).

НПВП вошли в лечебную практику достаточно давно. Так, уже в конце 1970-х гг. использовались напроксен и индометацин. В то время они применялись преимущественно у тех пациенток, которым были противопоказаны гормональные контрацептивы. При использовании индометацина хороший результат был получен у 71% пациенток в отличие от 40% при использовании ацетилсалициловой кислоты и 21% – плацебо. С медицинской точки зрения в то время дисменорею рассматривали как психосоматическое состояние, которое требовало в большей степени вмешательства психоаналитика, чем медикаментозной коррекции. Недавние исследования биохимии ПГ и их роли в патофизиологии первичной дисменореи точно установили причину данного заболевания. Выяс-

нилось, что в ее основе лежат биохимические нарушения, в отличие от вторичной дисменореи, при которой имеют место морфологические изменения. При первичной дисменорее повышенная продукция ПГ может быть снижена до нормального уровня использованием НПВП, блокирующих циклооксигеназу (ЦОГ), уровень которой повышен во время менструации. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность этого класса препаратов. Основной эффект НПВП заключался в снижении уровня ПГ. В отдельных исследованиях установлено, что у некоторых женщин повышается продукция не ПГФ_{2α}, а эндометриального лейкотриена. По данным литературы, в США 50% женщин детородного возраста страдают первичной дисменореей, что обуславливает потерю 600 млн рабочих часов и 2 млрд долл. ежегодно. Таким образом, эффективное, простое лечение данного заболевания не только улучшает качество жизни женщин, но и имеет положительный экономический эффект [10, 11].

Механизм действия НПВП: ингибирование активности фермента ЦОГ, катализирующее образование ПГ, мощных ингибиторов воспалительного процесса, из арахидоновой кислоты. НПВП обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Данные препараты понижают содержание ПГ в менструальной крови и купируют дисменорею.

НПВП подразделяются на препараты короткого (с коротким периодом полувыведения до 4 ч) и длительного действия (с периодом полувыведения 12 ч и более). Среди широко применяемых при дисменорее препаратов наиболее распространены НПВП с коротким сроком полувыведения (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.).

Основным путем введения НПВП при наличии дисменореи остается пероральный прием. Применение НПВП в виде ректальных свечей не имеет особых преимуществ перед их пероральным применением, поскольку биодоступность препарата при этом снижается. Наряду с этим, уменьшается и эффективность, в результате необходима большая доза и повышается риск возникновения проктита. Свечи целесообразно назначать при невозможности использования данного препарата перорально. Внутримышечное введение НПВП возможно как средство быстрого купирования острой боли, однако длительное введение (более 2–3 дней) не рекомендуется, т. к. для НПВП характерно развитие мышечных некрозов в месте инъекции, развитие инфильтратов и нагноений.

На основании обзора, который был проведен по поисковым системам Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (2008 г.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (I квартал 2008, 2014 гг.), MEDLINE (1966–2008 гг.) и EMBASE (1980–2008 гг.), было установлено, что группа НПВП является наиболее эффективной в устранении боли при первичной дисменорее с учетом их побочных эффектов.

Несмотря на появление большого количества новых НПВП, «золотым стандартом» признаны производные фенилуксусной кислоты – диклофенак калия и диклофенак натрия [12, 13]. Диклофенак относится к неселективному ингибитором ЦОГ, оказывает сбалансированное воздействие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обуславливает удачный профиль безопасности, обладая сравнительно низким риском как ulcerогенного действия, так и сердечно-сосудистой патологии [14].

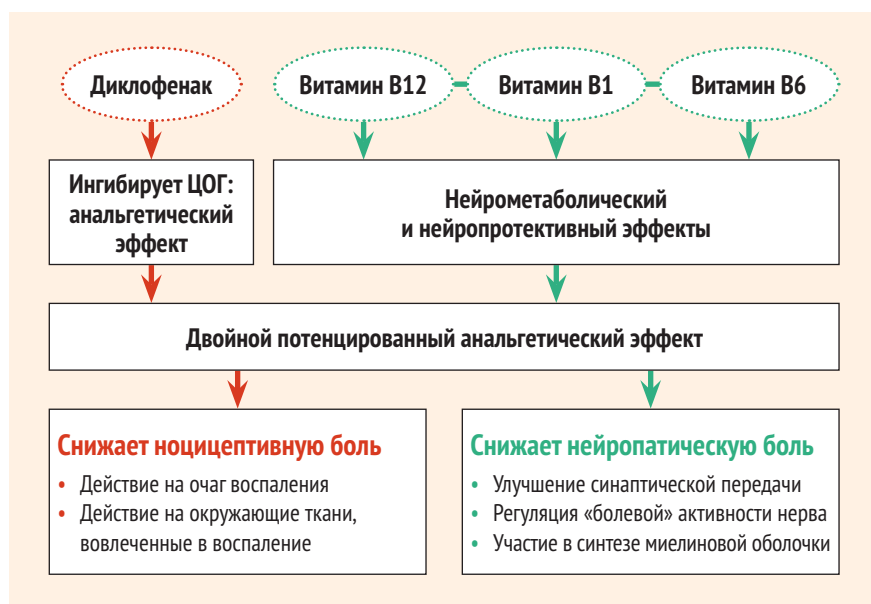
Диклофенак хорошо и полностью всасывается в кишечнике, максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2–3 ч. Примерно 50% препарата метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»). После повторных приемов препарата показатели фармакокинетики не изменяются. При соблюдении рекомендуемого режима дозирования препарата кумуляции не отмечается. Также установлено, что диклофенак обладает высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения [15].

В последнее время с целью повышения эффективности НПВП применяют вспомогательные средства, позволяющие добиться обезболивающего эффекта с применением меньших доз препаратов и более низким риском развития побочных эффектов. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о роли витаминов группы В в терапии дисменореи. Опубликовано около 90 работ, где показано клиническое улучшение на фоне применения данных витаминов для комплексного лечения болевых симптомов. Показано, что витамины группы В ингибируют синтез и блокируют действие воспалительных медиаторов, а также их взаимодействие с рецепторами. Также установлено, что они усиливают действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных медиаторов – и эффект опиоидных анальгетиков [16, 17].

Известно, что витамин В1 (тиамин) является первым водорастворимым витамином, оказывающим положительное влияние на нервно-мышечную систему, в т. ч. на сокращения матки [18]. В исследовании, проведенном Зафари и соавт., показано, что витамин В1 уменьшает симптомы предменструального синдрома (ПМС) и дисменореи, что связано с его функцией кофермента в метаболизме углеводов. К тому же он входит в состав основной аминокислоты, играющей важную роль в возникновении физических и психоневрологических симптомов при ПМС [19]. Еще в 1988 г. было показано, что витамин В1 нередко используется при таких функциональных состояниях, как тошнота, рвота, депрессия, усталость, дисменорея, спастическая мышечная боль [20–22].

Пиридоксин (витамин В6) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как допамин, серотонин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота.

Рисунок. Механизм действия препарата Нейродикловит



Цианокобаламин (витамин В12) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма: в переносе метильных групп, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток.

Нейродикловит (Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия) представляет собой комбинацию самого изученного НПВП (диклофенак) и витаминов группы В с двойным механизмом действия на боль: ноцицептивную и нейропатическую. Одна капсула содержит: диклофенак 50 мг + тиамин (В1) 50 мг + пиридоксин (В6) 50 мг + цианокобаламин (В12) 250 мкг [23]. Нейродикловит выпускается в форме капсул с модифицированным высвобождением.

Механизм действия Нейродикло- вита представлен на рисунке [16, 24].

В ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кула- кова» имеется опыт применения Нейродикловита у 50 женщин с пер- вичной дисменореей в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст $24,3 \pm 4,5$ года). Длительность заболевания от 0,5 до 10 лет. Средняя длительность заболевания составила $3,0 \pm 0,5$ года.

Интенсивность болевого синдро- ма при дисменорее оценивалась по 4-балльной системе: 0 баллов – отсутствие боли, 1 балл – боль в лег- кой степени, 2 балла – средней сте- пени тяжести, 3 балла – тяжелая сте- пень (табл.).

Эффективность лечения оценива- лась по субъективным ощущениям пациенток с регистрацией показате- лей по визуально-аналоговой шкале и по 4-балльной системе оценки состояния врачом (состояние разби-

тости, нарушение сна, плохое настроение, резкая смена настроений, слабость, потливость, боли внизу живота, обильные выделения, скудные выделения) в индивиду- альной карте пациентки.

Все пациентки отмечали болезненные менструации с менархе. Всем пациенткам проводился комплекс клинико- лабораторных исследований, в т. ч. УЗИ органов малого таза. По данным обследования и УЗИ органов малого таза органической патологии не было выявлено ни у одной пациентки. В результате анкетирования первичная дисме- норее легкой степени была установлена у 24 (48%) жен- щин (1-я группа), средней степени тяжести у 19 (38%) – 2-я группа, у 7 (14%) – тяжелая степень дисменореи (3-я группа). Всем пациенткам был назначен препарат Нейродикловит по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3–6 дней (в зависи- мости от длительности менструального кровотечения). Прием препарата был рекомендован на протяжении 12 циклов. Оценка болевого синдрома оценивалась через 30, 60, 90 и 120 мин после приема препарата.

Таблица. Интенсивность болевого синдрома при дисменорее

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0-я степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
1-я степень – слабовыраженные боли во время менструации, редко приводят к снижению активности	Снижается редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
2-я степень – повседневная активность снижена, пропуск занятий в школе или невыход на работу редко благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно	Единичные	Прием анальгетиков необходим; дают хороший эффект
3-я степень – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

16 (32%) пациенток из 1-й группы, 8 (16%) из 2-й группы и 3 (6%) пациентки из 3-й группы отметили снижение интенсивности болевого синдрома через 120 мин после приема Нейродикловита. Также все пациентки отмечали нормализацию вегетативных проявлений и улучшение психоэмоционального состояния на фоне приема препарата, что предположительно связано с седативным и нейропротективным эффектом витаминов группы В. К концу наблюдения (к 12 мес.) только у 4 (8%) женщин из 3-й группы сохранялись боли в 1-й день менструального цикла, однако пациентки отмечали снижение ее интенсивности. Ни у одной из 50 (100%) женщин не были выявлены побочные явления. Нейродикловит является одним из высокоэффективных препаратов для лечения дисменореи, который обладает выраженным антипроstagландиновым, противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Благодаря наличию в составе витаминов группы В препарат оказывает положительное влияние на психосоматические и вегетососудистые нарушения, что наиболее актуально для женщин с дисменореей тяжелой степени.

Таким образом, менструальные боли, причиной которых не являются органические поражения, рассматриваются как первичная дисменорея, а связанные с поражениями или заболеваниями органической природы – как вторичная дисменорея. Большинство исследователей считает причиной появления дисменореи гиперпроstagландинемии. Наиболее подходящими и патогенетически обоснованными препаратами для начального, пробного лечения первичной дисменореи являются ингибиторы ЦОГ, или нестероидные противовоспалительные анальгетики. Учитывая широкий спектр НПВП, индивидуальный подбор препарата представляется не только важной, но и вполне осуществимой задачей. Согласно полученным результатам Нейродикловит заслуживает внимания в плане использования его при лечении первичной дисменореи, т.к., с одной стороны, он обладает свойствами,

характерными для НПВП (антипроstagландиновое, противовоспалительное, обезболивающее, антиагрегантное действие), с другой стороны, ему присущи качества витаминов группы В и их способности положительно влиять на корково-подкорковые взаимоотношения при данной патологии [12]. Кроме того, комбинация витаминов группы В потенцирует анальгетическое действие диклофенака, что позволяет усилить лечебный эффект при дисменорее и снизить частоту нежелательных явлений на фоне приема препарата. Также важно отметить, что витамины, входящие в состав Нейродикловита, являются водорастворимыми, что исключает возможность их кумуляции в организме.

Безусловно, в определении правильной тактики ведения больных с дисменореей основное значение имеет правильная диагностика ее причин. В основном это относится к вторичным формам заболевания, которые обусловлены органической патологией репродуктивной системы, нередко требующей оперативного лечения. Основной ошибкой в ведении пациенток с данной патологией является длительное их лечение с применением обезболивающих средств без соответствующего диагностического контроля при отсутствии эффекта от назначенной терапии.

Правильно назначенная терапия играет огромную роль в эффективном лечении того или иного заболевания, в частности дисменореи. В процессе лечения научная и техническая подготовка врача сочетается с его личным опытом. Среди множества факторов, обуславливающих качество терапевтического воздействия, подготовка врача играет ведущую роль. Обоснование назначаемого лечения и степень соответствия его конкретному болезненному процессу определяются знанием лечащего врача этиологии и патогенеза данного заболевания, а также умением владеть техникой индивидуально-го подбора того или иного препарата для конкретной пациентки.



ЛИТЕРАТУРА

- Irvani M. The effect Zataria Multiflora on primary Dysmenorrhea. *J. Herb. Drugs*, 2009, 1(2): 55-60.
- O'Connell K, Westhoff C. Self-treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea. *J. Pediatr Adolesc Gynecol*, 2006, 19(4): 285-289.
- Бакулева Л.П., Кузьмина Т.И. и др. Альгодисменорея. Уч. пособие. М., 1988, с. 20.
- Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135: 102.
- Ylikorkala O, Dawood MY. New concept in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*, 1978, 130: 833.
- Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for dysmenorrhea. Online Pub Date, 2011. Review.
- Делигеорглу Э., Арвантинис Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи. *Вестн. рос. ассоциации акушеров и гинекологов*, 1996, 4: 50-2.
- Каннер Р.М. Секреты лечения боли. М.: Бино, 2006; с. 399.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD001751.
- Pinsonneault O, Lefebvre G. Sogc clinical practice guideline Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline 169. Published: December 2005.
- Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am. Fam. Physician*, 2014, 89(5): 341-6.
- Рогожина И.Е. и соавт. Опыт применения Нейродикловита в лечении первичной дисменореи. *Фарматека*, 2010, 20.
- Камчатнов П.Р. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*, 2010, 7.
- Данилов А.Б. Место диклофенака в лечении острой боли. *РМЖ*, 2011, 10.
- Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасности/эффективности. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 01.
- Баринев А.Н., Махинов К.А., Сергиенко Д.А. Острая боль в спине. *Медицинский Совет*. 2016, 8: 44-49.
- Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *Manage pain*, 2016, 4.
- Juli A, Jolin Pelvic pain and dysmenorrhea. *Jana Thais Bereh NoVaks. Gynecology*, 2003: 351-421.
- Zafari M, Aghamohammady A, Tofighi M. Comparing the effect of vitamin B1 and ibuprofen on the treatment of primary dysmenorrhea. *AJPP*, 2011, 5(7): 874-878.
- McCormick DB. Thiamin. In: Shils M. E, Young V. R, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1988: 355-361.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 1999, 318(7195): 1375-1381.
- Yaghmaei M et al. Effects of compounds vitamin B1 & B6 on the treatment of leg cramps during pregnancy. *Journal of Shahrekord medical university of sciences*, 2005, 8(1): 63-69.
- Бадалян О.Л. Рациональное применение комбинированных препаратов диклофенака с витаминами группы В в лечении дорсопатий. *РМЖ*, 2015, 12: 699-705.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейродикловит.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения РФ,
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ),
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ),
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ),
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ),
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»,
- при участии Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL) и Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE).



XXX Юбилейный международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

6–9 июня, 2017

Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НЦАГиП им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

Руководители конгресса:

Адамян Л.В., академик РАН, профессор,
заместитель директора по научной работе ФГБУ
«НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т., академик РАН, профессор, директор ФГБУ
«НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии
и репродуктологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

Конгресс посвящен современным аспектам использования новейших технологий в гинекологии, в том числе возможностям диагностики и коррекции гинекологической патологии (миомы матки, опухолей и опухолевидных образований придатков, эндометриоза, стрессового недержания мочи, пороков развития гениталий, бесплодия, сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии), эндоскопии в сферах реконструктивной хирургии, репродуктологии, акушерства, фетальной хирургии, тазовой хирургии и онкогинекологии, альтернативным высокотехнологичным методикам диагностики и лечения женских болезней.

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, в том числе при участии ведущих гинекологов-эндоскопистов мира: J. Hamou (France), D. V. Valsky (Israel), A. Wattiez (France), S. Gordts (Belgium), Y. Deprest (Belgium), O. Donnez (Belgium), G. Keckstein (Austria), Ph. Koninckx (Belgium), M. Kopjar (Croatia), D. Querleu (France), M. Malzoni (Italy), Sh. Puntambekar (India), A. Setubal (Portugal), M. Telang (India), R. Tozzi (Great Britain), A. Ussia (Italy), V. Cela (Italy) и др.

Специальное внимание будет уделено тактике и альтернативным технологиям лечения миомы матки (в том числе, с использованием улипристала ацетата), диагностике и лечению распространенных и осложненных форм инфильтративного эндометриоза с вовлечением тазовых органов, современным подходам к онкогинекологическим заболеваниям у больных репродуктивного возраста.

На конгрессе пройдут интерактивные видеотрансляции, будут продемонстрированы инновационные методики реконструктивно-пластических операций на органах репродуктивной системы с использованием новых технологий в лапароскопии и гистероскопии, различных полимерных материалов и протезов.

Во время конгресса будет проводиться распространение медицинской литературы и видеoinформации, традиционно будет работать выставка ведущих фирм, производящих хирургическое оборудование, лекарственные препараты и вспомогательные материалы, используемые в гинекологии.

Планируется издание материалов конгресса. Оргкомитет с удовольствием рассмотрит возможность публикации Ваших тезисов или статей. Слушателям конгресса выдается международный диплом-сертификат на русском и английском языках.

Регистрация делегатов

Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб. +7 (929) 646-51-66

Участие в выставке

Терен Виолетта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб. +7 (926) 611-23-75

Бронирование гостиниц

Курчатова Ксения
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 105)
моб. +7 (926) 095-29-02

Оргкомитет Конгресса

endogyn@mail.ru
тел.: +7 (495) 438-94-00,
+7 (495) 438-77-83



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО II ТРИМЕСТРЕ

ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ

В статье рассмотрены особенности прерывания прогрессирующей маточной беременности во II триместре. Установлено, что эффективность медикаментозного метода прерывания беременности во II триместре составляет 94–98%. Высокая эффективность, низкая частота побочных эффектов и возникновения ранних и поздних осложнений, доступная экономическая составляющая демонстрируют перспективность и безопасность данного метода, что позволяет рекомендовать его в качестве приоритетного при выборе метода прерывания беременности во II триместре.

Ключевые слова: пороки развития плода, прерывание беременности во II триместре, мифепристон, мизопропрост.

S.V. APRESYAN, MD, Prof., V.I. DIMITROVA, PhD in Medicine, O.A. SLYUSAREVA, PhD in Medicine
City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department
SECOND TRIMESTER MEDICAL TERMINATION OF PREGNANCY. CHALLENGES OF IMPLEMENTATION

The article describes the specific features of termination of progressive uterine pregnancy in the II trimester. It was found that the efficacy of medical abortion in the II trimester of pregnancy is 94–98%.

High efficacy, low incidence of side effects or early and late complications and economic feasibility demonstrate that the method is promising and safe; therefore, it can be recommended as a priority when choosing a method for medical termination of pregnancy in the II trimester.

Keywords: fetal malformations, termination of pregnancy in the II trimester, mifepristone, misoprostol.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежедневно от осложнений, связанных с беременностью или родами, умирает около 830 женщин в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. примерно 303 тыс. женщин погибло во время и после беременности и родов. Материнская смертность в РФ в 2015 г., по данным Росстата, составила 10,1 на 100 тыс. живорождений, по сравнению с 2014 г. – 10,8; по данным Минздрава РФ, – 11,0 на 100 тыс. живорождений, по сравнению с 2014 г. – 11,3 [1]. По оценкам экспертов ВОЗ, в мире проводится около 46 млн аборт, из них 20 млн – нелегально, причем в 8% случаев вмешательство приводит к смерти женщины. В структуре причин материнской смертности в РФ в 2015 г. осложнения после абортов составили 11%, причем 50% женщин погибло после прерывания беременности по медицинским показаниям. В г. Москве в 2015 г., по данным Департамента здравоохранения, от осложнения аборта умерла одна женщина [2]. В 2015 г., по данным Минздрава РФ, произведено 746 736 абортов, причем медикаментозным методом – 86 885, что составляет 11,6% от общего числа абортов [3].

Несмотря на то, что основная часть прерываний беременности выполняется в I триместре, тем не менее имеется потребность в этой процедуре и во II триместре. Это связано с задержкой диагностики пороков развития плода, воз-

никновением медицинских показаний со стороны матери, а также несвоевременным (поздним) выявлением нежелательной беременности при наличии медицинских или социальных показаний для ее прерывания [4, 5].

Аборты во II триместре в мире составляют около 10–15% всех абортов, но являются причиной двух третей основных осложнений, связанных с ними, что актуально и для России. В течение последнего десятилетия около 40% летальных исходов наступало после прерывания беременности по медицинским показаниям [1, 6].

В РФ, согласно приказу № 572н, искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям при сроке до 22 нед. проводится в условиях гинекологического отделения многопрофильной больницы, имеющей возможность оказания специализированной, в т. ч. реанимационной, помощи женщине, при обязательном наличии врачей-специалистов соответствующего профиля, по которому определены показания для искусственного прерывания беременности [7].

Для прерывания беременности сроком более 12 нед. Министерство здравоохранения РФ, ВОЗ, Британская Королевская коллегия акушеров-гинекологов (RCOG) и Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендуют как хирургический (дилатация и эвакуация), так и медикаментозный методы.

На основании многочисленных исследований, проведенных в последние годы, были разработаны, изучены,

внедрены и рекомендованы ВОЗ 2012 г. [8] схемы медикаментозного прерывания для использования в странах, где аборт разрешен законом, во всех сроках беременности (до 22 нед.). Эти рекомендации объединили исследования, основанные на доказательствах, и клинические руководства (Guidelines) таких авторитетных организаций, как ACOG (2011) [9], RCOG (2004) [10], National Abortion Federation (NAF, 2011), Европейское медицинское агентство (EMA, 2007) [11], Gynuity, Ipas, Международная федерация планируемого родительства (IPPF, 2008) [12].

Медикаментозное прерывание беременности с применением антипрогестинов и синтетических аналогов простагландинов в настоящее время является современным, эффективным и безопасным методом прерывания беременности (уровень доказательности IA) во всех сроках [4, 13, 14], разрешенных Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Аборты во II триместре в мире составляют около 10–15% всех абортов, но являются причиной двух третей основных осложнений, связанных с ними, что актуально и для России

Учитывая особую значимость препаратов для эффективного и безопасного прерывания нежелательной беременности, ВОЗ включила мифепристон (с 2005 г.) и мизопростол (с 2009 г.) в перечень основных лекарственных средств (Model List of Essential Medicines) [15].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность медикаментозного прерывания беременности во II триместре, метод недостаточно широко внедрен в практику гинекологических отделений.

Цель исследования: проанализировать особенности медикаментозного прерывания беременности во II триместре, выявить проблемы внедрения данного метода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 286 женщин репродуктивного возраста, прервавших беременность медикаментозным методом во II триместре в гинекологическом стационаре ГКБ им. Ф.И. Иноземцева.

Критерии включения: беременные пациентки со сроком гестации более 12 и до 22 нед., которым рекомендовано завершение беременности во II триместре.

Критерии исключения из исследования:

- аллергические реакции на мифепристон и мизопростол;
- противопоказания к применению мифепристона и мизопростола;
- отягощенный соматический анамнез;
- надпочечниковая недостаточность и/или длительная глюкокортикоидная терапия;
- острая или хроническая печеночная или почечная недостаточность;
- наследственная порфирия.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные; факт курения и употребления алкоголя, потому что курящие женщины старше 35 лет входят в группу риска сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с этим необходима консультация терапевта для исключения противопоказаний к проведению медикаментозного аборта; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; общеклинические лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) в крови, определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови; определение антител к бледной трепонеме в крови; определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности, общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов; бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов); регистрация электрокардиограммы.

В зависимости от показаний к прерыванию беременности женщин разделили на 2 группы: 1-я группа – 90 женщин, прерывавших беременность по медицинским показаниям (пороки развития плода); 2-я группа – 196 женщин, поступивших в гинекологический стационар с преждевременным разрывом плодных оболочек – до 22 нед. гестации.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАВЕРШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ

В гинекологическом стационаре ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, как и в других учреждениях здравоохранения г. Москвы, медикаментозное прерывание беременности осуществляется в рамках локального клинического протокола, утвержденного руководителем медицинского учреждения, разработанного на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (глава IX) [7]; письма Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические рекомендации (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности» от 15.10.2015 г. № 15-4/10/2-6120 [16] и приложения к нему, разработанного в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и рекомендованного для использования в работе руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи [17]; и материалов, опубликованных в издании «Акушерство: национальное руководство» [18]. Локальный клинический протокол следует считать норма-

тивным документом, разрешающим применение методики медикаментозного аборта в указанных сроках до 22 нед., вне инструкций, при дополнительном оформлении заключения врачебной комиссии на ее использование и применение препаратов мифепристон и мизопростол в необходимых дозах в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г. (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации, регистрационный № 24516 от 09.06.2012 г.) [19], согласно которым в функции врачебной комиссии входит принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям), не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи. Использование препаратов для медикаментозного прерывания беременности во II триместре осуществляется после заключения врачебной комиссии [4, 14]. Условием для искусственного прерывания беременности является наличие подписанного пациенткой информированного добровольного согласия женщины (в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н и рекомендуемым образцом, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.05.2007 г. № 335 с изменениями от 2012 г.) [20].

Для прерывания беременности сроком более 12 нед. Министерство здравоохранения РФ, ВОЗ, Британская Королевская коллегия акушеров-гинекологов (RCOG) и Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендуют как хирургический (дилатация и эвакуация), так и медикаментозный методы

Согласно международным клиническим рекомендациям, основанным на доказательствах, протокол прерывания беременности поздних сроков (13–22 нед.) предусматривает прием препарата мифепристон в дозе 200 мг (1 таблетка) однократно внутрь под контролем врача. Динамическое наблюдение за пациенткой осуществляется в течение 24–48 ч. Через 24–48 ч проводится осмотр пациентки, и если аборт не произошел, то с целью усиления эффекта мифепристона вводят препарат мизопростол 400 мг внутрь или 800 мкг однократно во влагалище, затем мизопростол вводят повторно в дозе 400 мкг сублингвально каждые 3 ч (максимальное число доз – 4). Динамическое наблюдение за пациенткой осуществляется врачом до изгнания плода в стационарных условиях.

Основным параметром эффективности применения медикаментозного прерывания беременности во II триместре считали изгнание плода из полости матки.

Оценку переносимости препаратов пациентками проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов.

Проводили оценку частоты возникновения ранних осложнений: кровотечение, неполный выкидыш, гематометра, острый эндометрит; и поздних: плацентарный полип, эндометрит и анализировали их зависимость от факторов риска.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12.0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического (дисперсия, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнеза и течения беременности выявлены: невынашивание у $12 \pm 1,8\%$ пациенток 1-й группы, у $25 \pm 4,6\%$ – во 2-й ($p < 0,05$); нарушение биоценоза влагалища в 1-й группе – у $20 \pm 4,6\%$, во 2-й – у $48 \pm 5,4\%$ ($p < 0,05$); соматическая патология в 1-й группе – у $9 \pm 1,8\%$, во 2-й – у $15 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). Находились на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности $28 \pm 3,4\%$ пациенток 1-й группы, 2-й – $73 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$); в 1-й группе у $70 \pm 4,4\%$ и у $8 \pm 0,8\%$ во 2-й беременность протекала без осложнений. Во 2-й группе время от разрыва плодных оболочек до поступления пациенток в гинекологический стационар составило $30 \pm 6,6$ ч.

При анализе лабораторных показателей у женщин 1-й группы изменения в клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи, бактериологическом и бактериоскопическом исследованиях отделяемого из цервикального канала в $98 \pm 0,8\%$ случаев не регистрировались. Во 2-й группе изменения в клиническом анализе крови отмечались у $97 \pm 0,8\%$ пациенток по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$), характеризовались лейкоцитозом ($14,5 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$), сдвигом формулы влево (нейтрофилы – $85 \pm 4,5\%$; лимфоциты – $10 \pm 5,7\%$, моноциты – $4 \pm 1,1\%$), увеличением СОЭ ($35 \pm 4,3$ мм/ч). В биохимическом анализе увеличение содержания С-реактивного белка отмечалось у $5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) пациенток по сравнению с 1-й группой и составило $30 \pm 5,4$ мг/л. В коагулограмме у $14 \pm 0,8\%$ пациенток отмечались признаки гиперкоагуляции. При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища выявлен кандидоз у $20 \pm 0,5\%$, бактериальный вагиноз – у $35 \pm 5,5\%$, вагинит – у $28 \pm 5,5\%$ по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$). При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала выявлен рост микрофлоры у $95 \pm 5,5\%$ пациенток ($p < 0,05$) (*Enterococcus faecalis* ($40 \pm 6,3\%$), *Staphylococcus epidermidis* ($30 \pm 3,2\%$), *Escherichia coli* ($55 \pm 3,2\%$)).

При УЗИ у 90 обследуемых женщин 1-й группы, кроме пороков развития плода, других патологических изменений выявлено не было. У $90 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$) беременных 2-й группы диагностировано выраженное маловодие, у

$64 \pm 5,4\%$ ($p < 0,05$) – укорочение шейки матки по сравнению с 1-й группой.

На основании данных клинико-лабораторного и инструментального обследования 95% пациенткам 2-й группы выставлен диагноз «хориоамнионит».

Несмотря на то, что риск восходящей инфекции условно-патогенными микроорганизмами при выполнении аборта в лечебном учреждении низок, согласно рекомендациям RCOG (2011) [10], целесообразно проведение рутинной антибиотикопрофилактики женщинам с высоким риском развития инфекционных осложнений. Поэтому пациенткам 1-й группы назначались антибактериальные препараты и нитроимидазолы с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений: согласно рекомендациям RCOG (2011) [10], азитромицин 1 г внутрь и метронидазол 800 мг внутрь в день аборта. Пациенткам 2-й группы с учетом наличия воспалительного процесса в матке назначалась антибактериальная терапия, включающая цефалоспорины III поколения (цефтриаксон 2,0 г внутривенно в течение 3–5 дней, в зависимости от тяжести воспалительного процесса), азитромицин 1 г внутрь, метронидазол (100,0 мл внутривенно), также проводилась санация влагалища антисептиками. Беременным с преждевременным разрывом плодных оболочек с учетом высокого риска инфекционно-воспалительных осложнений и с целью профилактики развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коагулопатических осложнений назначалась антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия 0,4 подкожно на протяжении 3–5 дней).

Интервал между приемом мизопростала и абортom у нерожавших пациенток 1-й группы составил $7,5 \pm 2,4$ ч, у рожавших – $3,5 \pm 1,0$ ч. У пациенток со сроком гестации 12–14 нед. аборт происходил через $5,4 \pm 1,3$ ч, 15–18 нед. – $6,7 \pm 1,3$ ч, 19–21 нед. – $7,5 \pm 2,4$ ч. Выкидыш в целом плодном пузыре произошел у 68% пациенток. Дополнительная повторная стимуляция потребовалась 5 нерожавшим пациенткам. Если медикаментозный аборт не происходит в течение 24 ч, мифепристон и мизопростол вводятся повторно по схеме: мифепристон в дозе 200 мг (1 таблетка) однократно внутрь, через 24 ч препарат мизопростол 400 мг внутрь или 800 мкг однократно во влагалище, затем мизопростол вводят повторно в дозе 400 мкг сублингвально каждые 3 ч (максимальное число доз – 4). Если аборт не происходит в течение 2-х сут, возможно назначение 3-й дозы мифепристона с последующим введением простагландина. В случае отсутствия эффекта на 3-и сут следует завершить прерывание беременности путем дилатации и эвакуации. У 3-х пациенток выкидыш произошел после 2-й дозы препарата, у 1 – после 3-й, 1 пациентке потребовались дилатация и эвакуация.

Среди побочных эффектов у 3% отмечались озноб и повышение температуры до 38°C , у 25% – диспепсические расстройства.

Среди ранних осложнений следует отметить неполный выкидыш у 1 (0,01%) пациентки, характеризовавшийся задержкой последа в полости матки, что потребовало проведения вакуум-аспирации. Прерывание беременно-

сти у 1 пациентки (0,01%) осложнилось кровотечением, причиной которого явилась задержка участков последа в полости матки, что также потребовало проведения вакуум-аспирации. Инфекционно-воспалительных осложнений как в ранний период, так и в поздний выявлено не было. Поздние осложнения в виде плацентарного полипа не регистрировались, что свидетельствовало об адекватном постабортном консультировании и отсутствии гипердиагностики в данной группе.

Медикаментозное прерывание беременности с применением антипрогестинов и синтетических аналогов простагландинов в настоящее время является современным, эффективным и безопасным методом прерывания беременности (уровень доказательности IA) во всех сроках

Во 2-й группе интервал между приемом мизопростала и выкидышем у нерожавших составил $3,0 \pm 0,5$ ч, у рожавших – $2,0 \pm 1,0$ ч. У пациенток со сроком гестации 12–14 нед. аборт происходил через $2,0 \pm 0,5$ ч, 15–18 нед. – $2,2 \pm 0,6$ ч, 19–21 нед. – $3,0 \pm 0,5$ ч. Дополнительная повторная стимуляция не потребовалась ни одной пациентке.

Среди побочных эффектов у 5% отмечались озноб и повышение температуры до 38°C , у 20% – диспепсические расстройства.

У 8 пациенток произошел неполный выкидыш, характеризовавшийся задержкой последа в полости матки, кровотечение возникло у 4 пациенток, у 2 из них оно было связано с гипотонией матки, еще у 2 – с задержкой частей последа в полости матки, что потребовало проведения вакуум-аспирации. При отсутствии кровотечения и видимых дефектов последа после выкидыша проведение гистероскопии и вакуум-аспирации является нецелесообразным.

Поздние осложнения в виде плацентарного полипа возникли у 2 пациенток (0,01%), которым была произведена гистероскопия.

Как и в 1-й группе, ранние и поздние инфекционно-воспалительные осложнения во 2-й группе не были зарегистрированы, несмотря на то, что прерывание беременности во II триместре проводилось на фоне инфекционно-воспалительного процесса различной степени тяжести, что свидетельствует об адекватной своевременной антибактериальной терапии.

Эффективность медикаментозного прерывания беременности во II триместре оценивали на 3-и и 14-е сут после приема мизопростала с помощью УЗИ. Критериями эффективности на 3-и сут считали отсутствие остатков последа в полости матки. На 3-и сут после медикаментозного прерывания беременности при УЗИ в 1-й группе полость матки была расширена на 20 ± 10 мм за счет гипозоженного или гетерогенного содержимого, ЦДК не регистрировался. Во 2-й группе отмечалась аналогичная картина. На 14-е сут после медикаментозного прерывания беременности полость матки была расширена на 8 ± 10 мм за счет гипозоженного содержимого.

Полный медикаментозно индуцированный выкидыш в 1-й группе произошел в 98% случаев, во 2-й – в 94%.

При гистологическом исследовании плаценты в 1-й группе у $10 \pm 5,4\%$ пациенток, а во 2-й – у $96 \pm 1,4\%$ отмечались признаки воспалительного процесса.

Медикаментозный аборт следует рассматривать как резерв снижения материнской смертности и заболеваемости, а также улучшения репродуктивного здоровья женщины, напрямую связанный со снижением государственных затрат на ведение осложненных беременностей и выхаживание недоношенных новорожденных

На сегодняшний день проблемы внедрения медикаментозного прерывания беременности во II триместре в гинекологические стационары связаны, во-первых, с отсутствием осведомленности врачей акушеров-гинекологов об эффективности и безопасности данного метода; во-вторых, с отсутствием адекватного нормативно-правового обеспечения, касающегося локального клинического протокола; в-третьих, с отсутствием препарата мифепристон в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для оказания первичной медико-санитарной помощи, специализированной, в т. ч. высокотехнологичной, медицинской помощи в стационарных условиях. Самое главное – экономическая составляющая, характеризующаяся более низкой стоимостью медикаментозного аборта по сравнению с хирургическим.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Медикаментозный аборт следует рассматривать как резерв снижения материнской смертности и заболеваемости, а также улучшения репродуктивного здоровья женщины, напрямую связанный со снижением государственных затрат на ведение осложненных беременностей и выхаживание недоношенных новорожденных [21].

Последние 30 лет ведется работа по улучшению технологии аборта с точки зрения эффективности, безопасности (снижение риска осложнений), технической простоты выполнения, приемлемости, улучшения контроля над болью и кровопотерей [4, 22–24].

Эффективность медикаментозного завершения беременности во II триместре составляет 94–98%, что подтверждается данными литературы [25–27].

Интервал между приемом мизопростола и абортом у нерожавших пациенток 1-й группы составил $7,5 \pm 2,4$ ч, 2-й – $3,0 \pm 0,5$ ч; у рожавших в 1-й группе – $3,5 \pm 1,0$ ч и во 2-й – $2,0 \pm 1,0$ ч, что свидетельствует о его зависимости от целостности плодных оболочек. В исследованиях [14, 24] средний интервал между началом стимуляции и абортом составляет 5,9–6,6 ч. Он увеличивался с ростом срока беременности (95% ДИ от -2,52 до -0,89, $p = 0,0001$), паритета (первобеременные) (95% ДИ от -0,25 до -1,01, $p = 0,0001$), увеличением возраста ($p = 0,0001$).

До недавнего времени вопрос о необходимости назначения антибиотиков при медикаментозном аборте оставался дискуссионным. Однако было показано, что при рутинной антибиотикопрофилактике инфекционные осложнения снижаются с 0,093% до 0,006% [4, 14, 28]. Мнения экспертов единодушны: аборт сам по себе не служит причиной отдаленных последствий в виде невынашивания беременности, предлежания плаценты, низкой массы тела новорожденных, причем они происходят с той же частотой, что и у женщин, перенесших воспалительные заболевания органов малого таза, вне связи с процедурой прерывания беременности [4]. В свою очередь риск восходящей инфекции патогенными микроорганизмами непосредственно во время аборта, выполненного в лечебном учреждении, ничтожно мал. Все случаи тяжелых инфекционных осложнений признаны результатом внебольничных вмешательств, что наиболее актуально для стран с высоким уровнем небезопасных абортов [29]. В исследовании не было зарегистрировано ни в раннем, ни в позднем постабортном периоде инфекционно-воспалительных осложнений, несмотря на проведение аборта на фоне воспалительного процесса различной степени тяжести. Поэтому адекватная и рациональная антибиотикотерапия позволяет избежать ранних и поздних инфекционно-воспалительных осложнений в раннем и позднем постабортном периоде.

Среди ранних осложнений у 1 (0,01%) пациентки 1-й группы, у 8 пациенток 2-й группы произошел неполный выкидыш, характеризовавшийся задержкой последа в полости матки. Прерывание беременности осложнилось кровотечением у 1 пациентки (0,01%) 1-й группы, причиной которого явилась задержка участков последа в полости матки, и у 4 пациенток 2-й группы: у 2 оно было связано с гипотонией матки, у 2 – с задержкой частей последа в полости матки, что потребовало проведения вакуум-аспирации. При отсутствии кровотечения и видимых дефектов последа после выкидыша проведение гистероскопии и вакуум-аспирации является нецелесообразным. После медикаментозного аборта во II триместре в большинстве случаев инструментальная ревизия стенок полости матки проводится при наличии показаний (признаки неполного аборта, кровотечение) (уровень В) [8, 30, 31]. По данным S. Rowlands et al. [30], такая необходимость была в 8,1% случаев, а в исследованиях E.G. Sakkas et al. [31] – в 9,4–11,5% случаев, в проведенном исследовании проведение гистероскопии потребовалось в 1% случаев.

Учитывая высокую эффективность, безопасность, приемлемость медикаментозного аборта, данный метод международные эксперты рассматривают как существенный резерв снижения материнской смертности при прерывании беременности во всех сроках

Поэтому, учитывая высокую эффективность, безопасность, приемлемость медикаментозного аборта, данный метод международные эксперты рассматривают как

существенный резерв снижения материнской смертности при прерывании беременности во всех сроках [8].

Резюмируя полученные данные, следует сделать следующие выводы:

1. Эффективность медикаментозного метода прерывания беременности во II триместре составляет 94–98%.
2. Исход прерывания беременности во II триместре зависит от срока беременности, паритета, целостности плодных оболочек, наличия восходящей инфекции.
3. Возникновение ранних и поздних осложнений не зависит от срока гестации, паритета, а зависит от длительности разрыва плодных оболочек, выраженности воспалительного процесса в матке, коагулопатических нарушений.
4. Имеющаяся нормативно-правовая база позволяет широко внедрить метод медикаментозного прерыва-

ния беременности во II триместре в гинекологические стационары с целью завершения беременности в поздние сроки с учетом его высокой эффективности и безопасности.

5. Высокая эффективность, низкая частота побочных эффектов и возникновения ранних и поздних осложнений, доступная экономическая составляющая демонстрируют перспективность и безопасность данного метода, что позволяет рекомендовать его в качестве приоритетного при выборе метода прерывания беременности во II триместре.
6. Устранение проблем, препятствующих широкому внедрению метода медикаментозного прерывания беременности во II триместре в гинекологических стационарах, позволит применять данный метод в повседневной практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 19.09.2013 г. №15-4/10/2-7065. 37 с.
2. Коноплянников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога ДЗ г. Москвы. М., 2016.
3. <https://www.rosminzdrav.ru>.
4. Кан Н.Е., Баранов И.И., Дикке Г.Б., Тютюнник В.Л. Медикаментозное завершение беременности в поздние сроки. Показания, методы и результаты. *Акушерство и гинекология*, 2016, 4: 9-13.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2014..
6. Andersson IM, Benson L, Christensson K, Gemzell-Danielsson K. Paracervical block as pain treatment during second-trimester medical termination of pregnancy: an RCT with bupivacaine versus sodium chloride. *Hum. Reprod.*, 2016, 31(1): 67-74.
7. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
8. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2012. <http://www.who.int>.
9. ACOG. A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion, NAF's textbook. 2012.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London (England): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 Nov. 130 p. (Evidence-based Clinical Guideline; no. <http://www.rcog.org.uk>
11. European Medicines Agency in 2007. Summary of the thirteenth annual report of the EMEA. <http://www.ema.europa.eu>.
12. Countries Abortion Profile. ICMA. <http://www.medicalabortionconsortium.org/country>.
13. Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт: Руководство для практических врачей. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 344 с.
14. Дикке Г.Б., Сахаутдинова И.В. Современные методы прерывания беременности в поздние сроки. *Акушерство и гинекология*, 2014, 1: 83-89.
15. Lohr PA, Hayes JL, Gemzell-Danielsson K. Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 1. Art. No.: CD006714.pub2.
16. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические рекомендации (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности» от 15.10.2015 г. №15-4/10/2-6120.
17. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
18. Акушерство: национальное руководство. Коллектив авторов. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
19. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г. (зарегистрирован в Минюсте России, регистрационный № 24516 от 09.06.2012).
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» (зарегистрирован в Минюсте России 28 июня 2013 г., регистрационный № 28924). Перечень определяется приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н (зарегистрирован в Минюсте Российской Федерации 5 мая 2012 г., регистрационный № 24082).
21. Дикке Г.Б. Досрочное завершение беременности без кюретки. *Практическая медицина*, 2016, 1: 151-157.
22. Andersson IM, Christensson K, Gemzell-Danielsson K. Experiences, feelings and thoughts of women undergoing second trimester medical termination of pregnancy. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115957.
23. Mark AG, Wolf M, Edelman A, Castleman L. What can obstetrician/gynecologists do to support abortion access? *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2015, 131(Suppl. 1): S53-5.
24. Nautiyal D, Mukherjee K, Perhar I, Banerjee N. Comparative study of misoprostol in first and second trimester abortions by oral, sublingual, and vaginal routes. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2015, 65(4): 246-50.
25. Chen YP, Wang PH, Tsui KH. Comment on the combination of mifepristone and misoprostol for the termination of second-trimester pregnancy. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 54(4): 469-70.
26. Ouerdiane N, Othmani K, Daaloul W, Ben Hamouda S, Bouguerra B. Efficacy of misoprostol for medical termination of pregnancy in second trimester: prospective study. *Tunis. Med.*, 2015, 93(4): 212-6.
27. Ramesh S, Roston A, Zimmerman L, Patel A, Lichtenberg ES, Chor J. Misoprostol 1 to 3 h preprocedure vs. overnight osmotic dilators prior to early second-trimester surgical abortion. *Contraception*, 2015, 92(3): 234-40.
28. Lederle L, Steinauer JE, Montgomery A, Aksel S, Drey EA, Kerns JL. Obesity as a risk factor for complications after second-trimester abortion by dilation and evacuation. *Obstet. Gynecol.*, 2015, 126(3): 585-92.
29. Winikoff B, Dzuba IG, Chong E et al. Extending outpatient medical abortion services through 70 days of gestational age. *Obstet. Gynecol.*, 2012, 120(5): 1070-6.
30. Rowlands S, Gemzell-Danielsson K, Aubeny E, Fiala C. International Federation for Professionals in Abortion and Contraception (FIAPAC). *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*, 2011, 37(4): 251-2.
31. Sakkas EG, Dettriche O, Buxant F. Rare complication of a late abortion: a case. *Rev. Med. Brux.*, 2014, 35(6): 504-6.

В.М. ЧЕРНОВ¹, д.м.н., профессор, И.С. ТАРАСОВА^{1,2}, д.м.н.¹ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

(ЛЕКЦИЯ)

Анемия может выявляться у женщин до беременности, во время беременности, после родов, в период лактации, что требует внимания врачей и динамического клинического и лабораторного наблюдения. Большинство анемий у беременных женщин являются железодефицитными (ЖДА). Необходима правильная диагностики, т. к. возможны и другие анемии (постгеморрагическая, фолиеводефицитная, анемия при хронических заболеваниях). Современными возможностями лечения ЖДА являются применение пероральных препаратов железа (у 90% беременных женщин), внутривенных препаратов железа (у 10% беременных женщин), применение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) (у 2% беременных женщин) и трансфузии эритроцитов в тяжелых случаях (у 3% беременных женщин). Описана история создания железо-углеводных комплексов в лаборатории С.Ф. Hausmann. Приводятся свойства различных внутривенных препаратов железа в историческом аспекте их создания (глюконат, декстран, сахарат, карбоксимальтозат железа) и преодоление нежелательных явлений. Показаниями к применению внутривенных препаратов железа являются: ЖДА тяжелой степени, неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа, наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на желудочно-кишечном тракте, наличие противопоказаний к трансфузии эритроцитов, лечение ЭСП. Преимуществами внутривенного препарата карбоксимальтозата железа являются: возможность применения в высокой дозе (до 1000 мг 1 раз в неделю), отсутствие необходимости в тест-дозе, возможность введения за 15 мин. Показаны высокая эффективность, хорошая переносимость карбоксимальтозата железа в лечении ЖДА. Фармакоэкономический анализ показал целесообразность его применения по сравнению с препаратом предыдущего поколения – сахаратом железа. Применение внутривенных препаратов железа в лечении ЖДА у беременных женщин позволит минимизировать количество переливаний эритроцитов и перейти на этап препаратной заместительной терапии.

Ключевые слова: беременные женщины, железодефицитная анемия, лечение, препараты железа, внутривенные препараты железа, показания, эффективность, карбоксимальтозат железа.

V.M. CHERNOV¹, MD, PhD, Professor, I.S. TARASOVA^{1,2}¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR ANEMIA IN PREGNANT WOMEN (LECTURE)

Summary. Anemia can be detected in women before pregnancy, during pregnancy, after childbirth, during lactation period, requiring the attention of doctors and clinical and laboratory monitoring. Iron deficiency anemia (IDA) is the most common anemia in pregnant women. Accurate diagnosis is needed, since there are other possible anemias (posthemorrhagic, folate deficiency, anemia of chronic diseases). Modern options of IDA treatment are include the use of oral iron preparations (in 90% of pregnant women), intravenous iron preparations (in 10% of pregnant women), erythropoiesis stimulating agents – ESA (in 2% of pregnant women), and red blood cell transfusions in severe cases (in 3% of pregnant women). The history of creation of intravenous iron complexes in the laboratory of C.F. Hausmann, as well as properties of various intravenous iron complex formulations in the historical aspect of their manufacturing process (ferric gluconate, iron dextran, iron sucrose, ferric carboxymaltose) and the negotiation of adverse events are described. Indications for the use of intravenous iron preparations are the following: severe IDA, ineffectiveness or intolerance of oral iron, the presence of gastric or duodenal ulcer or gastrointestinal surgery in the past, contraindications for red blood cell transfusions, use of ESA. The advantages of intravenous ferric carboxymaltose are the possibility to use the high dose of iron preparation (1000 mg, 1 time per week), no need for test dose, the possibility of intravenous administration in 15 minutes. High efficiency, good tolerability of ferric carboxymaltose in the treatment of IDA are shown. Pharmacoeconomic analysis showed the feasibility of administration of ferric carboxymaltose in comparison with the drug of previous generation (iron sucrose). The use of intravenous iron preparations in the treatment of IDA in pregnant women will allow to minimize red blood cell transfusions and to move to the stage of drug replacement therapy.

Keywords: pregnant women, iron deficiency anemia, treatment, iron preparations, intravenous iron preparations, indications, effectiveness, ferric carboxymaltose.

Анемия может выявляться у женщин до беременности, во время беременности, после родов, в период лактации. Этот факт требует внимания врачей, оценки состояния женщины, выполнения анализов крови с динамическим наблюдением концентрации гемоглобина (Hb) и, главное, общего понимания методов диагностики и лечения анемии.

Анемия опасна тем, что несет риски развития патологических состояний как у беременной женщины, так и у

плода и будущего новорожденного ребенка. Для беременной женщины это, прежде всего, риск развития преэклампсии, пиелонефрита, послеродовых инфекций, геморрагических осложнений, для плода это возможность выкидыша, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, плацентарной недостаточности, внутриутробной гибели плода в тяжелых случаях [1]. В связи с этим справедливо и актуально высказывание известного российского педиатра И.М. Воронцова (1935–2007):

Таблица 1. Виды анемий у беременных женщин (расположены в порядке убывания частоты встречаемости; чит. по [3])

Вид анемий	
Приобретенные	Наследственные
ЖДА Постгеморрагическая анемия Фолиеводефицитная анемия Анемия воспаления Гемолитическая анемия Апластическая анемия	Талассемии Серповидноклеточная анемия Анемии при других гемоглобинопатиях Гемолитические анемии не из группы гемоглобинопатий

«Подготовка к беременности, ее планирование и охрана являются самой перспективной и эффективной технологией охраны здоровья». Планирование беременности, наряду с отсутствием у женщины острых заболеваний, ремиссией хронических болезней, обследованием на спектр инфекций, приемом фолиевой кислоты для профилактики развития аномалий плода, подразумевает еще и нормальную концентрацию Нб.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире анемия выявляется у 35–75% беременных женщин [2].

У беременных женщин может выявляться не только железодефицитная анемия (ЖДА), но и другие виды анемии (табл. 1), что требует проведения дифференциальной диагностики.

В настоящее время для диагностики анемии у беременных женщин используют критерии, разработанные Американскими центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [4]. В соответствии с этими критериями Нб в I триместре беременности должен быть более 110 г/л, во II триместре беременности – более 105 г/л; в III триместре беременности – более 110 г/л, после родов – более 100 г/л. Большинство специалистов в нашей стране также пользуются этими критериями для диагностики анемии у беременных женщин.

Для лечения ЖДА у беременных женщин применяют пероральные препараты железа, внутривенные препараты железа, эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП), переливания эритроцитов.

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

История создания железо-углеводных комплексов.

В 1950 г. в лаборатории профессора Caspar Friedrich Hausmann (Гаусманн) (на базе этой лаборатории позднее была создана компания «Вифор Интернэшнл Инк.», ныне «Вифор С.А.», Швейцария) был разработан гидроксид сахарозный комплекс для внутривенного введения. Этот препарат получил название Ferrum Hausmann (Железо Гаусманна). Ученым удалось создать комплекс с высокой молекулярной массой (45–50 кД), состоящий из центрального ядра гидроокиси трехвалентного железа, окруженного молекулами сахарозы. Отсутствие белка снизило иммуногенность молекулы. Таким образом, был создан железо-углеводный комплекс. По строению комплекс

похож на молекулу сывороточного ферритина (СФ), естественного металлопротеина, ответственного за хранение железа в организме. В дальнейшем оказалось, что применение различных полисахаридов меняет свойства препарата, т. е. лекарства можно конструировать. Были созданы препараты для перорального применения (железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс) и для внутривенного применения в высоких дозах (сахарат железа и карбоксимальтозат железа) [5].

С одной стороны, внутривенные препараты железа наиболее гарантированно доставляют железо в костный мозг, с другой стороны, их применение имеет определенные особенности:

- больные требуют тщательного клинического наблюдения, поэтому внутривенные препараты железа являются госпитальными;
- внутривенные препараты железа могут индуцировать кратковременное появление «свободного» железа, обладающего повреждающим действием на клетки паренхиматозных органов, особенно гепатоциты;
- некоторые внутривенные препараты железа настолько токсичны, что их можно применять только в режиме низких доз (глюконат);
- при использовании внутривенных препаратов железа возможны такие осложнения, как перегрузка железом, анафилактические реакции (на декстран!), отдаленная токсичность, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования [6].

Парентеральные препараты железа (внутривенные, внутримышечные) показаны:

- при тяжелой форме ЖДА (менее 3% больных);
- неэффективности или непереносимости пероральных препаратов железа;
- низкой приверженности к приему пероральных препаратов железа;
- наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и операций на желудочно-кишечном тракте, даже в анамнезе;
- необходимости быстрого насыщения организма железом;
- наличии противопоказаний к трансфузии эритроцитов;
- лечении ЭСП.

Свойства различных внутривенных препаратов железа представлены в таблице 2. По мере создания новых препаратов железа удавалось преодолеть многие нежелательные явления и сделать препараты более безопасными.

Важным этапом исследования безопасности нового препарата является проверка на острую токсичность, оцениваемая по летальной дозе для 50% лабораторных животных (LD₅₀). Препараты железа для внутривенного введения последнего поколения имеют LD₅₀, намного превышающую терапевтические дозы (200 мг/кг для сахарата железа и более 1000 мг/кг для карбоксимальтозата железа).

Анафилактические реакции. Патогенез анафилактических реакций на введение парентеральных препаратов железа до сих пор не ясен. Выработка антител зарегистрирована в основном на декстран железа, не наблюдается на глюконат железа и крайне редко отмечается на сахарат железа. Согласно одной из гипотез, предвари-

Таблица 2. Свойства различных внутривенных препаратов железа (цит. по [6] с изменениями)

Показатель	Комплекс железа			
	Глюконат	Декстран	Сахарат	Карбоксимальтозат
Стабильность комплекса	Низкая	Высокая	Средняя	Средняя
Токсичность	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая
Анафилактические реакции	Нет	Есть	Нет	Нет
Некроз паренхимы печени	Возможен	Нет	Нет	Нет
Высвобождение свободного железа	Тенденция	Нет	Нет	Нет

Примечание. Жирным шрифтом выделены нежелательные явления.

тельно сформировавшиеся антитела реагируют с внутривенным комплексом железа. В дальнейшем происходит прямое взаимодействие комплекса железа с тучными клетками с выделением большого количества гистамина, нейтрализовать который не удастся с помощью антигистаминных препаратов. Возможен смертельный исход от дыхательной недостаточности и остановки сердца.

Частота анафилактических реакций неодинакова при использовании различных комплексов железа. При введении высокомолекулярного декстрана железа анафилактические реакции наблюдались в 0,6–2,3% случаев [7]. При применении низкомолекулярного декстрана железа количество анафилактических реакций значительно снизилось, и они регистрировались менее чем в 1 случае на 10 000 [8]. При использовании сахарозного комплекса железа анафилактические реакции наблюдались в 0,0046% случаев (17 случаев на 367 000 больных, или 0,46 случая на 10 000) [5].

Анафилактические реакции на введение карбоксимальтозата железа пока не зарегистрированы.

Для того чтобы лечение парентеральными препаратами железа было эффективным и безопасным для пациента, необходимо строго соблюдать следующие принципы:

- применять современные парентеральные препараты железа, обладающие меньшей токсичностью и не вызывающие анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- рассчитывать общий дефицит железа в организме больного по формуле Ганзони;
- прекращать лечение после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательно проводить лечение парентеральными препаратами железа под контролем коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ);
- соблюдать технику выполнения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательно выполнять требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- проводить лечение в диапазоне безопасных доз, т. к. нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Общий дефицит железа в организме больного рассчитывают по формуле Ганзони [5]:

$$\text{общий дефицит железа, мг} = \text{масса тела больного, кг} \times (\text{Hb норма, г/л} - \text{Hb больного, г/л}) \times 0,24 + \text{депо железа, мг.}$$

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:

- содержание железа в Hb – приблизительно 0,34%;
- объем крови – 7% массы тела;
- 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Hb – 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Hb – 150 г/л.

Особенностью данной формулы является то, что в ней учитывается количество железа в депо, составляющее значимую (более 30%) часть общего количества железа. Уменьшение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ.

Существует несколько видов внутривенного введения препаратов железа [5]:

- внутривенная инъекция неразведенного или разведенного препарата, например 100 мг железа, струйно медленно, не менее чем за 5 мин;
- внутривенная инфузия через капельную систему, например 100–200 мг железа, капельно, в 100–200 мл физиологического раствора, за 15–60 мин;
- однократное внутривенное введение для восполнения общего дефицита железа в организме (500–1000 мг железа);
- введение в диализную систему.

НОВАЯ ФОРМУЛА – КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ ЖЕЛЕЗА

Карбоксимальтозат железа (Феринжент®, «Вифор С.А.», Швейцария) представляет собой комплекс с высокой молекулярной массой (примерно 150 кД), в котором содержится около 1 тыс. атомов гидроксида железа (III) с высоким содержанием железа (27%). В качестве молекулы полисахарида, окружающей атомы железа, использована карбоксимальтоза [9].

Преимуществами препарата Феринжент по сравнению с другими внутривенными препаратами железа являются [9]:

- возможность введения до 1000 мг железа 1 раз в неделю;
- отсутствие необходимости применения тест-дозы;
- возможность введения за 15 мин.

Феринжент зарегистрирован в России и имеет регистрационный номер ЛСР-008848/10-300810 от 30.08.2010. Препарат выпускается во флаконах по 2 или 10 мл (100 или 500 мг железа). С 01.01.2016 препарат включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Показанием к назначению препарата Феринжент является ЖДА в тех случаях, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз ЖДА должен быть подтвержден лабораторно.

Противопоказаниями к введению препарата Феринжент являются:

- повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата;
- анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия;
- признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа;
- дети в возрасте до 14 лет.

Имеются многочисленные данные литературы по применению препарата Феринжент в лечении ЖДА (любой) [10], анемии при воспалительных заболеваниях кишечника – ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит) [11, 12], хронической болезни почек (ХБП) [12], анемии, вызванной химиотерапией [14], анемии при беременности [15], послеродовой анемии [16], анемии вследствие аномальных маточных кровотечений [17], анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [18].

МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕНТ

Наибольшую ценность в доказательной медицине представляет метаанализ, с помощью которого объединяют результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных по одинаковому дизайну. Это позволяет значительно повысить емкость исследования и на этом основании сделать правильные выводы.

В этом плане наиболее показательна работа R. Moore и соавт. [19], в которой объединены 14 РКИ. Общее количество пациентов, получивших лечение карбоксимальтозатом железа, составило 2 348. У пациентов была диагностирована анемия при ХБП, ВЗК, ХСН, а также анемия в акушерской и гинекологической практике. Феринжент вводили 1 раз в неделю в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони, но не более 1000 мг. В исследовании было предусмотрено несколько групп сравнения: с пероральными препаратами железа (n = 832), с внутривенными препаратами железа предыдущего поколения (сахарат железа, Венофер®; n = 384) и с плацебо (n = 762). Феринжент оказался более эффективным, чем пероральные препараты железа: у пациентов, получавших Феринжент, концентрация Hb оказалась выше в среднем на 4,8 г/л (95% доверительный интервал (ДИ) 3,3–6,3), концентрация СФ – выше в среднем на 163 мкг/л (95% ДИ 153–173), НТЖ – выше в среднем на 5,3% (95% ДИ 3,7–6,8). Все различия оказались статистически значимыми (p < 0,05).

ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕНТ

Часто считают, что применение нового препарата обходится дороже, чем препарата предыдущего поколения. Правильная оценка возможна с применением фармако-экономического анализа, предусматривающего не только стоимость препарата, но и его эффективность с

Инновационная форма внутривенного железа

Возможность вводить до 1000 мг железа за одну короткую инфузию (15 мин) без введения тест-дозы

Не содержит декстран

Оригинальный препарат из Швейцарии



Vifor Pharma



феринжент®
железа карбоксимальтозат

Торговое название препарата: Феринжент® (Feringent®). Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. МНН или группировочное название: железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжент® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжент®) более 1 раза в неделю. Феринжент® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. С осторожностью: нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжент® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация содержится в инструкции по применению.

Искусство ферротерапии

Дата выхода рекламы: март 2017 г.
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 5021625, www.takeda.com.ru.
Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания

Таблица 3. Сравнение эффективности и стоимости внутривенного применения карбоксимальтозата железа и сахара железа (цит. по [20])

Показатель	Карбоксимальтозат железа	Сахарат железа
Стоимость одного введения препарата, долл.	311	154
Стоимость курса лечения с учетом количества инфузий, долл.	653	891
Количество пациентов, у которых произошло повышение концентрации Hb на 20 г/л и более, %	65,8	53,6
Количество пациентов, у которых произошла нормализация концентрации Hb, %	72,8	61,8

учетом длительности лечения, возможных рецидивов, осложнений, неуспешного лечения и других факторов. R. Evstatiev и соавт. [20] убедительно показали, что лечение карбоксимальтозатом железа, несмотря на более высокую стоимость препарата, оказалось более эффективным и экономически оправданным по сравнению с сахаратом железа. Так, в группе пациентов, получавших карбоксимальтозат железа, оказалось больше пациентов, у которых произошло повышение концентрации Hb на 20 г/л и более (разница 12,2%; $p = 0,004$) и у которых произошла нормализация концентрации Hb (разница 11%; $p = 0,015$). Стоимость курса лечения карбоксимальтозатом железа оказалась на 238 долл. меньше, чем стоимость курса лечения сахаратом железа (табл. 3).

Трансфузионная медицина, если так можно условно назвать этот раздел медицины, проделала несколько этапов:

- I этап – переливание цельной крови. Миллионы человеческих жизней были спасены еще до открытия и использования групп крови и резус-фактора;
- II этап – компонентная гемотерапия – полный отказ от использования цельной крови и в зависимости от клинической ситуации переливание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, различных видов плазмы, кровезаменителей;
- III этап – препаратная гемотерапия – отказ по возможности от клеточных субстратов и применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина, колониестимулирующих факторов, внутривенных препаратов железа, модифицированного Hb, перфторанов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране имеются все возможности для своевременной диагностики анемии у беременных женщин, для проведения дифференциальной диагностики с целью уточнения генеза анемии, для лечения анемии с помощью различных препаратов (пероральные препараты железа, внутривенные препараты железа, ЭСП, переливания эритроцитов). Применение внутривенных препаратов железа в лечении тяжелой ЖДА позволит минимизировать количество переливаний эритроцитов, находится в рамках развития трансфузионной медицины и установок ведущих клиник мира.



ЛИТЕРАТУРА

1. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. Пер. с англ. М.: Триада; 2007. 73 с.
2. World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva: WHO; 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58994/1/WHO_MCH_MSM_92.2.pdf.
3. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001: 36-58.
4. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMW Recomm Rep*, 1998, 47(RR-3): 1-29.
5. Венофер. Монография по препарату. 2-е изд. М.: МераПро, 2001. 115 с.
6. Крайтон Р., Даниельсон Б.Д., Гайссер П. Лечение препаратами железа: особый акцент на внутривенной терапии. Пер. с англ. Тверь: Триада, 2007. 87 с.
7. Burns DL, Mascioli EA, Bistrian BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition*, 1995, 11(2): 163-8.
8. Vaage-Nilsen O. Acute, severe and anaphylactoid reactions are very rare with low-molecular-weight iron dextran, CosmoFer. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(10): 3372. author reply 3372.
9. Феринжект. Монография по препарату. Издание компании Такеда, 2009. 88 с.
10. Friedrichs JR, Cançado RD. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2015, 37(6): 400-5.
11. Sobrado CW, Cançado RD, Sobrado LF, Frugis MO, Sobrado MF. Treatment of anemia and improvement of quality of life among patients with Crohn's disease: experience using ferric carboxymaltose. *Arq Gastroenterol*, 2015, 52(4): 255-9.
12. Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(1): 76-85.
13. Vikrant S, Parashar A. The safety and efficacy of high dose ferric carboxymaltose in patients with chronic kidney disease: a single center study. *Indian J Nephrol*, 2015, 25(4): 213-21.
14. Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H, Rzychon B, Felder M, Roubert B, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 302.
15. Pels A, Ganzevoort W. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in anemic pregnant women: a retrospective case control study. *Obstet Gynecol Int*, 2015, 2015: 728952.
16. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: a revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*, 2015, 5(1): 25-30.
17. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. pii: S0020-7292(15)00723-7.
18. Comín-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, et al. A cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(10): 846-51.
19. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*, 2011, 11: 4.
20. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 846-53.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ/ДИЕНОГЕСТ (E2V/DNG),

У ЖЕНЩИН С МЕНОРРАГИЕЙ

Меноррагия является патологическим состоянием, негативно отражающимся на физическом, эмоциональном и социальном качестве жизни женщины. Препаратами выбора терапии маточных кровотечений являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG) рекомендован для женщин как средство контрацепции. Особенности влияния препарата на эндометрий дают возможность его применения при маточных кровотечениях. Входящие в состав гормоны подавляют чрезмерную пролиферацию эндометрия, что приводит к уменьшению объема менструальных выделений. Представлены результаты исследования, которые подтверждают успешное применение E2V / DNG при меноррагиях у женщин репродуктивного возраста, в клинических ситуациях не требующих оперативного лечения.

Ключевые слова: меноррагия, обильное менструальное кровотечение, эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы.

E.R. DOVLETKHANOV, PhD in Medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, PhD in Medicine, P.R. ABAKAROVA, PhD in Medicine
 Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF

ADMINISTRATION OF A COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING ESTRADIOL VALERATE/DIENOGEST (E2V/DNG) BY WOMEN WITH MENORRHAGIA

Menorrhagia is the pathological condition which is negatively affecting physical, emotional and social quality life of the woman. Medicines of the choice of therapy of uterine bleedings are the combined oral contraceptives (COC). The estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG), represents the combined oral contraceptive (COC) recommended for women as contraceptive. Gives to feature of influence of medicine on endometrium the chance of its application in case of uterine bleedings. The hormones which are a part suppress excessive proliferation of endometrium that leads to reduction of amount of menstrual allocations. Results of a research which confirm successful application of E2V/DNG in case of the menorrhagia at the women of reproductive age in clinical situations who aren't requiring operational treatment are provided.

Keywords: a menorrhagia, heavy menstrual bleeding, estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG), progestagen, combined oral contraceptives, COC.

Меноррагия, или обильное менструальное кровотечение (ОМК), представляет собой чрезмерную менструальную кровопотерю, длительностью более 7 дней, негативно влияющую на физическое, эмоциональное, социальное и материальное качество жизни женщины.

ОМК является частой причиной обращения женщин репродуктивного возраста к врачам, достигая, по данным разных авторов, 20–52%, занимает 2-е место среди госпитализаций женщин в гинекологические стационары и 2/3 показаний производимых гистерэктомий и аблаций эндометрия [1–3].

Причиной меноррагии могут быть различные заболевания органов и систем женщины (4):

- гиперпластические и доброкачественные опухолевые заболевания матки, такие как гиперплазия и полипы эндометрия, аденомиоз, миома матки;
- проблемы, связанные с беременностью: неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность;

- использование внутриматочных средств контрацепции;
- гормональный дисбаланс, дисфункция яичников, нарушение процессов овуляции, заболевания щитовидной железы;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- некоторые заболевания печени, почек;
- заболевания, связанные с нарушением свертывания крови – болезнь Виллебранда, нарушение функции тромбоцитов (тромбоцитопения);
- применение лекарственных препаратов, в т. ч. противовоспалительных и антикоагулянтов;
- онкологические заболевания: рак матки или шейки матки.

Диагностика меноррагии начинается с тщательного сбора анамнестических данных, информации о приеме лекарственных препаратов, осложнений предыдущих беременностей, родов и т. д. Проводится осмотр влагалища и шейки матки на предмет наличия инородных тел, травматических повреждений, полипов, опухолей, воспалительных или атрофических изменений. Женщинам,

страдающим ОМК, рекомендуется ведение менструального календаря, в котором отмечается продолжительность менструации, обильность и характер выделений [5].

Следующий этап диагностики включает ряд исследований:

- определение крови на β -ХГ у женщин репродуктивного возраста при подозрении на беременность;
- определение уровня гемоглобина, биохимический анализ, коагулограмма, исследование крови на гормоны; онкомаркеры СА 19-9, СА-125;
- исключение воспалительных заболеваний органов малого таза и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (методом полимеразной цепной реакции на ИППП);
- для выявления предраковых или раковых клеток в шейке матки рекомендован цитологический анализ мазка по Папаниколау.

При подозрении на патологию матки и яичников проводят УЗИ органов малого таза, биопсию шейки матки, пайпель-биопсию эндометрия, гистероскопию, выскабливание и гистологическое исследование ткани эндометрия.

Отсутствие лечения меноррагии может привести к анемии и сопровождаться характерными для этого состояния симптомами, такими как чувство усталости, слабость, одышка, головокружение.

Современные методы лекарственной терапии ОМК включают гормональные препараты – прогестагены, КОК, средства, предупреждающие железодефицитную анемию, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы фибринолиза.

КОК являются препаратами выбора при меноррагиях и широко применяются при лечении ОМК. Входящие в состав КОК гормоны подавляют чрезмерную пролиферацию эндометрия, что приводит к уменьшению объема менструальных выделений.

За последние 20 лет произошли изменения в тактике лечения женщин с ОМК.

Российские рекомендации для пациенток с аномальными маточными кровотечениями предполагают максимальное использование медикаментозных средств и минимальное применение хирургических методов лечения.

Лечение осуществляют дифференцировано, в соответствии с выявленной причиной кровотечения. Методом выбора для лечения маточных кровотечений, не связанных с органической патологией, является медикаментозная терапия, в том числе назначение КОК [6, 7].

Женщинам, страдающим ОМК, рекомендуется ведение менструального календаря, в котором отмечается продолжительность менструации, обильность и характер выделений

Международная экспертная группа под эгидой FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) в 2011 г. создала новую систему классификации маточных кровотечений PALM – COEIN, которая позволяет более точно определить причины маточного кровотечения [8] (рис. 1).

Национальный Институт Здравоохранения Великобритании (NICE) издал клиническое руководство [9, 10] и рекомендации (стандарт качества 2013) [11] для ведения пациенток с меноррагией (рис. 2).

Однако не у всех КОК подтверждена эффективность при лечении ОМК. На сегодняшний день только препарат, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), имеет среди показаний лечение ОМК [12].

Анализ ряда оригинальных исследований и обзорных статей, опубликованных с использованием терминов эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), позволяет сделать выводы об эффективности и безопасности применения E2V/DNG в терапии данной патологии [13–19].

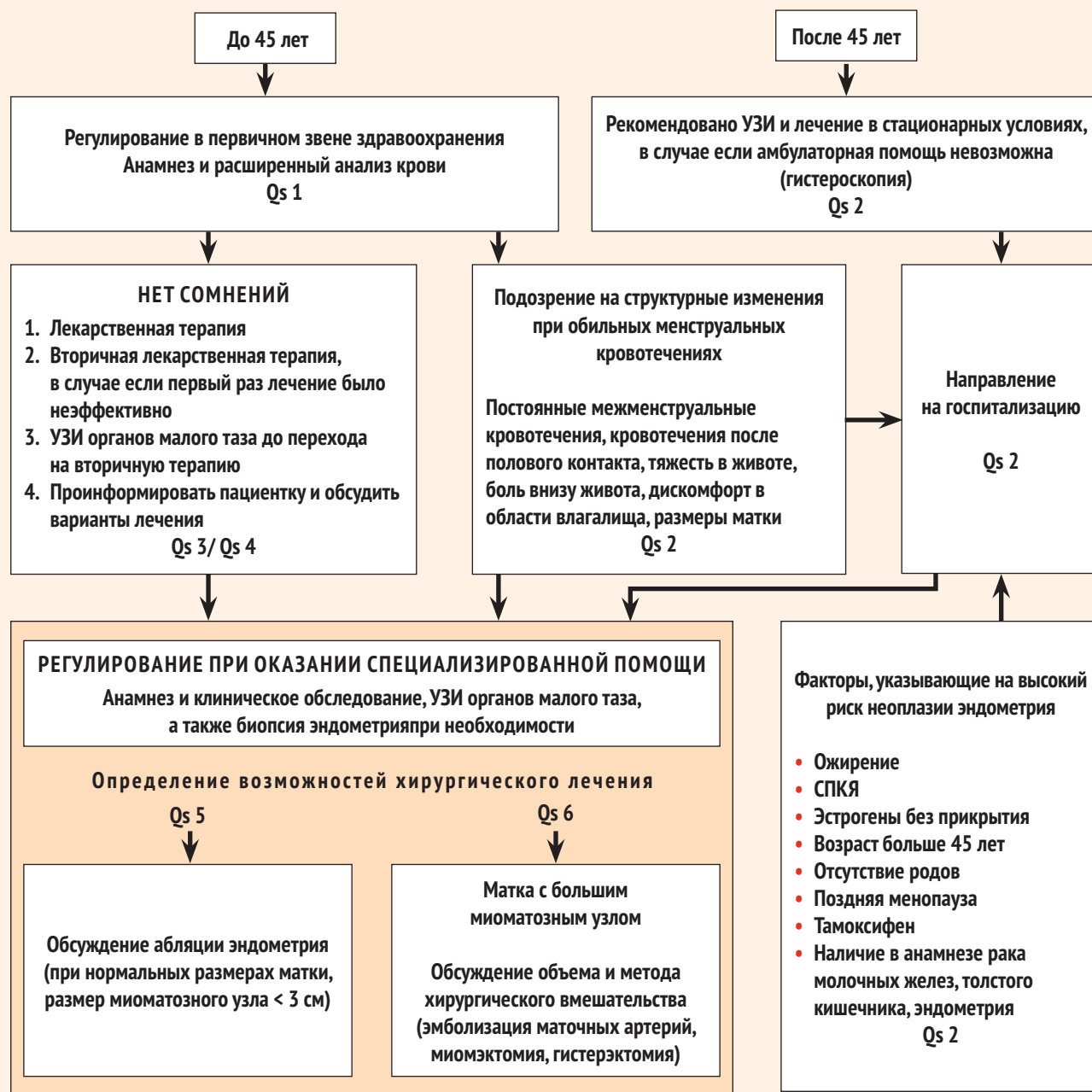
E2V/DNG представляет собой КОК с уникальной 4-фазной схемой дозирования, рекомендованный для женщин как надежное средство контрацепции.

Эстрогенный компонент – эстрадиола валерат – является предшественником естественного 17β -эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0,76 мг 17β -эстрадиола). Он отличается от обычно используемых в КОК эстрогенов, которыми являются синтетические эстрогены (этинилэстрадиол или его предшественник местранол), содержащие этинильную группу в положении 17α . В отличие от синтетических эстрогенов эстрадиола валерат не оказывает существенного влияния на функцию печени, на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) и параме-

Рисунок 1. Система классификации маточных кровотечений PALM – COEIN



Рисунок 2. Рекомендации по ведению пациенток с меноррагией



Стандарт качества 1 (Quality statement (Qs) 1): диагноз и начальная оценка.

Для женщин с симптомами ОМК необходим подробный анамнез и полный анализ крови.

Стандарт качества 2 (Quality statement (Qs) 2): диагноз и медицинский осмотр.

Для женщин с ОМК при подозрении органической или гистологически подтвержденной патологии необходим медицинский осмотр перед направлением к врачу-специалисту для дальнейшего обследования.

Стандарт качества 3 (Quality statement (Qs) 3): медикаментозное лечение.

Для женщин с ОМК без органической и гистологически подтвержденной патологии предлагают медикаментозное лечение.

Стандарт качества 4 (Quality statement (Qs) 4): симптоматическое (временное) медикаментозное лечение.

Для женщин с ОМК, которым планируется дальнейшее обследование и лечение, предлагают транексамовую кислоту или нестероидные противовоспалительные препараты.

Стандарт качества 5 (Quality statement (Qs) 5): малоинвазивные внутриматочные оперативные вмешательства (гистерорезектоскопия, абляция). Для женщин с ОМК и нормальной маткой или миомами малых размеров (<3 см) как предпочтительный выбор перед гистерэктомией.

Стандарт качества 6 (Quality statement (Qs) 6): доступ к вмешательствам для фибромиом больших размеров.

Для женщин с ОМК и большими фибромиомами выбирают хирургическое или радиологическое вмешательство (эмболизация, миомэктомия, гистерэктомия). Выбор должен быть документирован.

тры гемостаза. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тогда как концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) несколько снижается.

Диеногест представляет собой прогестаген, характеризующийся дополнительными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре, диеногест сочетает наиболее важные преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона.

Препарат блокирует пролиферацию эндометрия, что послужило причиной его применения для лечения ОМК, не сопровождающихся органической патологией.

Цель исследования: оценить возможность и эффективность применения эстрадиола-валерата/ диеногеста (E2V / DNG) у женщин с ОМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России наблюдались женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет, ведущие активный образ жизни и обратившиеся с целью подбора современных методов контрацепции. Изучены особенности менструальной функции, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, количество и исход беременностей, частота аборт, применение методов контрацепции ранее, уровень образования, условия работы и т.д.

Женщины были тщательно обследованы (соматически и гинекологически) с использованием современных лабораторных и инструментальных методов. Оценивались показания и противопоказания к назначению современных гормональных методов контрацепции в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [8].

Была отобрана когорта женщин в количестве 30 человек с жалобами на ОМК.

Группа исследования включала пациенток с ОМК (минимум два эпизода кровотечения с менструальной кровопотерей ≥ 80 мл), длительными менструальными кровотечениями (минимум два эпизода кровотечения продолжительностью ≥ 8 дней), частыми менструальными кровотечениями (более пяти эпизодов кровотечения с минимум 20 дней кровотечения в целом) или комбинацию выше перечисленных патологических состояний.

Для определения объема кровопотери использовалась визуальная оценка кровотечения, предложенная J.R. Yanssen, – заполнение визуальных таблиц с подсчетом количества использованных тампонов и прокладок в разные дни менструации.

Подсчитывалось общее количество баллов соответственно степени промокания использованного материала. Количество баллов 185 и выше расценивалось как диагностический критерий меноррагии. Хотя меноррагии достаточно редко представляют угрозу для жизни, тем не

Таблица 1. Продолжительность и объем кровянистых выделений у пациенток

Интервал наблюдения	Продолжительность кровянистых выделений (дни)	Объем кровянистых выделений (баллы)
исходно	$8,8 \pm 0,5$	$201 \pm 14,0$ 1
1 месяц	$7,8 \pm 0,52$	$154 \pm 14,2$
3 месяца	$5,4 \pm 0,3$	$138 \pm 11,1$
6 месяцев	$4,9 \pm 0,32$	$129 \pm 8,5$

менее они причиняют множество неудобств и значительно ухудшают качество жизни современной женщины, влияя на состояние здоровья, сексуальную жизнь, профессиональную деятельность и социальную активность.

Оценивались продолжительность и объем кровянистых выделений до начала приема препарата, через 1, 3 и 6 месяцев приема КОК. Как видно из данных, представленных в таблице 1, применение гормональной контрацепции оказывало положительный эффект в отношении уменьшения как длительности, так и объема кровянистых выделений. Уменьшение объема и длительности кровопотери расценивалось женщинами как весьма благоприятное свойство препарата, улучшающее качество их жизни.

Участники должны были использовать барьерный метод контрацепции в течение не менее 3 месяцев до назначения лечения, не иметь органическую патологию, которая могла бы быть причиной меноррагии (что должно быть подтверждено результатами УЗИ органов малого таза), отсутствие гиперплазии эндометрия в течение последних 6 месяцев, хронического эндометрита, аденомиоза, эндометриоза, а также аблации эндометрия или выскабливания в течение двух месяцев до включения в группу исследования.

В отличие от синтетических эстрогенов эстрадиола валерат не оказывает существенного влияния на функцию печени, на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды и параметры гемостаза

Женщины были исключены из исследования, если использовали антибактериальную терапию, НПВП, гормональные препараты на момент обращения в клинику; имели индекс массы тела > 32 ; курили более 10 сигарет в день в возрасте старше 35 лет, а также другие критерии в соответствии с противопоказаниями для использования комбинированных оральных контрацептивов.

Результаты проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования показали, что средние значения параметров биохимического анализа крови, липидного спектра крови, гемостаза у женщин отобранной когорты перед назначением контрацепции соответствовали референсным значениям.

Всем пациенткам был назначен КОК, содержащий E2V/DNG с динамическим режимом дозирования, имитирующим естественный менструальный цикл (МЦ), согласно инструкции к препарату. Каждый 28-дневный цикл приема включал 3 мг E2V в 1 и 2 дни использования контрацептива; 2 мг E2V и 2 мг DNG в 3, 4, 5, 6 и 7 дни; 2 мг E2V и 3 мг DNG в 8–24 дни и 1 мг только E2V в 25 и 26 дни. На 27 и 28 дни принимались неактивные таблетки, содержащие плацебо.

Длительность применения препарата составила 6 месяцев (168 дней).

Пациенткам было предложено ежедневно отмечать особенности самочувствия, которые могли возникнуть в ходе применения контрацептивов, а также фиксировать любые побочные эффекты и изменения в МЦ.

Контрольное наблюдение и обследование проводилось через 3 и 6 месяцев.

Эхографическое исследование проводилось в отделении функциональной диагностики с использованием мультисигментного влагалищного датчика на аппарате экспертного уровня Voluson EX (DE, США). Исследование выполнялось во II фазу с 21 по 24 день МЦ, в последующем на 21–24 таблетке принимаемого контрацептива.

Оценивались размеры матки, структура, состояние эндометрия и яичников.

В ходе наблюдения оценивалась контрацептивная эффективность, индивидуальная переносимость, наличие побочных эффектов и осложнений, а также объем менструальной кровопотери на фоне приема препарата.

Приемлемость определяли на основании анализа регистрации жалоб пациенток, частоты и характера побочных реакций, индивидуального анализа менограмм в динамике в процессе приема контрацептива. Оценивали наличие побочных эффектов и осложнений, анализировали причины отказа от предложенного метода контрацепции.

Безопасность определялась как на основании регистрации всех неблагоприятных реакций на лекарства, которые были оценены субъективно женщинами и объективно врачом, так и на основании оценки их метаболического влияния на организм женщины. Изучалось влияние гормональной контрацепции на молочные железы, динамику артериального давления (АД), массу тела, изменения липидного спектра крови и некоторых параметров гемостаза.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Все полученные данные были введены в формат компьютера с операционной системой MS Windows. Для работы были использованы статистические программы Statistica 6,0 и SPSS, Microsoft Excel 2010 для Windows 7, Biostat.

Данные описательной статистики представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Качественные данные представлены в виде абсолютных

и относительных частот. С целью определения значимости (достоверности) различий значений изучаемых признаков исходно и на фоне наблюдения в группе был использован парный критерий Стьюдента (t) для средних величин. Вероятность ошибки (p), соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента t , определялась по таблице Стьюдента. Изменения количественных показателей в разные сроки наблюдения оценивались при помощи парного критерия Вилкоксона (для 2 временных точек). Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи χ^2 . Различия между сравниваемыми величинами признавались достоверными при $p < 0,05$ (95%-ный уровень достоверности). Для изучения связи между показателями применялся метод линейной регрессии и корреляции с определением коэффициента корреляции и установлением его значимости по критерию t с 95%-ным уровнем надежности ($p < 0,05$). Если коэффициент корреляции $r = 0,3$, то взаимосвязь считали слабой, если $r = 0,5$, то умеренной, а если $r = 0,6$ и выше, то сильной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отобранной группе у большинства женщин – 26 (86,6%) отмечался регулярный МЦ (21–32 дня). Средний возраст наступления менархе составил $12,9 \pm 1,49$ лет. Средняя продолжительность МЦ составила $27,1 \pm 3,01$ дня. Средняя длительность менструального кровотечения – $6,76 \pm 1,28$ дня.

Менструации были обильными у всех пациенток выделенной группы.

Болезненные менструации с менархе (первичная дисменорея) отмечали 7 (23,3%) женщин, вторичная дисменорея наблюдалась у 18 (63,3%) пациенток; предменструальный синдром (преимущественно психоневрологические симптомы) – у 11 (36,6%) пациенток, 7 (23,3%) женщин отмечали масталгию.

Хотя меноррагии достаточно редко представляют угрозу для жизни, тем не менее они причиняют множество неудобств и значительно ухудшают качество жизни современной женщины, влияя на состояние здоровья, сексуальную жизнь, профессиональную деятельность и социальную активность

При оценке эффективности препарата в течение всей длительности приема ни у одной пациентки беременность не возникла, все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отмечала ни одна пациентка.

Частота побочных реакций при применении гормонального контрацептива, содержащего эстрадиол вале-рат/диеногест (E2V/DNG) после первого месяца приема (табл. 2).

Фиксированные побочные эффекты, указанные в таблицах 2 и 3, в основном являлись преходящими, не

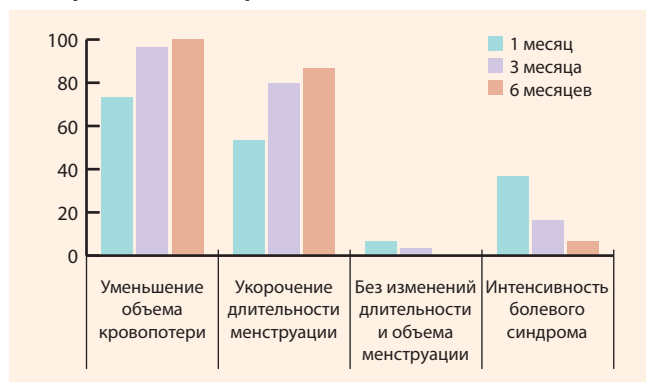
Таблица 2. Выраженность побочных эффектов после первого месяца приема препарата

Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 30)	
	Абс. число	%
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	8	26,6
Масталгия	5	16,6
Головные боли	2	6,6
Тошнота	7	23,3
Снижение либидо	4	13,3
Аллергическая реакция	-	-
Отеки	2	6,6

требовали дополнительного лечения, большей частью наблюдались в первые 1–3 месяца использования препарата, проходили самопроизвольно и не явились причиной отмены препарата.

Менструальноподобная реакция наступала через 28–30 дней.

Большинство пациенток отметили уменьшение продолжительности кровянистых выделений и объема кровопотери после первого месяца приема контрацептива. Уменьшение объема менструальной кровопотери через 1 месяц отмечали 22 (73,3%) пациентки, у 16 (53,3%) – укорочение длительности менструального кровотечения до 4–6 дней, у 2 (6,6%) женщин не было каких-либо значимых изменений в характере менструации после месяца применения контрацептива (рис. 3).

Рисунок 3. Лечебные эффекты гормонального контрацептива, содержащего E2V/DNG

Все пациентки указали на снижение интенсивности менструальных болей при приеме препарата.

В процессе динамического наблюдения у женщин обследуемой группы с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (n = 11) выявлен регресс патологического процесса молочных желез по данным ультразвукового

исследования. Состояние молочных желез у пациенток без фиброзно-кистозной болезни не изменялось в течение всего периода наблюдения.

В процессе наблюдения не были выявлены статистически значимые изменения массы тела, однако прибавка в весе от 1 до 2 кг отмечалась у 4 (13,3%) только на первом месяце приема препарата, к 4–6 месяцу вес возвращался к исходному значению.

Анализ индивидуальных показателей АД в обеих подгруппах до и на фоне использования контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Ни у одной пациентки не было отмечено патологического повышения АД. Оно колебалось в пределах нормативных значений (от 110/60 до 125/80 мм рт. ст.) Вариабельность динамических показателей систолического и диастолического давления не имела статистически значимых различий при сравнении с исходными данными.

Анализ параметров гемостаза проводился до назначения контрацепции, через 3 и 6 месяцев использования контрацептива.

Все изученные параметры гемостаза у пациенток до назначения контрацепции были в пределах референсных значений. В ходе наблюдения за пациентками в течение всего времени приема контрацептива было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена у 3 (10%) пациенток по сравнению с исходными значениями на 6 месяце приема препарата. Отмечалось также статистически значимое снижение уровня протромбинового индекса у 2 (6,6%) женщин на 6 месяце применения препарата. Зафиксировано статистически значимое снижение среднего уровня Ма у 3 (10%) пациенток на 6 месяце и МНО у 4 (13,3%) женщин на 6 месяце применения контрацептива по сравнению с исходными параметрами.

Необходимо отметить, что средние значения всех показателей гемостазиограммы оставались в пределах референсных значений. Поэтому, несмотря на колебания

Таблица 3. Динамика побочных эффектов на протяжении всего периода наблюдения

Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 30) %		
	%	%	%
месяц	1	3	6
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	26,6	20	6,6
Масталгия	16,6	6,6	0
Головные боли	6,6	3,3	0
Тошнота	23,3	0	0
Снижение либидо	13,3	6,6	3,3
Аллергическая реакция	0	0	0
Отеки	6,6	3,3	0

значений некоторых показателей, состояние системы гемостаза на основании изученных данных соответствовало таковому у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Оптимальным алгоритмом лечения пациенток с меноррагиями является назначение медикаментозной терапии прогестинсодержащими препаратами, в том числе комбинированными оральными контрацептивами

По данным ультразвукового обследования органов малого таза признаки овуляции – исчезновение изображения тени фолликула и появление жидкости позади матки в виде эхонегативной полоски – зарегистрированы во вторую фазу МЦ у всех 30 респонденток. Средние показатели размеров матки, яичников соответствовали аналогичным показателям здоровых женщин репродуктивного возраста и не послужили противопоказанием для назначения гормональной контрацепции. Фертильность до назначения контрацепции была подтверждена у всех пациенток.

При контрольном ультразвуковом исследовании отмечалось уменьшение передне-заднего размера срединно-

го маточного эха (М-эха) до 4–6 мм через 6 месяцев приема препарата у всех пациенток. Структура эндометрия характеризовалась как однородная, у 2 пациенток определялись эхонегативные включения в базальном слое эндометрия.

ВЫВОДЫ

Эстрадиола валерат/диеногест представляет собой новый контрацептивный препарат. Имеет высокий профиль безопасности, эффективности и приемлемости, хорошую комплаентность и переносимость. Препарат может быть с успехом применен у женщин позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе, в ситуациях, требующих контроля за длительностью и обильностью менструальных выделений. Особенности влияния препарата на эндометрий обосновывают возможность его применения в лечении обильных маточных кровотечений.

Оптимальным алгоритмом лечения пациенток с меноррагиями является назначение медикаментозной терапии прогестинсодержащими препаратами, в том числе комбинированными оральными контрацептивами. Только в случае отсутствия эффекта показаны радикальные методы лечения. Хирургические методики лечения у женщин, желающих сохранить фертильность, должны применяться только в крайнем случае.



ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под редакцией В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е издание, переработанное и дополненное, ГЭОТАР-Медиа. 2016: 885-894.
2. Heavy Menstrual Bleeding. Division of Blood Disorders, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/women/menorrhagia.html/>
3. Fast Facts for Your Health: Menorrhagia. National Women's Health Resource Center (NWHRC), Washington, D.C. <http://www.healthyywomen.org>.
4. Menstruation: Heavy Bleeding (Menorrhagia). PreventDisease.com. http://preventdisease.com/diseases/menstruation_heavy_bleeding.html
5. Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология». Под редакцией Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е издание, переработанное и дополненное, ГЭОТАР-Медиа, 2016, 1024 с.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011, 256 с.
7. Women with Inherited Bleeding Disorders: Surgical Options for Menorrhagia. Canadian Hemophilia Society. <http://www.hemophilia.ca/en/2.5.5.php>.
8. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113: 3–13.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2007.
10. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London National Institute for Health and Clinical Excellence. January 2007.
11. Heavy menstrual bleeding. Quality standard. NICE / nice.org.uk/guidance/qs47. 2013.
12. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
13. Phillip CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, Bachmann G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, 198: 163.e1–163.e8.
14. Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. *American Family Physician*, 2007, 75: 1813–1820. <http://www.aafp.org/afp/20070615/1813.html>.
15. Heavy Bleeding and Endometrial Ablation. FertilityAnswers.com. http://www.fertilityanswers.com/endometrial_ablation.htm.
16. Menorrhagia (heavy menstrual bleeding). MayoClinic.com Health Library. http://www.riversonline.com/health_reference/Womens-Health/DS00394.cfm.
17. De Leoa V, Fruzzettib F, Musacchio MC, Scolaro V, Di Sabatino A, Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception*, 2013, 88: 364–368.
18. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990, 97: 734–739.
19. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р., Ильясова Н.А., Иноземцева Е.А. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. *Медицинский совет*, 2015, 9: 54–61.

КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ, И НЕ ТОЛЬКО...

Хлормадинона ацетат-содержащий комбинированный контрацептив (хлормадинона ацетат – ХМА) хорошо изучен, обладает высокой степенью надежности при длительном использовании в различных режимах, обладает протективными антиатерогенными свойствами и нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы, так как существующие данные свидетельствуют о том, что риск развития тромбозмболии на фоне хлормадинона сопоставим с аналогичным показателем препарата «первого поколения» прогестин левоноргестрела, т. е. на сегодняшний день обладает минимальным риском тромбозов среди всех комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Неоспоримым преимуществом ХМА-содержащих КОК является нейтральное воздействие на углеводный обмен и свертывающую систему крови при одновременном наличии у них антиатерогенного эффекта, что позволяет считать их препаратами выбора у пациенток со склерополикистозными яичниками, метаболическим синдромом и системными заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией. Российские ученые и западные специалисты, изучавшие действие ХМА-содержащего комбинированного препарата, позволяют рекомендовать КОК Белара® для назначения не только с контрацептивной целью, но и как препарат, обеспечивающий стабильность менструального цикла, как препарат выбора при гиперполименорее, дисменорее, гиперандрогении, выраженной в виде проявлений акне, гирсутизма, жирной себореи, снижения сексуальной активности из-за диспареунии, а также с целью анксиолитического и седативного эффекта при предменструальном синдроме.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы, КОК, хлормадинона ацетат, неконтрацептивные преимущества, СПКЯ, дисменорея, аменорея, акне, гиперандрогения, гирсутизм, жирная себорея, диспареуния, ПМС.

L.V. EROFEEVA, Regional Public Organization of Assistance in Population Reproductive Health Protection «Population and Development»

COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION AND NOT ONLY...

Chlormadinone acetate-containing combined contraceptives are well researched, they have a high degree of reliability during prolonged use in different modes. They have a protective anti-atherogenic properties and is offset by the risk for cardiovascular system, because the existing data indicate that the risk of thromboembolism against the background of chlormadinone preparation is minimal to date among all COCs and is comparable with the «first-generation» progestins, like levonorgestrel. The undeniable advantage of CMA-containing COC is a neutral impact on carbohydrate metabolism and blood coagulation system. CMA COCs have anti-atherogenic effect, which makes them “the drugs of choice” in patients with sclerocystic ovaries, metabolic syndrome and systemic diseases associated with hypercoagulability.

Russian scholars and Western specialists who studied the effect of CMA-containing combination drug, allow us to recommend COC Belara® to assign not only with the contraceptive purpose, but also as a product for the stability of the menstrual cycle, as the drug of choice in the hyperpolimenorrhea, al'go – and dysmenorrhea, hyperandrogenism, expressed in the form of acne, hirsutism, oily seborrhea, decrease in sexual activity because of dyspareunia, as well as to anxiolytic and sedative effect in PMS.

Keywords: hormonal contraceptives, COC, chlormadinone acetate, non-contraceptive advantages, polycystic ovarian syndrome, dysmenorrhea, amenorrhea, acne, hyperandrogenia, hirsutism, seborrhea adiposa, dyspareunia, PMS.

На завершившемся в начале мая 2016 г. в Базеле (Швейцария) 14-м Конгрессе и 2-й Глобальной конференции по репродуктивному здоровью Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ЕОК) «Контрацепция: от молекулярной биологии до социальной науки и политики» организаторы постарались ответить на многочисленные современные вопросы по контрацепции и рассмотреть проблемы репродуктивного здоровья в целом. Европейские медики подтвердили свою твердую веру в то, что одним из важнейших факторов, обуславливающих здоровье женщин, является реализация их базисных прав: это право решать, когда и сколько иметь детей, использовать методы контрацепции, которые отвечают их потребностям, чтобы беременность и роды были безопасными благодаря обращению к адекватной акушерской помощи, чтобы у

женщин была удовлетворяющая их сексуальная жизнь, чтобы они были защищенными от насилия и жестокого обращения, чтобы сексуальные права женщин были в безопасности, и у каждой был доступ к услугам охраны репродуктивного здоровья [1].

Неизменное внимание на полях Конгресса было уделено не только традиционным для таких форумов вопросам безопасности использования различных методов контрацепции, но и подробно обсуждались неконтрацептивные аспекты использования современных гормональных методов защиты от непланируемой беременности, в связи с чем возрастает важность умелого научно обоснованного консультирования пациенток.

Хорошо известно, что гормональные контрацептивные препараты – это самые изученные медикаменты, так как назначают их здоровым молодым женщинам. И меди-

кам, и пациенткам необходима уверенность, что они безопасны для здоровья и не принесут ничего плохого. Согласно ряду европейских и страновых исследований, в начале XXI в. около 80% женщин фертильного возраста в Западной Европе использовали какой-либо тип контрацептивной защиты, наиболее часто – противозачаточную таблетку и презерватив [2].

С самого начала истории создания оральной контрацепции (ОК) беспокойства выражались в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и риска рака, но каждая публикация в мировых СМИ о предполагаемом риске создавала панику и значительно преувеличивала его размер в соответствии с принципом «хорошие новости, это когда нет новостей, а плохие новости – это то, что лучше всего продается». В реальности, однако, использование комбинированной ОК значительно сокращает частоту случаев рака яичников и эндометрия, в меньшей степени рака прямой кишки, внося вклад в улучшение общей продолжительности жизни потребителей таблеток [3].

Нет сомнений, что эстрогены увеличивают риск тромбозов в 2–4 раза. Хотя эпидемиологические исследования указывают на то, что тромботический эффект эстрогенов модулируется типом ассоциированного прогестина, этот факт все еще подвергается обсуждению, являются ли тромбозы эффектом от первого использования более современного прогестина и/или имеют место предпочтительные назначения кажущихся более безопасными, недавно вышедших на рынок контрацептивных продуктов [4–11].

Даже если сложатся все факторы риска, фатальная тромбозия среди молодых женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), явление редкое [12], и этот несколько возросший риск не идет в сравнение с 5–10-кратным увеличенным риском тромбоза, связанного с беременностью [13].

Помимо всего прочего, что риск нежелательной беременности на фоне использования контрацептивов не исчезает полностью, существует большой разрыв между теоретической эффективностью (эффективность метода) ОК, которая приближается к 100%, и клинической эффективностью (типичная эффективность использования), которая зависит от переносимости КОК и дисциплинированности пациента. Типичная эффективность использования в течение первого года ранжируется от 2–8% в зависимости от группы населения, прошедшей исследование, в то время как уровень беременности при теоретическом использовании составляет всего 0,3% [14].

Ряд авторов, Potter et al. [15] и Rosenberg et al. [16], в своих исследованиях выявили уровень в 30–60% циклов без соблюдения режима приема КОК или с их нарушением.

Несколько факторов влияют на контрацептивные неудачи, они связаны с соблюдением пациентом режима приема КОК: это пропуск 1 и более таблеток, позднее начало приема в цикле, незнание предостережений в случае непланируемого прекращения приема таблеток или осмысленное игнорирование инструкций. Все из вышеперечисленного может повышать уровень ошибок, ведущих к нежелательной беременности. Гораздо реже контрацептивная эффективность может быть ослаблена уменьшением дозы гормонов

из-за нарушения всасывания в кишечнике вследствие рвоты или диареи либо нейтрализующего взаимодействия с другими лекарствами, которые снижают уровни контрацептивных компонентов эстрогена и/или прогестина.

Преимущества ОК для здоровья многочисленны и перевешивают риски их использования. Четкие научные доказательства существуют в отношении защитного эффекта комбинированной ОК против железодефицитной анемии, против рака яичников и рака эндометрия, в несколько меньшей степени рака прямой кишки. Таблетки также сокращают возможность возникновения ряда доброкачественных опухолей, мастопатии, кист яичников, требующих госпитализации воспалительных заболеваний органов малого таза, эктопической беременности [17, 18].

Помимо перспективы лечения этих состояний, ОК может быть предписана не только для переноса и откладывания менструации, удлинения или укорочения цикла, но и для лечения, коррекции, профилактики некоторых состояний и гинекологических заболеваний, таких как дисменорея, полименорея, миома матки, тазовые боли, ассоциированные с эндометриозом [18].

Дисменорея является часто встречающимся расстройством менструального цикла (МЦ), причиняющим неудобства многим женщинам, значительно ухудшающим качество их жизни [19].

Частота случаев дисменореи была исследована рядом ученых: Burnett et al., Hazel Z. et al., Proctor ML et al. В результате дисменорея была зафиксирована среди 17,7–24,4% пациенток (в зависимости от метода исследования), от средней до тяжелой формы дисменореи, при этом чем моложе были женщины, тем чаще дисменорея встречалась [20–23].

Для нивелирования проявлений дисменореи используются различные композиции КОК, в частности Белара®, содержащая хлормадинона ацетат (ХМА) (ХМА 2 мг, этилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг), производства компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

В ходе проведения двух постмаркетинговых наблюдательных исследований среди пациенток, которые страдали от дисменореи в последних двух циклах перед началом использования ХМА-содержащего КОК, симптомы исчезли в 66% случаев, боль при дисменорее снизилась в дальнейшем до 13% после 12 циклов использования, что впоследствии подтвердилось и российскими исследователями [24–27].

И напротив, исследование, проведенное в Колумбии среди 742 метисок-латиноамериканок, выявило 32% женщин, сообщивших о нерегулярности цикла, таких как межменструальные кровотечения, олигоменорея и аменорея. После двух циклов приема ХМА-содержащего контрацептива только 6,6% женщин сообщили об имеющихся проблемах, при продолжении использовании данного КОК в дальнейшем эта цифра упала до 4% после третьего цикла [28].

Эта способность ХМА-содержащего КОК приводить к уменьшению объема кровопотери и сокращению болезненности менструаций указывает на его потенциальную полезность как терапевтического способа при дисмено-

рее. Как и другие оральные ингибиторы овуляции [29], препарат приводит к значительному сокращению толщины эндометрия, что снижает образование в эндометрии сократительного простагландина $F_{2\alpha}$, который при дисменорее и обуславливает длительный терапевтический эффект [30].

Женщины, которые уже страдали от дисменореи, принимая при этом другие ингибиторы овуляции, при переходе на ХМА-содержащий контрацептив, отмечали впечатляющее улучшение самочувствия, в том числе исчезновение болезненных менструаций. В силу того, что дальнейшее истончение эндометрия маловероятно, причиной такой разницы в эффективности ХМА-содержащих КОК по сравнению с другими контрацептивными средствами может быть только лишь следствие действия прогестеронового компонента. Препарат Белара® содержит 2 мг ХМА, который может быть причиной положительного эффекта на дисменорею. Некоторые ученые делают предположение, что ХМА имеет специальное фармакологическое действие в отношении метаболизма арахидоновой кислоты в эндометрии [31, 32].

Неконтрацептивные преимущества КОК не ограничиваются лишь решением узкогинекологических проблем, но лишь некоторые оральные контрацептивы предлагают избавление от дисгормональных нарушений состояния кожи и волос, таких как акне и гирсутизм, связанных с гиперандрогенией.

Эволюция гормональных контрацептивов, которая не останавливается с самого момента появления первой противозачаточной таблетки, не только значительно снизила количество эстрогенного компонента в таблетке (50, 35, 20, 15 мкг) [33, 34], предлагает иные комбинации компонентов, но и привела к появлению сначала прогестагенов «второго», а позже, «третьего» поколения, предлагающих ряд уникальных лечебных преимуществ. К таким особым действиям можно отнести антимицеральное, антиатерогенное, антиандрогенное.

Одним из современных прогестагенов с выраженными антиандрогенными свойствами является ХМА – производное природного прогестерона [35], который благодаря нивелированию уровня андрогенов в крови потенцирует протективное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и поэтому может применяться у женщин с сердечно-сосудистым неблагополучием [7, 13].

Более того, имеются сообщения о снижении индекса атерогенности крови за счет отсутствия изменений толерантности к глюкозе и создания благоприятного соотношения липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности на фоне применения ХМА [36–38].

По данным ряда исследователей, уже через полгода от начала регулярного приема ХМА-содержащих КОК в стандартном 21+7-режиме наблюдается значительное снижение уровня липопротеидов низкой плотности на фоне неизменного и/или незначительно повышенного уровня общего холестерина, а также повышение уровня триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует о наличии протективного действия ХМА на сердечно-сосудистую систему и может лежать в осно-

ве его применения у женщин с повышенным риском развития атеросклероза, инсульта и инфаркта миокарда [39].

Некоторые инновационные компоненты, например ХМА, ведут себя как предшествующие поколения прогестагенов, что становится очевидным преимуществом. Ведь при всем разнообразии предлагаемых КОК на рынке не последнюю роль при их выборе для длительного приема играет безопасность. По данным J. Conard et al. (2004), риск возникновения венозных тромбозов у пациенток, принимающих ХМА с целью контрацепции, сопоставим с таковым у относительно здоровых женщин, использующих несистемные, барьерные средства предохранения от нежелательной беременности [40].

Выраженные антиандрогенные свойства ХМА [17, 26] позволяют использовать препарат для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и других проявлений гиперандрогении [41–43].

Дерматологическими проявлениями заболеваний, связанных с гиперандрогенией и избытком андрогенов в пилосебоцитарных зонах кожи, часто являются обыкновенные угри (акне), гирсутизм, себорея и алопеция. Частота акне среди женщин репродуктивного возраста составляет 12% [44, 45].

Чаще всего акне выявляются у подростков в период пубертата, но могут сохраняться и в зрелом возрасте. Большинство пациенток с акне не удовлетворены своим внешним видом, это нередко становится причиной эмоциональных, психологических, сексуальных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации, недовольству собой, а также формирует низкую самооценку и, как результат, приводит к снижению качества жизни.

Способность ХМА-содержащего КОК приводить к уменьшению объема кровопотери и сокращению болезненности менструаций указывает на его потенциальную полезность как терапевтического способа при дисменорее

Ведущее значение в патогенезе этих состояний имеет как активность ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов в организме, так и собственно активность андрогеновых рецепторов кожи. Значимым фактором видится баланс между андрогенами и эстрогенами кожи, который поддерживается специфическими андроген- и эстрогенсинтезирующими ферментами клеток кожи, а также собственно активацией андрогеновых рецепторов [46–48].

Длительное течение акне, довольно позднее его появление после 20-летнего возраста и устойчивость к стандартному дерматологическому лечению должны насторожить врача, заставив задуматься о гиперандрогении, особенно если угревые высыпания сопровождаются гирсутизмом и нарушением менструальной функции [49].

Применяемые в настоящее время комбинированные контрацептивы содержат в своем составе прогестагены либо с низкой андрогенностью, либо несут в себе антиандрогенные свойства (ципротерона ацетат, дроспиренон, диеногест, хлормадина ацетат), то есть обладают

способностью прямого антиандрогенного действия. В организме это приводит к снижению влияния андрогенов на фолликулярные кератиноциты и себоциты и, как результат, к уменьшению секреции кожного сала, улучшению увлажненности кожи и сужению пор.

Антиандрогенные механизмы проявляются за счет конкурентного связывания ХМА с рецепторами к андрогенам, включая волосяные фолликулы и кожные сальные железы, подавления синтеза двух основных яичниковых и надпочечниковых андрогенов (дигидроэпиандростерона сульфата и андростендиона), снижения чувствительности клеток волосяных фолликулов и кожных сальных желез к андрогенам вследствие подавления в них активности 5-альфа-редуктазы, катализирующей необратимое превращение тестостерона в сверхактивный дигидротестостерон в волосяных и сальных фолликулах, и за счет повышения синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, который достоверно снижает уровни активного тестостерона в крови [50–54].

Лечебный эффект ХМА-содержащих КОК особо необходим при СПКЯ пациентам с кожными проявлениями «вирильного синдрома» в виде гирсутизма, жирной себореи и угревой сыпи на лице, спине и зоне декольте, обеспечивая уже через полгода регулярного приема препаратов более чем у половины из них полное восстановление удовлетворяющего этих женщин состояния кожных покровов и уменьшение роста волос на открытых участках кожи, что в значительной мере способствовало повышению самооценки, сексуальной привлекательности и улучшило качество жизни пациенток [55–58].

По данным проведенного в Санкт-Петербурге (ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта») исследования по оценке эффективности лечения угревых высыпаний разной степени тяжести, использовался комбинированный гормональный контрацептив Белара®, изучалось его влияние на показатели психологического и социального состояния у женщин репродуктивного возраста. В исследовании участвовало 123 пациентки в возрасте 18–45 лет, с различной степенью тяжести течения акне. По окончании лечения большинство пациенток были полностью удовлетворены контрацептивным препаратом: 51% (57/112) – через 3 цикла приема препарата и 87% (72/83) – через 6 циклов [45].

Эмоциональное состояние женщин на фоне приема ХМА-содержащего КОК или не изменилось, или улучшилось. Улучшение эмоционального состояния уже через 3 цикла приема Белары отмечали 25% женщин и 30% – через 6 циклов.

Результаты приведенного исследования совпадают с данными открытого проспективного одноцентрового исследования IV фазы, целью которого было изучение влияния орального контрацептива, содержащего ХМА и ЭЭ (Белара®), на состояние склонной к акне кожи лица у здоровых пациенток в возрасте 18–37 лет [40]. В двух возрастных группах (18–27 лет и 28–37 лет) определяли количественные параметры высыпных элементов, pH кожи, содержание липидов кожи. Препарат Белара® назначали по той же схеме (21+7), контрольные исследования проводили через 3 и 6 МЦ. Было отмечено значительное улучшение

состояния кожи лица через 3 и 6 циклов приема препарата. Количество папул, пустул значительно уменьшилось, снизилась жирность кожи, статистически значимо уменьшился размер пор. Нормализовался окислительно-восстановительный потенциал поверхности кожи, улучшилась функция эпидермального барьера (о чем свидетельствовало уменьшение трансэпидермальной потери влаги с поверхности кожи лба). Значительно уменьшилось содержание липидов поверхности кожи лба, наиболее существенно в возрастной группе женщин 28–37 лет.

По данным *M. Gómez Vázquez u et al.* (2011 г.), применение ХМА-содержащих КОК может также быть полезным у женщин с облысением и идиопатическим гирсутизмом, не сопровождающимся гиперандрогенией, а также при наличии дерматопатии на фоне СПКЯ [41, 42].

Важно отметить и высокую эффективность КОК, содержащих ХМА, в лечении предменструального синдрома (ПМС), который проявляется рядом вазомоторных нарушений, таких как приливы, повышенное потоотделение и/или бессонница, а также головные боли и/или мигрени, масталгии [45, 59–62].

При этом, по данным *C. Brucker et al.* (2010), пергесс симптомов ПМС успешно достигается при применении даже микродозированных ХМА-содержащих КОК с 20 мкг ЭЭ в пролонгированном режиме 24+4 [63].

Исследование под руководством *J. Huber* (2008) продемонстрировало положительный психотропный эффект ХМА-содержащих КОК, заключающийся в снижении тревожности и нервозности, повышенной раздражительности, возбудимости, эмоциональной лабильности как основных проявлений ПМС [61]. *C. Contreras et al.* (2006) для подавления депрессивных симптомов ПМС предложили использовать изолированный прием ХМА с 24 по 28-й день МЦ в дозе 10, 8, 6, 4 и 2 мг ежедневно [59].

При этом оба автора отмечают, что в основе анксиолитического и седативного эффектов ХМА лежит его способность активировать А-рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) в ЦНС, конкурентное связывание с которыми осуществляется благодаря структурному сходству ХМА с естественными метаболитами прогестерона – аллопрегнанолоном (3а, 5а-тетрагидропрогестероном) и эпипрегнанолоном (3а, 5b-тетрагидропрогестероном), связывающимися с А-рецепторами к ГАМК в обычных условиях [59, 61].

Большинство женщин переносят ХМА-содержащих КОК оценивают как хорошую и очень хорошую [60] ввиду отсутствия выраженной минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [56, 64].

При этом важно отметить не только низкую, в пределах 11,4–12,5%, частоту побочных явлений, выражающихся нерегулярным развитием головной боли, масталгии и эмоциональной нестабильности [65], но и отсутствием повышающего влияния на величину массы тела при его 2-летнем приеме [66, 67].

На базе Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России проводилось исследование по оценке лечебных эффектов контрацептива Белара® и его влияния на сексуальную активность женщин [68].

В исследование были включены 46 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет с наличием симптомов гиперандрогении (акне, жирная кожа), которые обратились в женскую консультацию для решения вопроса о методе контрацепции.

В процессе проведения рутинного обследования всем пациенткам была предложена анкета, которую они заполняли до начала использования гормональной контрацепции, а также через 3 и 6 месяцев на фоне ее приема. Помимо самостоятельного заполнения анкеты пациентками для объективности в оценке симптомов гиперандрогении, анкета также заполнялась врачом-гинекологом.

Оценка женской сексуальной активности выполнялась пациентками самостоятельно по адаптированному опроснику SPEQ (Short Personal Experience Questionnaire), автор Normal L. McCoy.

Большинство пациенток (47,83%) при выборе гормонального метода контрацепции считали приоритетным улучшение внешнего вида (состояние кожи и волос), а контрацептивный эффект ставили на второе место. Применение препарата оказало статистически значимый лечебный эффект у пациенток с гиперандрогенией, влияние применения препарата на сексуальную активность выразилось в увеличении числа пациенток с усилением сексуальных ощущений и улучшением lubricации, кроме того, в 3,2 раза сократилось число пациенток, прежде предъявлявших жалобы на диспареунию.

Использование КОК Белара® оказывает статистически значимый лечебный эффект у пациенток с наличием гиперандрогении ($p < 0,001$) и также оказывает статистически значимый эффект на сексуальную удовлетворенность: повысилось число пациенток с усилением сексуальных ощущений до 4 баллов ($p < 0,001$) и усилением lubricации ($p < 0,05$), в 3,2 раза сократилось число пациенток с диспареунией ($p < 0,001$).

Значительное число непротивозачаточных преимуществ в столь важных сферах для любой женщины как внешность и сексуальная жизнь, добавленное к высокой эффективности защиты от нежелательной беременности, без сомнения, склоняет баланс в сторону употребления

противозачаточной таблетки Белара®, имеющей в своем составе ХМА, с очевидными и доказанными лечебными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КОК Белара® (ХМА 2 мг, ЭЭ 30 мкг) производится компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия), социально-ответственным партнером российских медиков на протяжении ряда десятилетий, что также является гарантией качества производимых лекарственных средств. ХМА-содержащий контрацептив хорошо изучен, обладает высокой степенью надежности при длительном использовании в различных режимах, обладает протективными антиатерогенными свойствами и нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы, так как существующие данные свидетельствуют о том, что риск развития тромбоэмболии на фоне хлормадинона сопоставим с аналогичным показателем препарата «первого поколения» прогестин левоноргестрела, то есть на сегодняшний день является минимальным среди всех КОК. Неоспоримым преимуществом ХМА-содержащих КОК является нейтральное воздействие на углеводный обмен и свертывающую систему крови при одновременном наличии у них антиатерогенного эффекта, что позволяет считать их препаратами выбора у пациенток со склерополикистозными яичниками, метаболическим синдромом и системными заболеваниями, сопровождающимися гиперкоагуляцией.

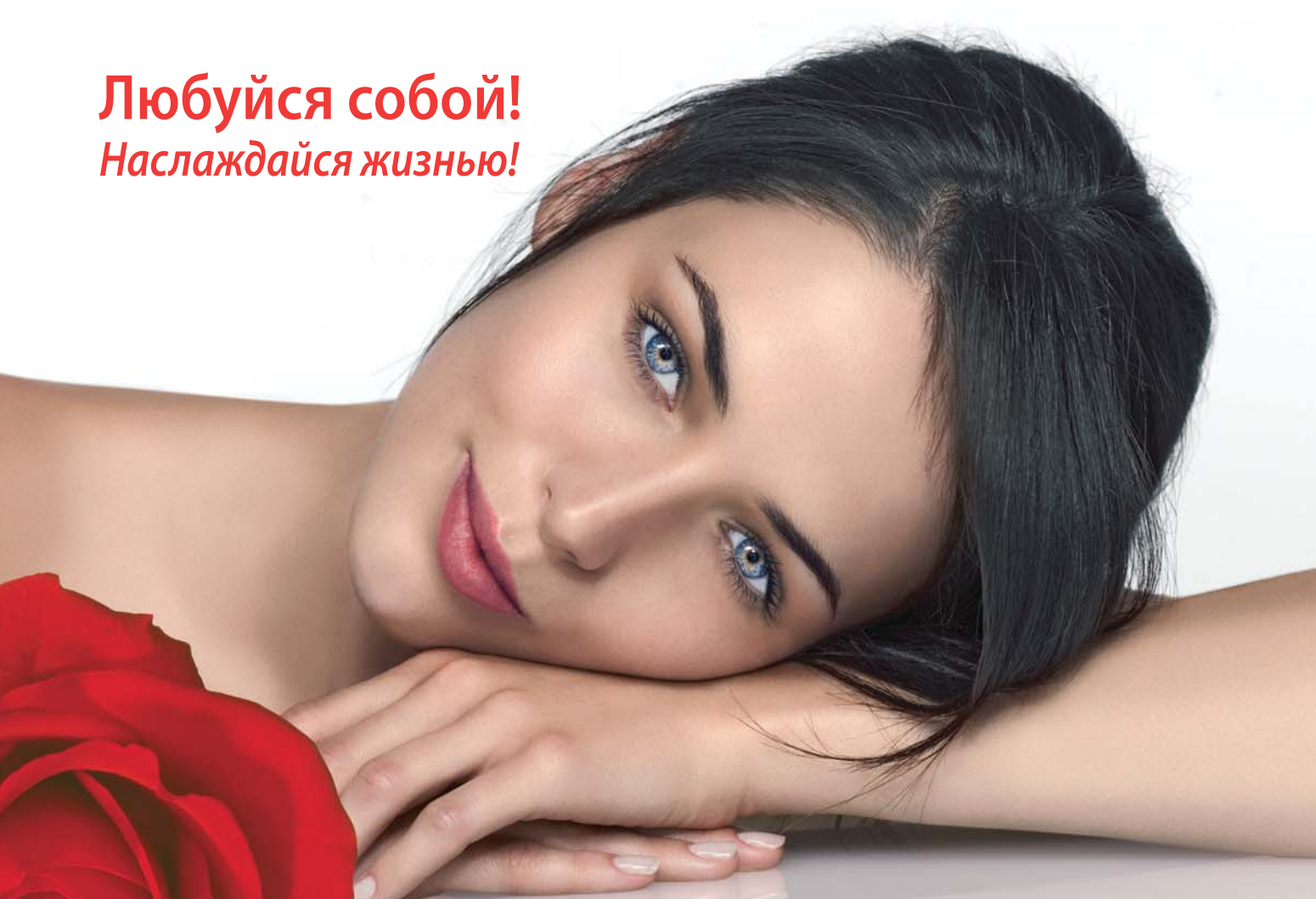
Полученные результаты нескольких групп российских научных коллективов подтверждают выводы, сделанные зарубежными исследователями, полтора десятилетия изучавшими действие ХМА-содержащего комбинированного препарата, позволяют рекомендовать КОК Белара® для назначения не только с контрацептивной целью, но и как препарат, обеспечивающий стабильность МЦ, как препарат выбора при гиперполименорее и дисменорее, гиперандрогении, выраженной в виде проявлений акне, гирсутизме, жирной себореи, снижении сексуальной активности из-за диспареунии, а также с целью анксиолитического и седативного эффекта при ПМС.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.escrh.eu/events/esc-events/2016> (дата обращения 27.05.2016).
2. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: A comprehensive study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2004, 9: 57–68.
3. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
4. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1995, 346: 1575–82.
5. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 1995, 346: 1593–6.
6. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 1995, 346: 1589–93.
7. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 169–78.
8. Wiegatz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2006, 11: 153–61.
9. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009, 339: b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
10. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.
11. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2010, 36: 117–22.
12. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: c927. doi: 10.1136/bmj.c927.
13. Rosendaal F, Helmerhorst Vandenbroucke F. Female hormones and thrombosis. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 201–10.
14. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al, eds. *Contraceptive technology*, 19th revised edn. New York, NY: Ardent Media 2007. <http://www.contraceptive-technology.org/>
15. Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, Cañamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plann Perspect*, 1996, 28: 154–8.

Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!



Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона с антиандрогенной активностью



- Безопасность длительного приема¹
- Красивые кожа и волосы²
- Отсутствие влияния на либидо³



ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама

1. G. Schramm, B. Heskies. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007, 76: 84-90. // 2. H.P. Zahradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. // 3. G. Schramm, D. Steffens. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312.

16. Rosemberg M, Waugh MS, Burnhill M. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives. A prospective evaluation. *Fam Plann Perspect*, 1998, 30: 89–104.
17. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции и репродуктивное здоровье (презентация клинической лекции). *Гинекология*, 2014, 01: 7–11.
18. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008 Mar, 13(1): 17–24.
19. Z. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*, 2004, 100: 40–3.
20. Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhoea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*, 2005, 27: 765–70.
21. Harel Z. Dysmenorrhoea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1135: 185–95.
22. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2004.
23. Якушевская О.В., Ревазова З.В. Микродозированные оральные контрацептивы в терапии Дисменореи. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2014, 1: 1–4.
24. Pushparajah DS, Röhm P, Höschen K et al. Safety data and beneficial effects of the combined oral contraceptive ethinylestradiol 0.03 mg/chlormadinone acetate 2 mg (Belara®): a 13-cycle, observational study in routine clinical practice. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(20): 121–34.
25. Rabe T, Hartschuh E, Wahlstrom T et al. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles. *Contraception*, 2010, 82(4): 358–65.
26. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих хлормадинона ацетат, у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Гинекология*, 2013, 2: 15–18.
27. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Белара – вариант современной контрацепции. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2006, 1: 9.
28. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*, 2003, 67: 305–312.
29. Дубинская Л.В. Лечебные аспекты применения эстроген-гестагенных контрацептивов. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2004, 13: 743.
30. Серов В.Н. Гормональная контрацепция. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2005, 17: 1107.
31. Osayande A. S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhoea. *Am. Fam. Physician.*, 2014, 89(5): 341–346.
32. Woosley JA, Lichstein KL. Dysmenorrhoea, the menstrual cycle, and sleep. *Behav. Med.*, 2014, 40(1): 14–21.
33. Bitzer J, Frey B, von Schönau M et al. Twenty or thirty microgram ethinylestradiol in an oral contraceptive: does it make a difference in the mind and the daily practise of gynaecologists and general practitioners? *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2009, 14(4): 258–67.
34. Calaf i Alsina J. After 50 years of ethinylestradiol, another oestrogen in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15: 1–3.
35. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих хлормадинона ацетат, у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Гинекология*, 2013, 2: 15–18.
36. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception*, 2009, 79(2): 111–6.
37. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Thromb Haemost*, 2004, 2(9): 1594–600.
38. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception*, 2010, 81(5): 391–400.
39. Brucker C, Hedon B et al. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2010, 81(6): 501–9.
40. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 2004, 70(6): 437–41.
41. Guido M, Romualdi D, Campagna G et al. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. *Reprod Sci*, 2010, 17(8): 767–75.
42. Uras R, Orrù M, Pani F et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(2): 131–8.
43. Твердикова М.А., Гависова А.А., Ревазова З.В. Современный подход в регуляции гиперандрогении у женщин. *РМЖ. Акушерство и гинекология*, 2013, 1: 1–4.
44. Goulden V, Stables G, Gunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *J Fv Acad Derm*, 1999, 44: 577–80.
45. Воробьева Н.Е., Тарасова М.А. Влияние комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом на дерматологический и психосоциальный статус пациенток с акне. *Гинекология*, 2016, 01: 74–78.
46. Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med*, 1995, 98(1A): 80S–88S.
47. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones*, 2004, 3(1): 9–26.
48. Held BL, Nader S, Rodriguez-Rigau LJ et al. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 10(2 Pt. 1): 223–6.
49. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med*, 1995, 98(1A): 89S–94S.
50. Caruso S, Rugolo S, Agnello C et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med*, 2009, 6(12): 3376–84.
51. De Leo V, Sabatino A, Musacchio MC et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(3): 276–80.
52. Kerschner M, Reuther T, Bayhammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drugs Investig*, 2008, 28(11): 703–11.
53. Guido M, Romualdi D, Campagna G et al. Ethinylestradiol-chlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. *Reprod Sci*, 2010, 17(8): 767–75.
54. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinylestradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception*, 2009, 79(1): 15–23.
55. Anthuber S, Schramm GA, Heskamp ML. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeenNIS study. *Clin Drugs Investig*, 2010, 30(4): 211–20.
56. Caruso S, Rugolo S, Agnello C et al. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med*, 2009, 6(12): 3376–84.
57. Gómez M Vázquez, Navarra Amayuelas R, Lamarca M et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders. *Am J Clin Dermatol (Suppl. 1)*, 2011, 6(12): 13–9.
58. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception*, 2003, 67(4): 305–12.
59. Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res*, 2006, 37(7): 907–13.
60. Bitzer J. Belara – proven benefits in daily practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2005, 10(Suppl.1): 19–25.
61. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drugs Investig*, 2008, 28(12): 783–91.
62. Куликов И.А., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: возможности терапии. *Гинекология*, 2014, 16(2): 60–61.
63. Brucker C, Hedon B et al. Long-term efficacy and safety of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2010, 81(6): 501–9.
64. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*, 2009, 80(1): 25–33.
65. Schramm G, Hecks B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive – the Contraceptive Switch Study. *Contraception*, 2007, 76(2): 84–90.
66. Uras R, Orrù M, Etzi R et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception*, 2009, 79(2): 117–21.
67. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term use (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception*, 2008, 77(5): 337–43.
68. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Никоноркина И.Ю. Оценка лечебных эффектов и влияния на сексуальную активность препарата Белара. *Гинекология*, 2015, 03: 88–92.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д – БЕСПЛОДИЕ, КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д

Цель исследования. Изучить эффективность применения препаратов витамина D на этапе планирования беременности у женщин с бесплодием различной этиологии по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы. По ключевым словам «витамин D», «бесплодие», «прегравидарная подготовка» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: Elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника.

Результаты исследования. Витамин D играет важную роль в регуляции менструального цикла и поддержании репродуктивного здоровья женщины. Распространенность дефицита витамина D среди женщин с бесплодием различной этиологии достигает 69%. Необходимым является достижение адекватного уровня витамина D в организме женщины и проведение профилактики его дефицита.

Заключение. Всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки достаточности витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

Ключевые слова: витамин D, бесплодие, прегравидарная подготовка.

O.I. YAZYKOVA, E.G. KHILKEVICH, MD, Prof.

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

PREGNANCY PLANNING. VITAMIN D DEFICIT – INFERTILITY, CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIT

Study objective. To study the efficacy of the drugs vitamin D at the stage of planning of pregnancy in women with infertility of various etiologies, according to domestic and foreign literature.

Materials and methods. We conducted a search of the literature sources by the keywords “vitamin D”, “infertility”, “pregnand preparation” in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

Study results. Vitamin D plays an important role in the regulation of the menstrual cycle and the reproductive health of women. The prevalence of vitamin D deficiency among women with infertility of various etiologies reaches 69%. It is vital to achieve an adequate level of vitamin D in a woman's body and to prevent its deficiency.

Conclusion. For all women with infertility at the stage of preparation it is recommended to conduct assessment of adequacy of vitamin D by determination of 25(OH)D in serum and correction of its deficit to achieve levels of 25(OH)D more than 30 ng/mL.

Keywords: vitamin D, infertility, pregravid preparation.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется изучению распространенности недостаточности и дефицита витамина D в популяции. Связано это прежде всего с расширением знаний и представлений о функциях витамина D в организме, и в частности его влиянии на репродуктивное здоровье женщины. Известно, что, помимо общеизвестного участия витамина D в фосфорно-кальциевом обмене и поддержании минерального гомеостаза, он играет важную роль в таких биологических процессах, как клеточный рост и дифференцировка. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о его участии в развитии аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и малигнизации [1, 2].

Основная часть витамина D₃ синтезируется в коже человека под воздействием ультрафиолетовых В-лучей солнечного света из 7-дегидрохолестерола, оставшаяся часть поступает в организм с продуктами животного происхождения (рыбий жир, яйца, молоко). Для превращения в биологически активную форму (1,25 – дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D], или кальцитриол) витамин D подвергается воздействию нескольких ферментов в организме: на первом этапе – это 25-гидроксилаза в печени, на втором – 1α-гидроксилаза (CYP27B1) в почках [3].

Для оценки насыщенности организма витамином D используют определение концентрации в плазме крови его промежуточного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Наиболее точно это позволяет сделать методом тандемной хроматометрии. Так, одни авторы при 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) определяют дефицит, при 25(OH)D от 21 до 29 нг/мл (51–74 нмоль/л) – недостаточность, а оптимальный уровень 25(OH)D составляет, таким образом, более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [4–6]. Другие же авторы говорят о дефиците витамина D при уровне сывороточного 25(OH)D < 9 нг/мл, а при уровне 25(OH)D от 10 до 30 нг/мл – о его недостаточности [7, 8].

Наличие рецепторов к витамину D (vitamin D receptor, VDR) в органах, относящихся к репродуктивной системе, таких как матка, яичники, гипофиз, а также плацента, подтверждает особое влияние витамина на фертильность женщины [9]. Исследователями показано влияние витамина D на регуляцию менструального цикла, а именно его участие в созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела [10]. Кроме того, связывание активных форм витамина D с рецепторами влияет на экспрессию гена CYP19, который кодирует ароматазу – основной фермент, участвующий в синтезе эстрогенов [11].

По данным авторов, распространенность дефицита витамина D [25(OH)D <10 нг/мл] среди пациентов с гипогонадизмом достигает 85%. По результатам исследований терапия, направленная на устранение дефицита, способствует значительному улучшению гормонального фона, а также самочувствия пациенток [12].

Среди женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия, распространенность дефицита витамина D достигает 69% [6, 13]. Также отмечено, что у женщин с бесплодием различной этиологии значительно чаще встречается дефицит витамина D в сравнении с беременными женщинами (59 и 40% соответственно; $p < 0,01$) [14].

В настоящее время известно, что кальцитриол оказывает значительное влияние на процесс нидации плодного яйца путем регуляции экспрессии генов, отвечающих за процесс имплантации. Клетки децидуальной оболочки и плаценты в течение всего периода гестации синтезируют активную форму витамина D, который, в свою очередь, играет важную роль в формировании уникального иммунного ответа, направленного на сохранение беременности [15].

Дефицит витамина D среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) достигает 85% [16]. Доказано, что недостаточность витамина D играет важную роль в развитии инсулинорезистентности как одного из звеньев патогенеза СПКЯ [17]. По данным зарубежных авторов, применение метформина в комбинации с витамином D и Ca в течение 6 месяцев способствует нормализации менструального цикла и фолликулогенеза, а также снижению массы тела и симптомов, связанных с гиперандрогенией у женщин с СПКЯ [18]. По данным других авторов, дотация витамина D в комбинации с Ca приводит к значительному снижению тестостерона и андростендиона в плазме крови у женщин с СПКЯ [19].

Значительное количество исследований посвящено изучению эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) среди женщин с достаточным уровнем витамина D и его дефицитом. Результаты исследований показали, что женщины с уровнем 25(OH)D >20 нг/мл значительно чаще имеют благоприятный исход в циклах экстракорпорального оплодотворения по сравнению с теми, у кого отмечается его дефицит [20, 21]. Авторы отмечают, что женщины с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл имеют наиболее высокую частоту наступления беременности [21].

Отечественные авторы особо подчеркивают прямую связь достаточного уровня витамина D с увеличением эффективности в программах ВРТ. Частота наступления клинической беременности в циклах без стимуляции суперовуляции с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов у женщин с 25(OH)D >30 нг/мл на 35,4% выше, чем у пациенток с 25(OH)D <10 нг/мл [8].

Кроме того, по данным A. Paffoni et al., дефицит витамина D ассоциирован с развитием лейомиомы матки. Однако требуются дальнейшие исследования для определения эффективности применения препаратов витамина D в составе комплексной терапии пациенток с миомой матки [22].

Таким образом, всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки уровня витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

Авторы рекомендуют следующий режим применения витамина D у женщин с бесплодием. В течение первых 2–3 месяцев терапии показан прием холекальциферола в дозах 6000–8000 МЕ/сут (в ряде случаев до 12 000 МЕ/сут), после чего используется поддерживающая доза в 3000–6000 МЕ/сут (6–12 месяцев) под контролем 25(OH)D в сыворотке крови [23].



ЛИТЕРАТУРА

- Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1535–1541.
- Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*, 2011, 69: 27–36.
- Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol. Res. Nurs.*, 2007, 9(2): 117–29.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley D, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(7): 1911–30.
- Калинченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*, 2016, 4: 28–36.
- Dressler N, Chandra A, Aguirre Davila L, Spinelli LM, Schipbert C, von Versen-Höynck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2016, 293(4): 907–914.
- Deressa E, Wammer AC, Falch JA, Jahnsen J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed celiac disease. *Tidsskr. Nor. Lægeforen.*, 2006, 126: 0807–7096 (Electronic), 1201–1204.
- Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. Ассоциация уровня витамина D в крови с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*, 2016, 8: 93–98.
- Grundmann M, Von Versen-Höynck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, 25(9): 1–12.
- Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril.*, 2014, 102(2): 460–468.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, vol. 141, no. 4, : 1317–1324, 2000.
- Надь Ю.Г. Клиническое значение применения витамина D при гипогонадизме. *Научный альманах*, 2015, 10(8): 601–603.
- Pagliardini L, Viganò P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, Paffoni A, Somigliana E, Papaleo E, Candiani M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*, 2015, 7(12): 9972–84.
- Al-Jaroudi D, Al-Banyan N, Aljohani NJ, Kaddour O, Al-Tannir M. Vitamin D deficiency among subfertile women: case-control study. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016, 32(4): 272–5.
- Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Besozzi M, Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006, 36(3): 415–424.
- Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012, 77(3): 343–350.
- Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, 2012, 6(3): 146–149.
- ehghani Firoozabadi RD, Afatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 2012, 18(2): 85–88.
- Pal L, Berry A, Coralluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J, Taylor H. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012, 28(12): 965–8.
- Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schietecat J, Van Landuyt L, Camus M, Smits J, Tournaye H. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/CSI. *Hum. Reprod.*, 2014, 29(9): 2032–2040.
- Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L, Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: Insights from in vitro fertilization cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, 99(11): E2372–E2376.
- Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D Status in Women With Uterine Leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2013 Aug, 98(8): 1374–8.
- Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *ПМЖ*, 2014, 1: 27–34.

ВИТАМИНЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

АКТИВНЫЕ ФОЛАТЫ СО СТОПРОЦЕНТНЫМ УСВОЕНИЕМ

Цель исследования. Изучить эффективность применения препаратов фолиевой кислоты, в частности метафолина, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности с целью профилактики врожденных пороков развития и осложнений гестации.

Материал и методы. По ключевым словам «фолиевая кислота», «фолаты», «метафоллин», «беременность», «метилтетрагидрофолатредуктаза» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных БД: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника.

Результаты исследования. Одной из основных задач, стоящих перед акушером-гинекологом, является профилактика осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. В литературе имеется значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности применения фолиевой кислоты. Однако естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов, распространенность которых достигает 50%.

Заключение. Всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, в клинической практике рекомендуется использование фолатов, способных усваиваться организмом независимо от генетических вариантов ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, метафоллин, беременность, метилтетрагидрофолатредуктаза.

E.G. KHILKEVICH, MD, O.I. YAZYKOVA

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

VITAMINS FOR PREGNANT, ACTIVE FOLATES WITH 100% ABSORPTION

Study objective. To study the efficacy of folic acid drugs, in particular metafolin, at the stage of pregravid preparation and during pregnancy to prevent congenital malformations and complications of pregnancy.

Material and methods. We conducted a search of the literature sources by the keywords «folic acid», «folates», «metafolin», «pregnancy», «methyltetrahydrofolate» in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

Study results. One of the main challenges that the obstetrician faces is the prevention of pregnancy complications and congenital malformations of the fetus. In the literature there is considerable amount of evidence about the effectiveness of folic acid. However, the natural food folates and folic acid preparations may not be absorbed to a sufficient degree by the body in women with defects in folate-converting enzymes, the incidence rate of which reaches 50%.

Conclusion. All women at the stage of pregravid preparation and during pregnancy should take folates to prevent complications of pregnancy and congenital malformations in the fetus. Given the high prevalence of mutations in genes responsible for folate-converting enzymes, in clinical practice it is recommended to use folates able to be absorbed by the body regardless of genetic variants of the folate cycle enzymes.

Keywords: folic acid, folates, metafolin, pregnancy, methyltetrahydrofolate.

Производные фолиевой кислоты – фолаты получили свое название от латинского «*folio*» – «лист», т. к. были впервые получены из листьев шпината, где витамин В9 содержится в максимальных количествах. Фолаты необходимы для осуществления процессов репликации, репарации, а также эпигенетической регуляции (метилования) ДНК, что особенно важно для быстрорастущих тканей (кожа, слизистые оболочки, костный мозг), кроме того, для формирования ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке [1]. Специалисты показали, что фолаты важны для успешной инвазии трофобласта и секреции матриксных металлопротеиназ, что подчеркивает необходимость назначения фолиевой кислоты с целью профилактики осложнений плацентации [2, 3].

В организме фолаты превращаются в их восстановленную форму – тетрагидрофолаты, которые и играют важную роль в различных метаболических процессах. Следует отметить, что полноценный обмен фолатов возможен только при нормальном функционировании ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), метионинсинтазы и цистатионинсинтазы. Ключевым звеном фолатного цикла является МТГФР, он преобразует все неактивные формы фолатов в биологически активный 5-МТГФ, или метафоллин. Однако мутации гена, кодирующего фермент, значительно распространены в популяции, что приводит к снижению активных фолатов и их дефициту среди носителей [4, 5].

Кроме того, при недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина, что приводит к

гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая образуется из метионина после его участия в реакциях метилирования. Адекватное содержание гомоцистеина в клетках, в свою очередь, поддерживается за счет его обратного реметилирования до метионина, а в качестве донора метильной группы используется 5-МТГФ. Повышение уровня гомоцистеина в крови способствует развитию дисфункции и повреждению эндотелия сосудов, что приводит к повышению тромбообразования и увеличивает риск тромботических осложнений. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция во время беременности является звеном патогенеза нарушения инвазии трофобласта, невынашивания, развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки развития плода [6–9]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [2].

Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства

В своем исследовании отечественные авторы отметили повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациенток с прогрессирующей беременностью и явлениями начавшегося выкидыша, а также неразвивающейся беременностью по сравнению с группой контроля с физиологическим течением беременности. Мутация же в гене МТГФР определялась у 50 и 60% пациенток соответственно в сравнении с 10% в группе контроля [8].

Другие авторы, в исследование которых было включено 172 206 участниц, показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [10].

Кроме того, исследователи оценивали исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от концентрации фолатов и витамина B12 в плазме крови. У женщин с концентрациями выше медианы (фолаты плазмы – 20,5 нг/мл; витамин B12 – 534,7 пг/мл) полученных значений в 1,92 раза повышалась вероятность живорождения в сравнении с женщинами с меньшими значениями. Следует отметить, что женщины с наивысшими значениями концентраций указанных витаминов в плазме крови значительно реже теряли беременность после имплантации в сравнении с женщинами с самыми низкими концентрациями (18 в сравнении с 45%; $p = 0,05$) [11].

Имеются данные, что назначение препаратов фолиевой кислоты в преконцептуальный период и во время беременности также показано с целью профилактики развития эндогенных психических расстройств у потомства [12].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, в частности фолат-дефициту. Так, в исследовании, включившем 7 669 участниц, показано снижение частоты развития преэклампсии у женщин, принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с женщинами, не принимавшими препараты фолиевой кислоты до и во время беременности (3,14 и 4,21% соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимые отличия отмечены для женщин с повышенным риском развития ПЭ [13]. Другие авторы в своем исследовании ($n = 3\,647$) показали снижение риска развития преэклампсии на 40% у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 месяц до начала гестации [14].

Не менее важным вопросом, изучаемым широко в литературных источниках, является прием препаратов фолиевой кислоты с целью профилактики врожденных пороков развития плода. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода, в частности анэнцефалии, энцефалоцеле и spina bifida [5, 15–19]. По данным A.E. Czeizel et al., риск развития сочетанных пороков сердца у новорожденных значительно снижается на фоне приема их матерью высоких доз фолиевой кислоты в критические периоды развития сердечно-сосудистой системы (3–6 мг/сут) [20].

Не менее интересные данные представлены авторами из Пакистана Yasir B. Nisar и Michael J. Dibley. Исследователями показано снижение неонатальной и детской смертности на 35 и 33% соответственно среди живорожденных детей, чьи матери начали прием препаратов железа и фолиевой кислоты в первые 4 месяца гестации. Исследование включало 8 512 живорожденных [21].

Следует отметить, что вопрос безопасности применения фолиевой кислоты активно изучается в литературе. Так, результаты исследований Caroline M. Taylor et al. ($n = 2\,928$) свидетельствуют о том, что прием фолатов в дозе 5 мг/сут не увеличивает риск смертности от рака груди или других онкологических и кардиоваскулярных заболеваний [22]. Jan Helge Seglem Mortensen et al. также в своем исследовании, включавшем 429 004 случая, показали отсутствие повышения риска развития онкологических заболеваний у матерей, принимавших фолиевую кислоту в течение всего периода гестации в последующие 7 лет [23].

Суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг

Учитывая данные вышеупомянутых исследований, можно сделать вывод о том, что профилактический прием фолиевой кислоты является неотъемлемым мероприяти-

ем на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Так, согласно стандартам, изложенным в документе «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08», суточная физиологическая потребность фолатов для беременной женщины в первой половине гестации составляет 400 мкг, а с 20-й недели беременности – 600 мкг.

Повышать уровень фолиевой кислоты возможно несколькими способами: увеличить потребление продуктов, богатых фолатами (шпинат и печень), или продуктов, обогащенных естественными фолатами (фортификация продуктов в США, Канаде, Чили), использовать препараты, содержащие фолиевую кислоту. Однако следует учитывать, что естественные фолаты пищи, а также препараты фолиевой кислоты могут недостаточно усваиваться организмом у женщин с дефектами фолат-превращающих ферментов. Это означает, что на акушеров-гинекологов ложится ответственность за эффективное проведение профилактики врожденных пороков развития плода и осложнений гестации препаратами фолиевой кислоты независимо от степени их усвоения у беременных женщин.

В настоящее время на российском рынке представлен комплекс витаминов и минералов, содержащий 400 мкг фолиевой кислоты и метафолина, что соответствует российским стандартам. Метафолин является активной формой фолатов со 100%-ным усвоением. В отличие от фолиевой кислоты метафолин не нуждается в метаболизации для того, чтобы стать биологически активным. Метафолин используется организмом независимо от генетических вариантов фолат-превращающих ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышесказанное, всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности необходимо принимать фолаты с целью профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Учитывая высокую распространенность мутаций генов, отвечающих за фолат-превращающие ферменты, следует назначать такие фолаты, которые полностью усваиваются в любом организме, а именно метафолин. Одним из таких препаратов, содержащих метафолин, является витаминно-минеральный комплекс Фембион, который специально разработан для женщин с момента планирования беременности и до конца периода лактации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брай В. Молекулярная биология клетки. М., 2008.
2. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J, Macfarlane AJ, Fontaine-Bisson B and Bainbridge SA. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. *Placenta*, 2016, 37: 7-15.
3. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA and Broughton Pipkin F. Possible Roles for Folic Acid in the Regulation of Trophoblast Invasion and Placental Development in Normal Early Human Pregnancy. *Biol. Reprod.*, 2011, 84: 1148-1153.
4. Authors A, Plumtree L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn K, Croxford R and Andrea Y. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015: 848-857.
5. Lu X, Wu J and Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels. *Med. Sci. Monit.*, 2015, 21: 2630-2637.
6. Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 95(2): 206-212.
7. Singh MD, Thomas P, Owens J, Hague W, Fenech M. Potential role of folate in pre-eclampsia. *Nutr. Rev.*, 2015, 73(10): 694-722.
8. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Дюбава Э.А., Аминтаева Л.А., Алиева Д.Н., Дзейгова Э.А., Артизанова Д.П., Чапельникова Т.А. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2007, 5: 8-11.
9. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *ПМЖ*, 2014, 1: 27-34.
10. Wang Y, Cao Z, Peng Z, Xin X, Zhang Y, Yang Y, He Y, Xu J, Ma X. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(9): 336.
11. Gaskins AJ, Chiu Y, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE and EARTH Study Team. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(1): 943-50.
12. Жилиева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012, 22(1): 88-94.
13. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One*, 2016, 11(2): 1-11.
14. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of pre-eclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 195: 94-99.
15. Lu Q-B, Wang Z-P, Gao L-J, Gong R, Sun X-H, Wang M, Zhao Z-T. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects: a Case-Control Study. *Sci. Rep.*, 2015, 5: 7674.
16. Gong R, Wang Z-P, Wang M, Gao L-J, Zhao Z-T. Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 2016, 7058(April): 1-8.
17. Nasri K, Ben Fradj MK, Touati A, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, Elmay MV, Omar S, Feki M, Kaabechi N, Marrakchi R, Gaigi SS. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.*, 2015, 103(12): 1011-1020.
18. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, Rajapakse T, Kaplan GG, Metcalfe A. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Public Health*, 2016, 106(1): 24-34.
19. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, Koren G. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016, 56(2): 170-175.
20. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: A national population-based case-control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2015, 193: 34-39.
21. Nisar YB, Dibley MJ. Iron/folic acid supplementation during pregnancy prevents neonatal and under-five mortality in Pakistan: Propensity score matched sample from two Pakistan Demographic and Health Surveys. *Glob. Health Action*, 2016, 9(1): 1-15.
22. Taylor CM, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Davey Smith G, Leary S, Ness A. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. *J. Epidemiol. Community Health*, 2015, 69(8): 789-94.
23. Mortensen JHS, Øyen N, Fomina T, Melbye M, Tretli S, Vollset SE, Bjørge T. Supplemental folic acid in pregnancy and maternal cancer risk. *Cancer Epidemiol.*, 2015, 39(6): 805-811.

Подарите своему малышу больше, чем просто красивые глаза

Последние научные исследования доказали, что почти **75% здоровья будущего ребенка зависит от внешних факторов**, таких как образ жизни родителей, наличие вредных привычек, сбалансированное и правильное питание матери, и **только 25 % — от генетики**.



СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.

Данная научная информация предназначена только для специалистов, работающих в сфере здравоохранения, не для распространения среди потребителей.

¹ Teh AL et al, Genome Res 2014;24(7):1064-1074.

² Порядка 25% здоровья ребенка определяется чисто генетическими признаками, тогда как до 75% может быть изменено путем взаимодействия образа жизни матери с генами.

³ Данные IMS на 2014 год в Европе, включая Турцию и Россию.

Р.С. ЗАМАЛЕЕВА, д.м.н., профессор, Н.А. ЧЕРЕПАНОВА, к.м.н., Д.В. ФРИЗИН, к.м.н., А.В. ФРИЗИНА
Казанская государственная медицинская академия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА У БЕРЕМЕННЫХ, ПУЛЬСАЦИОННОГО ИМПУЛЬСА МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ РИСКА ПО ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Цель работы: изучение совместного использования показателей биохимического скрининга I триместра, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода (ЗРП), улучшения исходов беременности у женщин из группы риска по ЗРП.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты исследований, проведенных с 2009 по 2014 г. в родильном отделении ГАУЗ РКБ № 2 МЗ РТ – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, родильном отделении и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦРБ». При формировании групп риска по ЗРП во время настоящей беременности учитывались показатели биохимического скрининга I триместра и ПИ маточных артерий. Прослежены исходы беременности и родов у 156 беременных группы риска по ЗРП и у 25 здоровых женщин контрольной группы. Для улучшения плацентарного кровотока с учетом доказанного профиля безопасности все женщины с ЗРП получали дипиридамола во II триместре беременности не менее 3 нед.

Заключение: максимальной информативностью для прогнозирования ЗРП обладают совместное снижение МоМ PAPP-A и повышение ПИ маточных артерий. Использование дипиридамола у женщин с ЗРП способствует улучшению плацентарного кровотока, предупреждает дистрофические изменения в плаценте, способствует рождению живых детей даже при ЗРП III степени.

Ключевые слова: скрининг, первый триместр, группа риска, задержка развития плода, дипиридамола.

R.S. ZAMALEEVA, MD, Prof., N.A. CHEREPANOVA, PhD in Medicine, D.V. FRIZIN, PhD in Medicine, A.V. FRIZINA

Kazan State Medical Academy

USING RESULTS OF FIRST-TRIMESTER BIOCHEMICAL SCREENING AND UTERINE ARTERY PULSATILITY INDEX FOR INCLUSION IN RISK GROUPS FOR FETAL GROWTH RESTRICTION

Objective: to study the combined use of first-trimester biochemical screening results and uterine artery pulsatility index (PI) for inclusion in risk group for fetal growth restriction (FGR), improvement of pregnancy outcomes in women from the risk group for the development of FGR.

Material and methods. The work is based on the results of studies conducted from 2009 to 2014 in the maternity unit of Republican Clinical Hospital № 2 MoH in the Republic of Tatarstan which is the clinical facility for the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of the Continuing Medical Education Institution "Kazan State Medical University" MoH RF, and maternity unit and prenatal clinic of the Volzhskaya Central City Hospital in the Mari El Republic. First-trimester biochemical screening results and uterine artery PI were the basis for the formation of FGR risk groups. Pregnancy and delivery outcomes in 156 pregnant women with a risk for the development of FGR and in 25 healthy controls were evaluated. In order to improve the placental blood flow based on the proven safety profile, all women with FGR received dipyridamole in the II trimester of pregnancy for at least 3 weeks.

Conclusion: concomitant decrease in PAPP-A MoM and increase in uterine artery PI provide the most valuable information for forecasting FGR. Administration of dipyridamole by women with FGR helps to improve placental blood flow, prevents degenerative changes in the placenta, and promotes live births even in III degree FGR.

Keywords: screening, first trimester, risk group, fetal growth restriction, dipyridamole.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Задержка развития плода (ЗРП) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на успехи современной медицины [1]. В России, по данным разных авторов, частота данного осложнения беременности составляет от

3 до 24% среди доношенных и от 18 до 46% среди недоношенных новорожденных [2]. ЗРП является общепризнанным и значимым акушерским фактором риска антенатальной гибели плода [3]. По данным U.M. Reddy et al. (2010), ЗРП определялась в 41% мертворождений. По данным Е.П. Белозерцевой, ЗРП различной степени тяжести в 3 раза повышала риск антенатальной гибели плода

(АГП) и была зарегистрирована у 29,7% основной группы с АГП [4]. Репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с ЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб [5–7]. Отсутствие реальной возможности воздействовать на процессы, приводящие к ЗРП, недостаточно эффективные меры по профилактике и коррекции данной патологии определяют высокую частоту неонатальной заболеваемости, которая в 2–8 раз выше, чем среди детей, родившихся с массой тела, соответствующей сроку гестации [1, 8]. Результаты фундаментальных исследований, выполненных в последние годы, показали, что формирование внутриутробного страдания плода закладывается в ранние сроки гестации [6]. В этой связи очевидно, что разработка новых эффективных способов антенатальной охраны плода, снижение перинатальной заболеваемости и смертности связаны, прежде всего, с внедрением новых методов прогнозирования нарушений его развития [9, 10]. Существующие в настоящее время методы лечения ЗРП далеко не всегда приносят желаемые результаты, соответственно, не вызывает сомнений целесообразность углубленных исследований, направленных на прогнозирование ЗРП, улучшение исходов беременности при ЗРП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль совместного использования показателей биохимического скрининга I триместра, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий для формирования группы риска по ЗРП, улучшения исходов беременности у женщин из группы риска по ЗРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с 2009 по 2014 г. в родильном отделении ГАУЗ РКБ №2 МЗ РТ – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, родильном отделении и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦРБ».

Была обследована 181 женщина: 156 беременных группы риска по ЗРП и 25 здоровых беременных женщин. У 156 беременных группы риска в анамнезе были: самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, три и более медицинских аборт, преждевременные роды, преэклампсия, антенатальная гибель плода, ЗРП II-III степени, бесплодие, хроническая артериальная гипертензия, пиелонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза, угроза прерывания беременности, ОРВИ в I триместре беременности, рвота беременных. При формировании групп риска по ЗРП во время настоящей беременности учитывались показатели биохимического скрининга I триместра и ПИ маточных артерий.

Из 156 беременных группы риска по ЗРП 78 пациенток с развившейся ЗРП при данной беременности составили основную группу, 78 женщин группы риска с неразвившейся ЗРП вошли в группу сравнения, которая была представлена женщинами, выбранными по принципу копий-пар с основной группой. Для объективного сравне-

ния была проведена оценка идентичности представленных групп. 38 беременных основной группы с ЗРП I степени объединены в I подгруппу, 24 пациентки с ЗРП II степени – во II подгруппу, 16 женщин с ЗРП III степени – в III подгруппу. 25 здоровых беременных женщин составили контрольную группу.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением средних значений показателей, среднеквадратических отклонений и соответствующих ошибок. Математический анализ полученных результатов проводился с использованием стандартного пакета программ статистической обработки Excel MS Office XP и Statistica 6.0

Достоверной разницы по паритету и возрасту у пациенток в обследуемых группах не было ($p > 0,1$).

Были проанализированы данные биохимического скрининга, ПИ маточных артерий в I триместре беременности у обследуемых пациенток.

В I триместре у беременных с ЗРП (основная группа) при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (MoM в пределах 0,31–0,49) у 12 (15%) пациенток, повышено (MoM в пределах от 2 до 3,2) у 4 (5%). У 32 (41%) беременных значения PAPP-A были в пределах нормы (0,5–2 MoM). Обращает на себя внимание тот факт, что у 30 (39%) беременных с ЗРП отмечена тенденция к снижению данного показателя (MoM в пределах 0,5–0,7). Среднее значение PAPP-A у пациенток основной группы, не выходя за рамки принятой нормы, составило $0,81 \pm 0,14$ MoM в I триместре беременности, что было достоверно ниже ($p = 0,03$), чем у пациенток с физиологически протекавшей беременностью. Среднее значение PAPP-A в I подгруппе основной группы составило 0,88 MoM, во II подгруппе – 0,83 MoM, в III подгруппе – 0,8 MoM. Разницы по подгруппам выявлено не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя PAPP-A для ЗРП составила 21,2%, специфичность – 28%.

В группе сравнения при подтвержденном позднее нормальном генотипе плода содержание PAPP-A было снижено (в пределах 0,32–0,49 MoM) у 12 (15%) пациенток, повышено (в пределах 2–3,3 MoM) у 4 (5%). У 62 (80%) женщин значения PAPP-A были нормальными (0,5–2 MoM). Среднее значение составило $0,98 \pm 0,19$ MoM, было ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,04$), но не имело достоверного отличия от такового в основной группе ($p = 0,12$).

Содержание хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) было снижено у 14 (18%) пациенток с ЗРП (MoM в пределах 0,29–0,49). Повышение ХГЧ от 2 до 3,6 MoM наблюдалось у 12 (15%) пациенток с ЗРП. У 52 (67%) женщин с ЗРП отмечены нормальные значения ХГЧ (в пределах 0,5–2 MoM). Средние значения ХГЧ у беременных с ЗРП составили $0,96 \pm 0,25$ и были сопоставимы ($p = 0,08$) с таковыми в контрольной группе ($1,34 \pm 0,19$ MoM). Достоверной разницы в содержании ХГЧ в подгруппах не было ($p > 0,05$). Чувствительность изолированного показателя ХГЧ в прогнозировании ЗРП составила 19%, специфичность – 17%, без достоверной разницы по подгруппам.

У 6 (8%) женщин с ЗРП повышение уровня ХГЧ совпадало с понижением РАРР-А (менее 0,5 МоМ). У одной пациентки повышенный уровень ХГЧ совпадал с повышением РАРР-А до 2,9 МоМ. У 19 (25%) женщин с ЗРП констатирована тенденция к снижению ХГЧ в пределах 0,5–0,7 МоМ на фоне нормальных значений РАРР-А.

У 18 (23%) женщин группы сравнения отмечалось снижение уровня ХГЧ менее 0,5 МоМ, повышение уровня ХГЧ в пределах 2–4 МоМ наблюдалось у 12 (16%) пациенток. У 48 (61%) содержание ХГЧ находилось в пределах нормы. Средние значения составили 0,99 МоМ и были сопоставимы с таковыми в основной ($p = 0,11$) и контрольной группах ($p = 0,07$).

Анализ взаимосвязи содержания данных показателей в I триместре с массой тела плода при рождении выявил значимую положительную связь между РАРР-А (МоМ) и массой плода ($r = 0,45$) и отсутствие влияния ХГЧ на массу плода.

Анализ значений ПИ маточных артерий в I триместре выявил в целом более высокие значения ПИ у беременных с ЗРП в сравнении с контрольной группой и группой сравнения. Однако достоверные отличия отмечены только с ЗРП 3-й степени (в III подгруппе) ($p = 0,031$). Чувствительность изолированного данного показателя в прогнозировании ЗРП среди наших пациенток составила 57%, специфичность – 44%.

Выявленные особенности исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из маркеров первого скрининга и обосновывают необходимость использования сочетания данных теста с более специфическими показателями для разработки четких прогностических критериев развития акушерских осложнений, в частности ЗРП.

Проанализировав эффективность различных комбинаций данных скрининга в прогнозировании ЗРП, мы обнаружили, что чувствительность для комбинации патологических значений РАРР-А и ХГЧ составила только 31%, специфичность – 33%. Для комбинации ПИ и патологических значений ХГЧ чувствительность составила 53%, специфичность – 44%.

Максимальной информативностью для прогнозирования ЗРП обладают совместное снижение МоМ РАРР-А и повышение ПИ маточных артерий. Наши данные совпадают с данными литературы, в частности, с исследованиями, проведенными Г.М. Савельевой с соавт. [11] и другими авторами [10, 12–14]. В нашем исследовании совместная чувствительность двух данных показателей – снижение РАРР-А и повышение ПИ маточных артерий составила 68%, специфичность – 61%.

Диагноз «задержка развития плода» был выставлен на сроке 21–25 нед. у 7 (9%) беременных, на сроке 26–30 нед. – у 12 (15%), на сроке 31–34 нед. – у 59 (76%) пациенток.

При проведении доплерометрии оказалось, что нарушение кровотока (I-A, I-B, II степени) диагностировано у 48 (62%) беременных основной группы, что достоверно чаще, чем в группе сравнения и группе кон-

троля ($p \geq 0,05$). Из них нарушение маточно-плацентарного кровотока I-A степени выявлено у 9 (56%), I-B – у 2 (13%), II степени – у 5 (32%) беременных III подгруппы, что достоверно чаще, чем в группе контроля и в I подгруппе ($p \geq 0,05$), но не имело достоверного отличия от II подгруппы ($p = 0,2$).

Все беременные с ЗРП получали лечение под контролем фетометрии, доплерометрии, КТГ плода, коагулограммы, включавшее НМГ – эноксапарин натрия в дозе 0,4 в течение всей беременности, только при наличии генетической или приобретенной тромбофилии, дипиридамола (Курантил® N25) в дозе 75–100 мг/сут во II триместре беременности не менее 3 нед.

Известно, что дипиридамола препятствует образованию тромбов в сосудах, стабилизирует кровоток в очаге ишемии, способствует уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Он обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя образование новых капилляров и коллатеральных артерий, нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбозов глубоких вен в послеоперационном периоде. В акушерской практике дипиридамола используется для улучшения плацентарного кровотока и предупреждения дистрофических изменений в плаценте, устранения гипоксии тканей плода и накопления в них гликогена [15]. Таким образом, целесообразно применение дипиридамола при ранних проявлениях плацентарной недостаточности [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все обследуемые женщины (181) родили живых детей. Роды завершились через естественные родовые пути у всех женщин контрольной группы, у 61 (78%) пациентки основной и у 60 (77%) пациенток группы сравнения. Роды через естественные родовые пути у пациенток основной группы и группы сравнения не имели достоверного отличия между собой ($p > 0,5$), но имели достоверное отличие от группы контроля ($p > 0,05$).

Преждевременные роды произошли у 1 (4%) беременной в I и II подгруппах и у 5 (31%) беременных III подгруппы, из них на сроке 28–30 нед. у 2 (13%) и на сроке 30–36 нед. у 3 (19%), что достоверно чаще, чем в I и II подгруппах ($p > 0,05$).

Частота операции кесарева сечения не имела достоверной разницы в основной группе и группе сравнения. В то же время оперативные роды достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечены у пациенток с ЗРП тяжелой степени по сравнению с I и II подгруппами женщин – в 37% случаев. Основными показаниями для кесарева сечения в обеих группах были: преэклампсия – у 5 (6%), внутриутробная гипоксия плода – у 10 (13%), хроническая декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность – у 5 (6%), несостоятельный рубец на матке – у 9 (12%), аномалии родовой деятельности, неподдающиеся медикаментозной коррекции, – у 4 (5%), отслойка нормально расположенной плаценты – у 1 (3%) беременной.



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- **Улучшает микроциркуляцию¹**
- **Препятствует агрегации тромбоцитов¹**
- **Обладает сосудорасширяющими свойствами¹**

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамо́л). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактанная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75 - 225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75 - 225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамо́ла составляет 225-450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Оценка по шкале Апгар была достоверно ниже у пациенток с ЗРП ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами из группы сравнения и контрольной группы и не имела достоверного отличия между подгруппами ($p > 0,1$).

Масса детей в контрольной группе варьировала от 3000 до 3750 г и в среднем составила $3375 \pm 96,2$ г. В основной группе масса новорожденных находилась в пределах от 2056 до 2635 г, в среднем составила $2362 \pm 178,6$ г, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Масса детей в I подгруппе находилась в диапазоне от 2 500 до 2 750 г (в среднем $2635,6 \pm 126$ г) и была сопоставима с таковой в контрольной группе и группе сравнения ($p = 0,78$ и $p = 0,51$), тогда как масса новорожденных из II и III подгрупп была достоверно ($p = 0,02$ и $0,006$) меньше, чем в контрольной группе и группе сравнения и составила в среднем $2395 \pm 149,0$ г (от 2330 до 2490 г) и 2056 ± 261 г (от 1 850 до 2 230 г).

В группе сравнения масса новорожденных находилась в пределах от 3 050 до 3 750 г, в среднем $3395 \pm 137,4$ г и не отличалась от массы в контрольной группе.

Заболеваемость новорожденных в группе с ЗРП была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения и группе контроля.

При морфологическом исследовании в последках у пациенток с ЗРП I и II степени преобладали компенсаторно-приспособительные признаки, которые характеризовались гиперплазией ворсин, увеличением числа синцитиальных почек в хорионе, пролиферацией синцитиотрофобласта, гиперваскуляризацией ворсин, а также изменениями, связанными с воспалением.

При изучении последов пациенток III подгруппы оказалось, что у них, в отличие от женщин I и II подгрупп, преимущественно были выявлены признаки патологической «незрелости» плаценты: очаговые нарушения созревания ворсин, незрелые промежуточные ворсины, фибрирование стромы, снижение васкуляризации и склерозирование ворсин, очаги некрозов и инфарктов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как уже указывалось, все обследуемые женщины родили живых детей, при этом оценка по шкале Апгар, масса детей, заболеваемость новорожденных были хуже у пациенток с ЗРП по сравнению с женщинами без ЗРП и здоровыми женщинами контрольной группы. Использование дипиридамола у женщин с ЗРП способствовало улучшению плацентарного кровотока, предупреждало дистрофические изменения в плаценте, способствовало рождению живых детей даже при ЗРП III степени.

Среднее значение ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) у пациенток с развившейся ЗРП, не выходя за рамки принятой нормы, было достоверно ниже, чем у пациенток без ЗРП, при этом средние значения ХГЧ достоверно не различались между группами женщин с ЗРП, без ЗРП и контрольной группой. Анализ значений ПИ маточных артерий в I триместре выявил в целом более высокие значения ПИ у беременных с ЗРП в сравнении с женщинами без ЗРП и контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместное использование показателей биохимического скрининга I триместра, ПИ маточных артерий может использоваться для формирования группы риска по ЗРП во время беременности. При повышении значения ПИ маточных артерий выше 2,5 от нормальных значений в I триместре беременности в сочетании с понижением РАРР-А ниже 0,7 МОМ вероятность реализации ЗРП составляет 68%. Включение в анализ одновременно большего количества показателей, несомненно, повысит достоверность в формировании групп риска по ЗРП, однако требует специального программного обеспечения. Данное наблюдение диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.



ЛИТЕРАТУРА

- Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Байрамова М.А., Кирпикова Е.И. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2011, 2(10): 62-67.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И., Тимохина Е.В., Карданова М.А., Мирющенко М.М. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2014, 13(4): 5-11.
- Reddy UM et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet. Gynecol.*, 2010, 116(5): 1119-1126.
- Иозефсон С.А., Белозерцева Е.П., Белокрыничная Т.Е., Салимова М.Д., Федорова Е.А. Анализ течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода. *Мать и Дитя в Кузбассе*, 2015, 1(60): 55-58.
- Серов В.Н. Синдром задержки развития плода. *РМЖ*, 2005, 13(1): 31-33.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2011. 688 с.
- Гинзбург Б.Г. Задержка роста плода и постнатальная патология. *Проблемы репродукции*, 2011, 17(5): 90-95.
- Милованов А.П., Кирущенко П.А., Шамаков Р.Г. Плацента – регулятор гемостаза матери. *Акушерство и гинекология*, 2001, 3: 3-5.
- Макаров И.О., Шешукова Н.А. Профилактика и терапия фетоплацентарной недостаточности у беременных с привычной потерей беременности. *Гинекология*, 2011, 3: 3-6.
- Poon LC, Stratieva V, Piras S et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 2010, 30(3): 216-223.
- Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Вестник РАМН*, 2013, 7: 4-8.
- Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007, 29: 135-140.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009, 33(1): 23-33.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.*, 2008, 28: 7-10.
- Петрухин В.А., Гурьев В.М., Павлова Т.В., Ртищева А.В. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 5: 81-84.

СРАВНЕНИЕ ТОКОЛИЗА ГЕКСОПРЕНАЛИНОМ И АТОЗИБАНОМ

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов».

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность токолитиков – атозибана и гексопреналина.

В исследование вошли 119 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед. В 62 наблюдениях проведен токолиз гексопреналином и в 57 – атозибаном. До начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 сут, более 14 сут). Результаты: у 53 женщин, получавших лечение гексопреналином (77,4%), и у 55 – атозибаном (96,5%) беременность удалось пролонгировать на срок более 48 ч ($p < 0,05$). При этом еще пять женщин из группы гексопреналина родили до окончания 1-й нед. от начала токолиза и восемь – в течение последующих 7–14 дней. В группе женщин с эффективным токолизом атозибаном все роды произошли в интервале более 7 дней от начала токолиза. В четырех наблюдениях у женщин группы гексопреналина был проведен повторный курс терапии данным препаратом (без назначения нагрузочной дозы) в течение 24 ч. В группе атозибана полный повторный курс терапии был проведен в двух наблюдениях.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$).

Заключение: таким образом, атозибан показал себя более эффективным токолитиком, чем гексопреналин, при лечении угрожающих преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитики, атозибан, гексопреналин.

The aim of the study was to compare the efficacy and safety of tocolytic agents - atosiban and hexoprenaline.

Patients and methods:

The study included 119 pregnant women with threatening preterm labour between 28 to 34 weeks of gestation. Sixty two pregnant received 62 tocolysis by hexoprenaline and fifty seven - atosiban. There were no differences in the clinical condition of pregnant women and features of preterm labour among groups before start of the tocolysis.

The degree of effectiveness is determined by the duration of the pregnancy prolongation (48 hours, 7 days, more than 14 days). Results: 9 women of 62 that received hexoprenaline tocolysis (22,6%), and 2 – atosiban (3,5%) failed to prolong the pregnancy for more than 48 hours ($p < 0,05$). Additionally, 5 women of the hexoprenaline group had premature labour within the first week from the treatment start and eight within 7-14 days. In the group of women with an effective atosiban tocolysis all births took place in a range of more than 7 days from the beginning of tocolysis. Four woman in hexoprenaline group received one repeated course of therapy with this drug (without a loading dose) for 24 hours. In atosiban group full repeated course was conducted in the two cases. Full-term gestation births occurred in 14 women (22,6%) after hexoprenaline tocolysis and in 19 (33,3%) – atosiban ($p > 0,05$). On average, atosiban tocolysis allowed to prolong pregnancy by 6.5 days longer than hexoprenaline ($p < 0,05$).

Conclusion: The results of study has shown that atosiban is more effective than hexoprenaline in pregnancy prolongation for more than 48 hours in threatening preterm labor.

Keywords: premature labor, tocolysis, atosiban, hexoprenaline.

Преждевременные роды остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Для снижения частоты преждевременных родов и неблагоприятных последствий недонашивания беременности используют ряд лечебных и профилактических мероприятий, к которым относятся: применение прогестерона в группе риска, коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) с помощью швов или пессария, токолитическая терапия, введение глюкокортикоидов и сурфактанта, а также организационные мероприятия по обеспечению условий для оптимального родоразрешения беременных и выхаживания недоношенных детей.

Каждое из перечисленных мероприятий обладает ограниченными возможностями и эффективностью.

Кроме того, для реализации эффекта часто необходимо их сочетанное применение. С этих позиций особая роль принадлежит токолитической терапии, которая, позволяя продлить беременность, создает условия для эффективного применения глюкокортикоидов, перевода беременной в перинатальный центр, предупреждает активацию сократительной деятельности матки после хирургической коррекции ИЦН.

С 1990-х гг. наиболее распространенными препаратами, используемыми с целью токолитической терапии, являлись гексопреналин и сернокислая магнезия. Однако, как показал систематический Кохрановский обзор, сернокислая магнезия не обеспечивает снижение частоты преждевременных родов и ассоциированных с ними перинатальных осложнений [3]. Бетамиметики, к которым

относится гексопреналин, хотя в целом и не снижают частоту преждевременных родов, позволяют пролонгировать беременность для перевода беременной в перинатальный центр и проведения профилактики дистресс-синдрома новорожденного [4]. Однако применение бета-миметиков часто сочетается с побочными эффектами, в т. ч. серьезными и требующими отмены лечения. Кроме того, гексопреналин противопоказан достаточно широкому кругу беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма); при гипертиреозе, закрытоугольной глаукоме, инсулинозависимом сахарном диабете.

С 2012 г. в России сертифицирован новый препарат токолитического действия – атозибан. Атозибан является конкурентным антагонистом окситоцина на уровне рецепторов. Вследствие сходной молекулярной структуры атозибан блокирует окситоциновые рецепторы матки, препятствуя возбуждению миометрия под влиянием окситоцина. В отличие от других препаратов, используемых как токолитики, атозибан был разработан непосредственно для торможения преждевременной сократительной деятельности матки. В связи с этим его воздействие имеет более селективный характер и сочетается с меньшей частотой побочных эффектов. Указанные характеристики атозибана позволили ему занять ведущие позиции среди токолитиков более чем в 70 странах [5, 6]. В то же время в нашей стране опыт применения данного препарата только накапливается [7].

В связи с вышеизложенным представляет научный и практический интерес сравнение эффективности и безопасности нового токолитика – атозибана и широко распространенного токолитического препарата – гексопреналина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 119 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед.

Критериями включения в исследование служили:

- удовлетворительное состояние беременной и плода;
- интактный плодный пузырь;
- срок беременности – 24–33 нед. 6 дней;
- зарегистрированная сократительная деятельность матки (четыре и более схваток за 30 мин продолжительностью не менее 30–40 сек);
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см и укорочение на 75% от исходной величины;
- информированное согласие пациентки.

Критериями исключения были:

- тяжелые состояния беременной, требующие родоразрешения в экстренном порядке (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, эклампсия и др.);
- дистресс плода;
- врожденные пороки развития плода или плаценты;
- антенатальная гибель плода;

■ хориоамнионит или другой острый инфекционный процесс;

■ повышенная чувствительность к гексопреналину или атозибану.

Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, критериев включения/исключения, оценки противопоказаний к применению препарата. В 62 наблюдениях проведен токолиз гексопреналином, в 57 – атозибаном.

Применение бета-миметиков часто сочетается с побочными эффектами, в т. ч. серьезными и требующими отмены лечения. Кроме того, гексопреналин противопоказан достаточно широкому кругу беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при гипертиреозе, закрытоугольной глаукоме, инсулинозависимом сахарном диабете

Схема токолиза гексопреналином:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза – 10 мкг);

2-й этап – в течение 3 ч проводили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза – 18 мкг/ч);

3-й этап – продолжительная – до 45 ч инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (доза – 4,5 мкг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза гексопреналина на весь курс составляла 270 мкг.

Схема токолиза атозибаном:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза – 6,75 мг);

2-й этап – в течение 3 ч проводили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза – 18 мг/ч);

3-й этап – продолжительная – до 45 ч инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза – 6 мг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс составляла 330 мг.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 сут., более 14 сут.).

При оценке эффективности токолитической терапии также учитывали субъективную оценку самочувствия пациенткой в течение первых 3 ч, через 24 и 48 ч лечения. Для этого использовали шкалу самооценки («самочувствие ухудшилось», «не изменилось», «незначительно улучшилось», «значительно улучшилось», «ничего не беспокоит»).

Для объективной оценки эффективности токолитической терапии использовали клиническую оценку тонуса матки при пальпации, определение частоты и длительности схваток, характер и частоту сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии, динамический контроль состояния шейки матки – через 2 ч и 48 ч от начала лечения с помощью ультразвуковой цервикометрии.

Проводили клиническую оценку новорожденных по общепринятым критериям.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью статистической программы SPSS Statistics v19.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов», одобренной Этическим комитетом ФГБУ НЦАГиП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравниваемые группы беременных не отличались по возрасту, частоте встречаемости экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (табл. 1). Среди заболеваний наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (19,3 и 14,0%) и ранее перенесенный пиелонефрит (27,4 и 28,0%). Следует отметить более высокую частоту заболеваний эндокринной системы среди женщин группы атозибана, что обусловлено исключением из группы гексопреналина беременных с сахарным диабетом (противопоказание к назначению данного препарата).

Таблица 1. Демографическая и клиничко-анамнестическая характеристика обследованных

Параметр	Гексопреналин		Атозибан	
	n = 62	%	n = 57	%
Возраст	30,00 ± 3,62 (20–38)		30,12 ± 3,66 (21–38)	
Экстрагенитальные заболевания:				
сердечно-сосудистой системы	16	25,8	15	26,32
эндокринной системы	6	9,68	8	14,04
желудочно-кишечного тракта	9	14,52	7	12,28
мочевой системы	19	30,65	16	28,07
другие	6	9,68	5	8,77
Гинекологические заболевания	30	48,39	27	47,37

Среди гинекологических заболеваний наиболее часто имели место бесплодие в анамнезе (у каждой пятой женщины), а также миома матки (9,7 и 8,8%) и хронические воспалительные заболевания половых органов (9,7 и 7,0%).

В обеих группах преобладали первородящие (87,1 и 86%). При этом первобеременных в каждой группе было по 37 женщин (59,7 и 64,9%). Количество женщин с абортми в анамнезе составляло 7 (10,3%) в группе гексопреналина и 4 (7%) – атозибана. Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках встречалось чаще – 22,6 и 21,1% соответственно. У каждой 10-й пациентки в анамнезе были преждевременные роды (9,7 и 10,5%).

В каждом пятом – четвертом наблюдении данная беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (25,8 и 21,1%). В группе женщин, получавших лечение гексопреналином,

было 13 двоен (8 дихориальных диамниотических, 3 дихориальные моноамниотические и 2 монохориальные). В группе атозибана дихориальных диамниотических двоен было 7, дихориальных моноамниотических – 3, монохориальных – 2. Также в группе атозибана была 1 трихориальная тройня.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$)

С одинаковой частотой в группах встречались женщины с рубцом на матке после предшествующей операции кесарева сечения (9,7 и 10,5%).

Течение беременности на ранних сроках у женщин обеих групп характеризовалось высокой частотой угрожающего прерывания беременности, по поводу чего они получали лечение в стационаре (табл. 2). С высокой частотой встречалась ИЦН, в связи с которой в сроках 18–21 нед. беременности был произведен серкляж. Из других осложнений беременности наиболее часто отмечены анемия беременных, а также плацентарная недостаточность и задержка роста плода (по 14% наблюдений).

До поступления в стационар 7 пациенток из группы гексопреналина получали лечение таблетированной формой этого препарата и 3 – нифедипином. В сравниваемой группе 2 женщины получали гексопреналин и 8 – нифедипин. Перед началом токолиза указанная терапия была отменена.

Срок беременности на момент госпитализации колебался от 28 до 33 нед. (табл. 3). У 6 беременных с одноплодной беременностью в группе гексопреналина и 2 – группы атозибана имело место тазовое предлежание плода, у остальных – головное ($p > 0,05$). При многоплодной беременности имело место разное сочетание предлежания плодов.

При поступлении в стационар длина шейки матки по данным эхографической цервикометрии составляла от 7 до 28 мм. Зрелость шейки матки по модифицированной

Таблица 2. Особенности течения беременности

Параметр	Гексопреналин		Атозибан	
	n = 62	%	n = 57	%
Угроза прерывания беременности				
I триместр	14	22,58	13	22,81
II триместр	6	9,68	6	10,53
I и II триместры	6	9,68	9	15,79
ИЦН	14	22,58	16	28,07
Анемия	10	16,13	8	14,04
Задержка развития плода	9	14,52	8	14,04
Многоводие	3	4,84	2	3,51

шкале Бишоп находилась в пределах от 4 до 9 баллов. Таким образом, до начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

Всем беременным после установления диагноза «угрожающие преждевременные роды» была начата профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг, проведена токолитическая терапия в соответствии с вышеприведенной схемой.

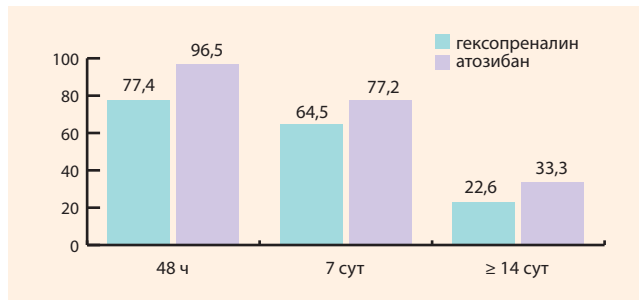
Основные результаты проведенной терапии и исходы беременности представлены в *таблице 3*.

Как следует из представленных результатов, время, требуемое для достижения клинического эффекта, значительно различалось между группами. В группе женщин, получавших лечение атозибаном, отчетливый эффект, субъективно определяемый пациенткой и объективно – по данным мониторингового контроля, наступал раньше, чем в группе гексопреналина (*табл. 3*).

При этом неэффективным лечение признано в 9 наблюдениях группы гексопреналина и в 2 – атозибана ($p < 0,05$). У этих женщин, несмотря на токолитическую терапию, прогрессировали схватки и раскрытие шейки матки, что определило необходимость отмены гексопреналина или атозибана с последующим родоразрешением в сроке менее 48 ч от госпитализации.

У 53 женщин, получавших лечение гексопреналином (77,4%), и 55 – атозибаном (96,5%) беременность удалось

Рисунок. Продолжительность пролонгирования беременности на фоне токолиза гексопреналином или атозибаном



продолжить на срок более 48 часов ($p < 0,05$). При этом еще 5 женщин из группы гексопреналина родили до окончания 1-й нед. от начала токолиза и 8 – в течение последующих 7–14 дней. В группе женщин с эффективным токолизом атозибаном все роды произошли в интервале более 7 дней от начала токолиза.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$). Сведения о продолжительности пролонгирования беременности в группах представлены на *рисунке*.

Таблица 3. Особенности состояния при поступлении и исходы беременности

Параметр	Гексопреналин, n = 62	Атозибан, n = 57	p value
Срок беременности при госпитализации, нед.*	31,11 ± 1,50 (28–34)	31,02 ± 1,44 (28–33)	
Длина шейки матки (см)*	2,37 ± 0,47 (1,0–2,7)	2,36 ± 0,49 (0,7–2,8)	
Оценка по шкале Бишоп*	5,34 ± 0,84 (4–9)	5,35 ± 0,87 (4–9)	
Время эффекта субъективно, ч*	2,74 ± 0,72 (1,2–4)	2,21 ± 0,69 (0–3)	$p < 0,01$
Время эффекта объективно, ч*	3,03 ± 0,96 (1–4,5)	2,58 ± 0,94 (0–4)	$p < 0,05$
Повторный курс токолиза	4 (6,45%)	2 (3,51%)	
Кол-во дней пролонгирования беременности*	22,20 ± 16,86 (1–56)	28,76 ± 15,22 (1–56)	$p < 0,05$
Срок родов, нед.*	34,26 ± 2,52 (29,5–40)	35,12 ± 2,47 (29,7–40)	
Влагалищные роды	41 (66,13%)	39 (68,42%)	
Кесарево сечение	21 (33,87%)	18 (31,58%)	
Количество новорожденных	75	70	
Новорожденные мужского пола	56 (74,67%)	52 (74,29%)	
Новорожденные женского пола	19 (25,33%)	18 (25,71%)	
Вес новорожденных*	2290,34 ± 475,77 (1310–3510)	2448,56 ± 528,75 (1370–3490)	
Рост новорожденных*	45,71 ± 2,84 (39–51)	46,77 ± 2,64 (41–50)	$p < 0,001$
Оценка по Апгар на 1 мин*	7,29 ± 0,89 (5–8)	7,54 ± 0,75 (5–8)	
Оценка по Апгар на 5 мин*	8,24 ± 0,77 (7–9)	8,44 ± 0,75 (7–9)	

* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (минимальное – максимальное значение). Остальные – как абсолютное число (%).

В обеих группах преобладал мужской пол плода ($p > 0,05$). Не было получено существенных различий в массе тела новорожденных сравниваемых групп, тогда как рост плода оказался достоверно больше в группе токолиза атозибаном ($p < 0,01$). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 мин колебалась от 5 до 8 баллов и существенно не различалась в группах.

Следует отметить, что в 4 наблюдениях у женщин группы гексопреналина был проведен повторный курс терапии данным препаратом (без назначения нагрузочной дозы) в течение 24 ч. В группе атозибана полный повторный курс терапии был проведен в 2 наблюдениях.

При лечении гексопреналином наиболее часто пациентки жаловались на тахикардию. Данная жалоба отмечена почти в 2/3 наблюдений. При этом, по данным объективной оценки персоналом, ускорение пульса после завершения нагрузочной дозы и введения гексопреналина с высокой скоростью на 2-м этапе регистрировалось в 100% наблюдений

В 46,8% наблюдений после окончания токолиза гексопреналином и в 42,1% после атозибана была назначена поддерживающая терапия микронизированным прогестероном по 200 мг/сут (на ночь). Еще 9 (14,5%) и 4 (7,0%) женщины соответственно получали поддерживающую терапию сернокислой магнезией ($p > 0,05$).

При лечении гексопреналином наиболее часто пациентки жаловались на тахикардию. Данная жалоба отмечена почти в 2/3 наблюдений. При этом, по данным объективной оценки персоналом, ускорение пульса после завершения нагрузочной дозы и введения гексопреналина с высокой скоростью на 2-м этапе регистрировалось в 100% наблюдений. У 3 женщин на этом этапе тахикардия сочеталась с эпизодом снижения артериального давления на 10–15 мм рт. ст. от исходного уровня, что в сочетании с жалобами пациентки на слабость, тошноту или головокружение потребовало значительного снижения скорости введения. В этих наблюдениях протокол токолиза не был выполнен и предупредить преждевременные роды не удалось.

В группе женщин, получавших лечение атозибаном, частота побочных эффектов была значительно ниже (87,1% против 13,8%) ($p < 0,001$). Ни в одном наблюдении не потребовалось прерывать лечение в связи с непереносимостью препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что атозибан на 20% более эффективен, чем гексопреналин в торможении преждевременной родовой деятельности на 48 ч, необходимые для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного. При этом эффект наступал достоверно раньше и сохранялся на более продолжительный период, что, вероятно, обуслов-

лено более надежным исключением патогенетического механизма, запускающего и поддерживающего родовую деятельность.

В то же время, несмотря на высокую эффективность, атозибан не обеспечивает остановку родов в 100% наблюдений. С одной стороны, это может быть обусловлено запоздалым началом терапии. Так, в нашем исследовании атозибан оказался неэффективным при активной родовой деятельности и открытии зева сглаженной шейки матки на 4–5 см. С другой стороны, нельзя исключить, что в патогенезе преждевременных родов имеют значение другие механизмы, кроме активации окситоциновых рецепторов.

Гексопреналин показал существенно меньшую эффективность, что может быть обусловлено не только отличием механизма его действия. Также нельзя исключить выраженные побочные эффекты, которые не позволяют обеспечить необходимую для подавления родовой деятельности объемную скорость введения препарата. Так, в нашей серии наблюдений протокол токолиза гексопреналином не был выполнен в 3 из 9 наблюдений из-за его неэффективности.

Общая частота родов в доношенном сроке беременности существенно не различалась между группами. Данный результат совпадает с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии значимого влияния всех видов токолиза на снижение частоты преждевременных родов в целом [8, 9]. Его роль заключается в обеспечении необходимого 48-часового окна для достижения максимального эффекта профилактического применения глюкокортикоидов при минимально возможных побочных эффектах. Атозибан показал себя препаратом, который в большей степени, чем гексопреналин, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 4–10.
2. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*, 2013, 5: 17–22.
3. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, Aug 15, 8: CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
4. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 5, 2: CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
5. Husslein P, Roura L, Dudenhausen J, Helmer H, Frydman R, Rizzo N et al. on behalf of the TREASURE study group. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries. *BJOG*, 2006, 113(Suppl. 3): 105–110.
6. Jorgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(5): 585–8.
7. Фаткуллин И.Ф., Фаткуллин Ф.И., Мунавирова А.А., Исламова Л.Х., Ахметгалиев А.Р., Шайхетдинова А.Т. Опыт применения блокатора окситоциновых рецепторов при начавшихся преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 73–77.
8. Haas D, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery. *International Journal of Women's Health*, 2014, 6: 343–348.
9. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015 Mar, 28(4): 371–8.

ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Урогенитальные инфекции (УГИ) остаются одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. В период гестации УГИ могут стать причиной таких осложнений, как хориоамнионит, задержка внутриутробного развития и внутриутробное и интранатальное инфицирование плода, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде.

По данным литературы, УГИ у беременных имеют высокую распространенность и зачастую протекают в латентной форме, осложняя их своевременную диагностику и последующее лечение.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, бактериальный вагиноз, беременность.

V.L. TYUTYUNNIK, MD., N.E. KAN, MD, N.A. LOMOVA, PhD in medicine, M.K. MEDZHIDOVA, PhD in medicine
THERAPY OF UROGENITAL INFECTIONS DURING PREGNANCY

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow
Urogenital infections (UGI) remain one of the urgent problems of obstetrics and gynecology. In the period of gestation, the UGI may cause such complications as chorioamnionitis, intrauterine growth retardation and intrauterine and intrapartum infection of the fetus, spontaneous abortions, premature birth, purulent-septic complications in the postpartum period.

According to the literature, UGI in pregnant women have a high prevalence and often occur in a latent form, complicating timely diagnosis and subsequent treatment.

Keywords: urogenital infections, bacterial vaginosis, pregnancy.

Этиологическим фактором урогенитальных инфекций (УГИ) в период беременности чаще всего выступают такие микроорганизмы, как уреоплазма, микоплазма, стрептококки, эшерихии, клебсиеллы, хламидии, гонококки и др. Более чем в 10% случаев заболевание вызывают ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов [1–5]. В своей ежедневной практике врачи акушеры-гинекологи наиболее часто встречаются такие нозологии, как бактериальный вагиноз (БВ) (от 20–45% случаев), кандидозный вульвовагинит (20–25% случаев) и трихомониаз (10–15% случаев) [4, 6–9].

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Заболеваемость кандидозным вульвовагинитом достигает среди беременных 35%, а среди пациенток с эндокринной патологией может составлять до 60%. Частые обострения хронических УГИ во время беременности обусловлены особыми иммунологическими условиями, обеспечивающими состояние временного частичного местного иммунодефицита. Первостепенную роль играет снижение способности иммунной системы беременной к своевременному распознаванию и уничтожению внедряющегося инфекционного агента. Дисбаланс компонентов врожденного иммунитета на локальном уровне в эпителиальных клетках нижних отделов мочеполового тракта приводит к развитию и последующему хроническому персистированию УГИ [1, 6, 10].

Возбудители урогенитального кандидоза – грибы рода *Candida*, являются одноклеточными условно-патогенными микроорганизмами, относящимися к классу

аэробов, семейству *Cryptococcaceae* класса несовершенных грибов *Deuteromycota*, т. к. не имеют половых форм размножения и половых спор [1, 11].

Первыми диагностическими критериями в период беременности выступают яркие клинические проявления: обильные творожистые бели, пастозность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, влагиалища, шейки матки, наружного отверстия уретры, в большинстве случаев не сопровождающиеся субъективными жалобами [7, 12].

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагиалища: истинный кандидоз, при котором грибы выступают в виде моновозбудителя (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий), и сочетание кандидозного вульвовагинита и БВ, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов). Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагиалища обнаруживают дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл) при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия [2, 7].

При диагностике оценивают данные анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований. Основными методами диагностики являются микробиологические методы исследования, диагностическая ценность которых достигает 95% [6, 8].

Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а

также окрашенные по Граму, Романовскому – Гимзе и метиленовым синим. Основанием для диагноза служит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы) [9, 10].

Исследование мазков по Граму позволяет дополнительно определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале.

При помощи культурального исследования определяют родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антимикотическим препаратам, также возможно выявить и идентифицировать сопутствующую флору.

Для диагностики кандидозного вульвовагинита возможно использование метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР) как высокочувствительного и быстрого способа выделения возбудителя в случае хронической рецидивирующей формы заболевания, а также при подозрении на *Candida non-albicans*-инфекцию.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Заболеваемость БВ составляет в период беременности от 10 до 21% и продолжает увеличиваться в последние годы [10, 11]. БВ является полимикробным заболеванием. Первичными возбудителями БВ считаются анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis* и др., концентрация которых возрастает в несколько раз и достигает 10^{10} КОЕ/мл. Повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних объясняет название *бактериальный*, а отсутствие воспалительной реакции со стороны влагалища (отсутствие лейкоцитов) – *вагиноз* [13].

Диагностика БВ основана на данных клинического и лабораторных методов исследования. «Золотым диагностическим стандартом» в выявлении БВ является обнаружение 3 из 4 критериев, предложенных R. Amsel. К диагностическим крите-

риям относят: гомогенные выделения из влагалища, pH вагинального отделяемого более 4,5, положительный аминный тест, наличие «ключевых» клеток в мазках вагинального отделяемого, окрашенных по Граму. Патогномоничным критерием является обнаружение «ключевых клеток» (glue cells) [4]. Они обнаруживаются при бактериоскопии влагалищного содержимого практически у 90% женщин с БВ. Следующий простой и доступный метод диагностики БВ – это положительный аминный тест: появление «рыбного» запаха при добавлении гидроокиси калия во влагалищный секрет.

Для диагностики БВ также разработана балльная диагностическая система Ньюджента (Nugent). Эта система основана на оценке количества бактерий (лактобактерии, гарднереллы и мобилункус) в мазке, окрашенном по Граму [14, 15].

Диагностика БВ основана на интегральной оценке микробиоценоза влагалища с определением титра лактобацилл и исключением микст-инфекций с участием БВ, которая включает в себя микроскопию мазка, окрашенного по Граму, и культуральное исследование. Дополнительно может быть использовано молекулярно-генетическое исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени, которое позволяет выявить ассоциированные с БВ облигатно-анаэробные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.

Микробиологическое исследование является наиболее приемлемым в диагностике БВ. Этот метод служит критерием для оценки клинического значения скрининговых методов диагностики и эффективности этиотропной терапии [16].

На сегодняшний день, ввиду риска развития акушерских осложнений, возникающих на фоне БВ, рекомендовано начало превентивного лечения даже при отсутствии клинических проявлений. Результаты большинства исследований свиде-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕМЕЙСТВА НЕО-ПЕНОТРАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вершина эволюции



Оптимальное сочетание



Проверенная классика



ООО «Ацино РУС»
Россия, 127055, г. Москва, ул. Палиха,
д.10 стр. 3, офис В-3, тел. +7 (495) 502 92 47
www.acino-pharma.com

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® Форте Л (РУ № ЛП-000486)

² Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® Форте (РУ № ЛСР-006559/09)

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Нео-Пентран® (РУ № П N014405/01)

Для подробной информации по препаратам Нео-Пентран®, Нео-Пентран® Форте и Нео-Пентран® Форте Л ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Организации, уполномоченные принимать претензии на территории РФ: по препаратам Нео-Пентран® и Нео-Пентран® Форте - Представительство компании с ограниченной ответственностью «Экселит Хелскас.Л.»
адрес:
119435, г. Москва,
Б.Саввинский пер., д. 11, помещение 11
тел.: +7 (495) 648 3947
факс: +7 (495) 648 6354

по препарату Нео-Пентран® Форте Л - ООО «Кофарм»
адрес:
127006, г. Москва,
ул. Малая Дмитрова, д.4, офис 6
тел.: +7 (495) 937 5608
факс: +7 (495) 937 5614
www.copharm.ru

РЕКЛАМА

GYN/RU/022017/2

тельствуют об увеличении относительного риска (от 2 до 7%) преждевременных родов у женщин с БВ вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек и развивающегося хориоамнионита. Так как доказано, что после 16 нед. беременности лечение БВ не снижает риск осложнений, наиболее рациональным остается раннее выявление и лечение заболевания.

ТРИХОМОНАДНЫЙ КОЛЬПИТ

Трихомониаз (синоним: трихомоноз) – это широко распространенная инфекция мочеполовых органов с половым путем передачи. Заболевание вызывается жгутиковым простейшим микроорганизмом *Trichomonas vaginalis*.

К характерным клиническим симптомам трихомонадного кольпита относятся влагалищные выделения (36,7%), зуд в области половых органов (25,5%), дизурические явления (32,7%), пиелонефрит (20,4%), угрожающий выкидыш (36,7%). Признаки трихомоноза у женщин неспецифичны. Эти же симптомы могут присутствовать при ряде других половых инфекций. К ним относятся: зуд в области мочеполовых органов, расстройство мочеиспускания (учащение, болезненность), боли во время полового акта, наличие выделений из влагалища.

Выделения обычно имеют желто-зеленый или беловатый цвет, неприятный запах и пенистый характер. Пенистость связана со способностью трихомонад продуцировать углекислый газ. Иногда трихомониаз может сопровождаться болью в нижних отделах живота. Важным симптомом трихомонадной инфекции является сдвиг pH влагалищного секрета в щелочную сторону (обычно во влагалище кислая среда). Трихомоноз у женщин часто протекает одновременно с другой инфекцией или на фоне влагалищного дисбактериоза. Смещение симптомов усложняет диагностику. Необходимо помнить, что около 50% женщин с трихомонадной инфекцией не предъявляют никаких жалоб и вообще не наблюдают никаких симптомов болезни.

Существуют научные данные, указывающие на то, что развитие трихомониаза у беременных женщин может увеличивать риск преждевременных родов, раннего излития околоплодных вод, низкой массы тела плода. Точные причины этого явления неизвестны. Считается, что возникновение осложнений у беременных, страдающих трихомониазом, связано с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов 1 и 6, а также фактора некроза опухоли [5].

Наиболее часто для выявления трихомонад используется световая микроскопия мазков из влагалища. При этом врач смотрит в микроскоп, изучая мазок на наличие движущихся микроорганизмов.

Метод имеет серьезные недостатки. Его чувствительность составляет 50–70%. Информативность микроскопии резко падает, если осмотр мазка производится более чем через 15 минут после забора материала. Поскольку метод основан на прямом осмотре, он более эффективен у женщин, в организме которых идет массивный рост воз-

будителя. Необнаружение трихомонад при микроскопии не говорит об их отсутствии.

Достоинством световой микроскопии является ее «приближенность к пациенту». Во многих случаях точный диагноз можно поставить уже в кабинете врача и начать лечение сразу [5].

В диагностике трихомониаза, особенно его бессимптомных форм, используется культуральный метод (выращивание колоний возбудителя в специальных средах). Культуральный метод более чувствителен, чем микроскопия, но занимает значительно больше времени.

В диагностической схеме при трихомониазе также используется метод ПЦР – определение присутствия генетического материала трихомонад в организме человека. ПЦР обладает довольно высокой чувствительностью – 84%.

ЛЕЧЕНИЕ

Вагиниты, вызванные сочетанным воздействием двух и более патогенных факторов, составляют, по данным разных авторов, от 10 до 30%. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение заболевания. В случае выбора неправильной тактики лечения увеличивается частота рецидивов и реинфицирования, особенно опасная в период гестации. Отказ от лечения УГИ во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию.

На протяжении беременности необходим динамический бактериологический и вирусологический контроль, микроскопия мазков для определения адекватной тактики ведения пациентки.

Во время беременности преимущественным выбором при лечении является назначение препаратов для местного применения. Выбор препарата должен осуществляться с учетом срока беременности и его клинической эффективности. Вследствие того, что беременные потенциально исключены из клинических исследований по этическим соображениям, для большинства препаратов отсутствуют доказательные данные об их эффективности и безопасности во время беременности [6, 9, 12, 18].

Назначать лекарственные средства беременным необходимо по строгим показаниям лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода, используя лекарственные средства с установленной безопасностью и длительным опытом применения у беременных, причем в минимальных эффективных дозах. По возможности рекомендуется избегать назначения препаратов в I триместре беременности [1, 6, 7].

Эффективность лечения УГИ во многом определяется точным выявлением возбудителя, назначением этиотропной терапии и хорошей приемлемостью медикаментозного средства; использование единой лекарственной формы для лечения кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекции представляется весьма ценным вариантом терапии. Второй этап терапии включает стиму-

ляцию нормальной лактофлоры влагалища посредством применения биологических бактериальных препаратов – эубиотиков и пробиотиков.

НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ

Одним из вариантов единой формы лекарственного средства для терапии вагинитов являются влагалищные свечи Нео-Пенотран Форте. Препарат представляет собой комбинацию двух эффективных стандартных препаратов, широко используемых для лечения смешанных вагинитов: метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 200 мг.

Метронидазол – антимикробный препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении простейших (трихомонад, лямблий, дизентерийной амебы) и облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих). Он оказывает избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Метронидазол не активен в отношении аэробных бактерий и грибов. Однако этот недостаток в препарате Нео-Пенотран Форте устранен благодаря присутствию в его составе миконазола нитрата, который подавляет рост дерматомицетов, дрожжей и других патогенных грибов, оказывая также бактерицидное действие на некоторые грамположительные бактерии (механизм действия заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола, необходимого компонента оболочки и плазматических мембран грибов и некоторых бактерий). Миконазола нитрат при вагинальном назначении не определяется в плазме крови, что указывает на его исключительно местное действие. Важно подчеркнуть оптимальное сочетание доз активных компонентов. Повышение содержания метронидазола в 7 раз по сравнению с препаратом, содержащим метрони-

дазол 100 мг + миконазол 100 мг, значительно усиливает его противомикробную активность без увеличения риска развития системных реакций, т. к. биодоступность метронидазола при интравагинальном введении составляет 20% по сравнению с пероральным приемом [14, 18], а при таком приеме таблеток метронидазола доза составляет 250–750 мг 4 раза в сутки (т. е. концентрация метронидазола в крови при его интравагинальном введении примерно на порядок ниже, чем при приеме внутрь метронидазола в форме таблеток).

Нео-Пенотран Форте продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность во многих клинических исследованиях и разрешен к использованию во II и III триместрах беременности. Обычно препарат назначается по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. В случаях рецидивирующей инфекции и при формах заболевания, резистентных к другим видам лечения, длительность лечения может быть продлена до 14 дней.

Эффективность Нео-Пенотрана Форте в отношении БВ составляет от 89,5 до 95,2%, кандидозного вульвовагинита – 86,4–97,6% и трихомониаза – от 80 до 86,4%. Местные побочные реакции (жжение во влагалище) при лечении Нео-Пенотраном Форте выявлены у небольшой группы пациенток в первые 2 дня лечения [17].

Таким образом, влагалищные свечи Нео-Пенотран Форте – это высокоэффективный и безопасный метод терапии наиболее широко распространенных видов вагинитов во время беременности. Особое значение имеет возможность незамедлительного назначения Нео-Пенотрана Форте при выявлении начальных клинических проявлений вагинита вне зависимости от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80с.
2. Mendling W, Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*, 2012, 55(3): 1-13.
3. Кира Е.Ф. Современные подходы к выбору препарата местного действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2012, 7: 59-67.
4. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*, 2011, 118(10): 1163-70.
5. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Смирнова Т.С., Захаркин Ю.Ф. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. СПб.: Великий Новгород, 2007. 96 с.
6. Buchta V, Spacek J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, 2011, 17(5): 158-63.
7. Ilkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiology*, 2011, 37(3): 250-61.
8. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011, 11: 18.
9. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species. *Med. Monatsschr. Pharm.*, 2010, 33(9): 324-33.
10. Del-Cura GI, Garcia-de-Blas GF. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project. *BMC Public Health*, 2011, 11(11): 63-65.
11. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M. Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2012, 15(8): 399-402.
12. Leli C, Mencacci A, Meucci M et al. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol.*, 2013, 65(3): 303-39.
13. Djukic S, Opavski N, Mijac V, Ranin L. Current knowledge of bacterial vaginosis. *Srp Arh Celok Lek.*, 2011, 139(5-6): 402-8.
14. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*, 2011, 19(11): 223-25.
15. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2014, 28(2): 88-96.
16. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61(4): 260-65.
17. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом // *Молодой ученый*. – 2015. – №6. – С. 283-287.
18. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD000262, pub 4.

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Повышенный интерес к микроэкосистеме влагалища в значительной степени объясняется тем, что роль эволюционно сформировавшихся микробных популяций этого биотопа заключается не только в поддержании вагинальной колонизационной резистентности, но и в формировании микроэкологического здоровья новорожденных, а следовательно, человеческой популяции в целом.

Формирование качественного и количественного состава микрофлоры регулируется сложным механизмом межмикробных взаимодействий внутри каждой микроэкосистемы, а также контролируется физиологическими факторами организма хозяина в динамике его жизни.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, бифидобактерии, влагалищный биотоп, биопленки, аскорбиновая кислота.

A.L. TIKHOMIROV, MD, Prof., V.V. KAZENASHEV, PhD in medicine, S.I. SARSANIYA, PhD in medicine, K.S. TUSKAEV, PhD in medicine
 Evdokimov Moscow State Medical Stomatologic University
 PREBIOTIC CORRECTION IN BACTERIAL VAGINOSIS

Increased interest to the vaginal microecosystems is largely due to the fact that the role of evolutionary formed microbial populations in this habitat lies not only in the maintenance of vaginal colonization resistance, but also in formation of microecological health of newborns, and consequently, the human population in general.

The formation of the qualitative and quantitative composition of microflora is regulated by a complex mechanism of microbial interactions inside each of microecosystems and is controlled by physiological factors of the host organism in the dynamics of his life.

Keywords: bacterial vaginosis, bifidus bacteria, vaginal biotope, biofilms, ascorbic acid.

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, успешно конкурировать с факультативной и транзитной условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus* (L.). Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной среде, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет, лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными микроорганизмами. Об этом свидетельствует высокая концентрация их во влагалищном секрете здоровых женщин (до 10^9 КОЕ/мл).

Во влагалищной экосистеме из бифидобактерий наиболее часто встречаются *Bifidobacterium* (B.) *bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*.

Влагалищные бифидобактерии, как и лактобациллы, способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на поверхности эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулиро-

вать местный иммунитет. Они эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл), однако во время беременности, и особенно в предродовой период их популяционный уровень резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами. Пропионовокислые бактерии, присутствующие во влагалищном биотопе, представляют собой грамположительные, аспорогенные, полиморфные мелкие палочки, отличающиеся строгим анаэробизмом. Они активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислоты, подавляющих рост условно-патогенных бактерий и грибов.

Кроме того, пропионовокислые бактерии обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами.

Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов рода *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Токсичность перекиси водорода значительно возрастает в кислой среде и в присутствии ионов хлора, в результате чего спектр ингибируемых микроорганизмов значительно увеличивается и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*Gardnerella* (G.) *vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas ssp.*, *Candida albicans* и др.). Важным защитным фактором влага-

лишней индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины.

Бактериальный вагиноз (БВ) в настоящее время считается синергетическим полимикробным синдромом, который характеризуется снижением концентрации или полным отсутствием преимущественно перекись-продуцирующих лактобацилл и интенсивным ростом облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (в 100–1 000 раз выше нормального уровня). БВ по современным представлениям определяется как дисбиотическое состояние влагалищного биотопа.

Определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что он статистически не регистрируется, и потому, что у 1/2 женщин это состояние протекает бессимптомно. Однако вторая половина пациенток с БВ составляет самую распространенную группу женщин, обращающихся к гинекологу с жалобами на необычные выделения из половых путей. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–19% пациенток, среди беременных женщин встречается в 10–30% наблюдений, у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) – в 35%.

Осложнения БВ могут быть опасными: развитие хориоамнионита, преждевременные роды, преждевременное излития околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза), эндометрит, послеродовый сепсис, перикюпитит, ко-фактор развития папилломавирусной инфекции, активация скрыто протекающей вирусной инфекции (низкий редокс-потенциал и гипоксия тканей влагалища при высоком значении pH), условия для колонизации мочеполовых органов возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в 32% БВ встречается при трубном бесплодии, в 35% – причина ВЗОМТ. Доказано также, что БВ является фактором риска заражения ИДВИ и ВИЧ-инфекцией.

Появление методов амплификации нуклеиновых кислот позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, очень плохо поддающиеся культивированию

Природа БВ полимикробная. В наших наблюдениях видовой и количественный состав микрофлоры влагалища пациенток с БВ выглядел следующим образом: *Lactobacillus* spp. 0–11% (до 10^4), *G. Vaginalis* 90–100% (10^7 – 10^9), *Mobiluncus* spp. 8–35 и до 50% (10^{10} и более), *PeptoStreptococcus* spp. 29–95% (10^5 и более), *Prevotella* spp. до 80% (10^5 и более), *Bacteroides* spp. 53–97% (10^5 и более), *Fusobacterium* spp. 30% (10^4 и более), *E. coli* 15–25% (более 10^4), *Staphylococcus* spp. 45–65% (более 10^5), *Streptococcus* spp. 5–25% (до 10^4), *M. hominis* 50–80% (10^4 и более), *U. urealyticum* 10–30% (10^4 и более).

Появление методов амплификации нуклеиновых кислот позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микро-

организмы, очень плохо поддающиеся культивированию. Достижения молекулярной биологии, связанные с разработкой метода полимеразной цепной реакции, предоставили новые возможности в изучении микрофлоры человека. Помимо качественной идентификации возбудителей ИППП, стала возможна точная количественная оценка микрофлоры.

В исследованиях D.N. Fredricks (2005) и Srinivasan Sujatha, D.N. Fredricks (2008) был выявлен еще ряд микроорганизмов, участвующих в формировании БВ: *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera* sp., *Atopobium vaginae*, *Clostridium phylum*, *Leptotrichia* [1, 2].

Развитие БВ в основном обуславливает ошелачивание среды и снижение колонизационной резистентности индигенной микрофлоры. Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой оболочке влагалища биопленки, состоящей из влагалищной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов, являются мощными защитными факторами, предупреждающими адгезию и чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов, а также проникновение их клеток и продуктов обмена за пределы влагалищного биотопа.

Важно учитывать, что не только индигенная микрофлора, но и практически все бактерии и одноклеточные грибы в организме человека при размножении образуют сообщества, защищенные от окружающей среды дополнительными оболочками. Все описанные типы сообществ имеют ряд общих свойств, главными из которых могут считаться изоляция сообщества оболочкой, содержащей внеклеточную мембрану, и накопление внеклеточного матрикса. В таких сообществах у бактерий проявляется дифференциация признаков, в результате чего они находятся в различных состояниях. При этом значительная часть имеет сниженную метаболическую активность. Микробы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Множество микроколоний и подобных им изолированных сообществ объединяются с помощью особого матрикса в общую структуру, получившую название биопленки.

Биопленки обеспечивают входящим в них бактериям значительное увеличение выживаемости в присутствии агрессивных веществ и антимикробных препаратов, что необходимо учитывать и знать в определении тактики ведения и лечения больных. Мало того, результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий в присутствии антибиотиков в количествах в 500–1 000 раз больших, чем подавляющая концентрация лекарственных средств, что в современных условиях учитывается при разработке лекарственных средств. В бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антибиотики по эффективности их действия не только на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок.

При патологическом развитии патогенных микроорганизмов также происходит формирование различных био-

пленок. Бактерии из этой пленки периодически освобождаются и мигрируют, способствуя распространению инфекции, вызывая ухудшение состояния больного. Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты как клеток, так и антител. Использование антибиотиков в обычных и даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в концентрации, способной справиться с находящимися в ней микроорганизмами. Выживаемость бактерий в составе биопленок значительно влияет на эффективность терапии.

Для лечения легкой формы БВ достаточно всего 6 дней применения аскорбиновой кислоты, а при тяжелых формах возможно ее ассоциативное использование с препаратами метронидазола и клиндамицина

Поэтому и существует еще ряд проблем, связанных с лечением БВ, главной из которых является частота рецидивов, достигающая 40–70% в ближайшие 3–6 мес. при стандартном лечении. Наличие биопленки (biofilm) при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Fredricks D.N. et al. (2005) продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациентов с БВ, тогда как при отсутствии БВ только у 10% [1]. Биопленки были плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища и содержали конкретные группы бактерий (преимущественно *G. vaginalis* – до 60–90% массы биопленки и *Atopobium vaginae*).

Биопленки при БВ имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать до 10^{11} .

Такая биопленка устойчива к метронидазолу (основной стандартный препарат), защищает от его действия на гарднереллу, которая также оказывается устойчивой. При лечении БВ клиндамицином (второй стандартный препарат) имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, и при их отсутствии через 3–4 мес. снова наблюдается рост условно-патогенных микроорганизмов и новый рецидив заболевания. Кроме того, ряд исследователей предостерегают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу. Однако биопленки разрушаются гораздо быстрее при низком pH [3–5].

В последнее время появился вариант оптимизации лечения БВ и обеспечения профилактики дальнейших рецидивов с использованием пребиотиков. При использовании термина «пребиотики» подразумеваются вещества, создающие условия для поддержания защитной микрофлоры. Одним из них является аскорбиновая кислота. Идея проста – аскорбиновая кислота снижает pH влагалища, тем самым разрушает биопленки, ингибирует рост бактерий, которые не могут размножаться при pH

равном 4,3 и ниже (*G. vaginalis* генетически не приспособлена жить в кислой среде, у нее отсутствует ген *ArsR*, отвечающий за приспособляемость к кислой pH) [6]. В то же время лактобациллы могут размножаться при показателе pH 4,3 и ниже. Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры (*L. acidophilus*, *L. gasseri*). Кроме того, аскорбиновая кислота, смешиваясь с H_2O во влагалище, способствует выработке перекиси водорода – эндогенного бактерицидного субстрата. Препарат начинает работать уже через 2 ч, надежно избавляя женщину от симптомов БВ.

Для лечения легкой формы БВ достаточно всего 6 дней применения аскорбиновой кислоты, а при тяжелых формах возможно ее ассоциативное использование с препаратами метронидазола и клиндамицина. При пероральном применении орнидазола или клиндамицина целесообразно назначение аскорбиновой кислоты одновременно с системной антибактериальной терапией. Например: аскорбиновая кислота – 1 влагалищная таблетка на ночь в день начала терапии, далее в течение 5 дней: орнидазол 0,5 по 1 таблетке 2 р/сут + аскорбиновая кислота во влагалище на ночь.

При использовании влагалищных форм метронидазола и клиндамицина аскорбиновую кислоту целесообразно применять во время и после их применения: аскорбиновая кислота по 1 таблетке утром во влагалище, влагалищная форма метронидазола или клиндамицина на ночь 6 суток + 6 ночей аскорбиновой кислоты после проведенного курса лечения.

Повторные курсы терапии повышают эффективность лечения. При необходимости аскорбиновую кислоту можно применять длительно, ежедневно в течение нескольких недель и даже месяцев. Ограничения по продолжительности применения препарата отсутствуют. Перерывы в применении аскорбиновой кислоты в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны; различные болезни или инфекционные заболевания также не являются противопоказаниями к ее применению. Препарат не противопоказан во время беременности и лактации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fredricks DN, Fiedler TL and Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(18): 1899–1911.
2. Sujatha Srinivasan, Fredricks DN. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume 2008 (2008), Article ID 750479, 22 pages.
3. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197: 170.e1–170.e7.
4. Bradshaw CS, Morton, Hocking J et al. The high recurrence of bacterial vaginosis in 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J of Infectious Diseases*, 2006, 193(11): 1478–1486.
5. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis*, 2006, 194(6): 828–836.
6. Loh JT. Analysis of protein expression regulated by the *ArsRS* two-component signal transduction system. *J Bacteriol*, 2010.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстафинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ДРОЖЖЕЙ РОДА *CANDIDA* К ФЛУКОНАЗОЛУ

(КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье анализируются данные международных и национальных исследований, посвященных изучению резистентности дрожжей рода *Candida* к флуконазолу. Исследования показали, что на формирование резистентности влияют многие факторы: вид дрожжей, выбор антимикотика, географическое расположение страны и т.д. Кроме того, нельзя сбрасывать со счета и социально-экономические и даже политические причины. Частота выявления резистентных штаммов различных видов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу варьирует в разных регионах, по странам одного региона и внутри одной страны может изменяться по годам. Иными словами, формирование резистентности/чувствительности дрожжей к флуконазолу, впрочем как и к другим антимикотикам, носит динамический и, возможно, обратимый характер.

Таким образом, проведенные в последние десятилетия международные и национальные исследования, посвященные изучению формирования резистентности дрожжей рода *Candida* по отношению к азолам, и в частности к флуконазолу, показали, что он по-прежнему является препаратом выбора для лечения кандидозов, в том числе и острого вульвовагинального кандидоза, а также купирования и профилактики обострений рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Одним из самых устойчивых к флуконазолу видов дрожжей был и остается *C. krusei*. Возможно, к этому виду в дальнейшем «присоединятся» другие виды, например *C. inconspicua* и *C. norvegensis*, численность и встречаемость которых пока очень мала, чтобы делать статистически обоснованные выводы.

Ключевые слова: кандидоз, *Candida*, флуконазол, вориконазол, резистентность.

T.M. ZHELTIKOVA, D.Sc. (Biology),

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

MONITORING THE RESISTANCE OF CLINICAL STRAINS OF *CANDIDA* YEAST TO FLUCONAZOLE (A BRIEF LITERATURE REVIEW)

The article analyzes the global and national research on the resistance of *Candida* yeasts to fluconazole. The studies demonstrate that the formation of resistance is determined by many factors: type of yeast, choice of the antimycotic medication, geographical location, etc. In addition, one can not disregard the socio-economic and even political causes. The frequency of detection of drug-resistant strains of different species of *Candida* yeast to fluconazole varies across different regions, between countries of the same region, and may vary from year to year within a country. In other words, the formation of yeast resistance/susceptibility to fluconazole, and to other antifungals alike, is dynamic and may be reversible.

Therefore, both global and national studies conducted over the past decades and devoted to the formation of resistance of *Candida* yeast to azoles, in particular, fluconazole, have shown that it is still the medication of choice for the treatment of candidiasis, including acute vulvovaginal candidiasis, as well as for relief and prevention of exacerbations of recurrent vulvovaginal candidiasis. *C. krusei* was and remains one of the most fluconazole-resistant yeast species. Other species, such as *C. inconspicua* and *C. norvegensis*, the number and incidence of which is too low for the moment to make any statistically valid conclusions, may in the future be added to the list.

Keywords: candidiasis, *Candida*, fluconazole, voriconazole, resistance.

Проблема резистентности организмов к химическим агентам, контролирующим/сдерживающих рост их численности, актуальна для самых различных сфер деятельности человека: медицины, сельского хозяйства, ветеринарии. Грибы рода *Candida* (С.) являются одними из ведущих условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих различные оппортунистические микозы (кандидозы). Флуконазол рассматривается как препарат выбора при многих кандидозах, в том числе и вульвовагинальном (ВВК) [1]. В этой связи формирование резистентности дрожжей рода *Candida* к этому препарату затрудняет, осложняет лечение различных кандидозов. Цель данного обзора – проанализировать данные международных и национальных многолетних исследований, посвященных

изучению и мониторингу эпидемиологии резистентности дрожжей рода *Candida* к флуконазолу.

С 1997 по 2007 г. было проведено глобальное международное исследование ARTEMIS Disk (Global Antifungal Surveillance Program). Целью этого проекта было изучить эпидемиологию дрожжей, вызывающих микозы человека, в первую очередь рода *Candida*. Выявить их резистентность к азолам на примере флуконазола и вориконазола, широко применяемых при лечении кандидозов. С помощью многолетнего мониторинга изучить динамику резистентности у дрожжей в зависимости от географического региона, страны, профиля больничного отделения, клинического материала. В исследование было вовлечено 142 клиники из 41 страны, в т. ч. и России. Были выделены и исследованы

256 882 изолята дрожжей из различных органов (верхних и нижних отделов дыхательных путей, мочевыводящих и половых путей, нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, кожного покрова) и биологических жидкостей человека (кровь, моча). Оценку резистентности проводили по единой методике согласно протоколу CLSI M44-A (диско-диффузионный метод) [2–4]. Референсные препараты флуконазола и вориконазола были предоставлены фармкомпанией Pfizer Pharmaceuticals (Groton, Conn.), которая первая синтезировала флуконазол и является производителем оригинального препарата Дифлюкан. Результаты исследования были опубликованы в научной печати, однако до сих пор их значение невозможно переоценить [5–12]. В настоящее время статьи с результатами работы активно цитируют, а полученные данные продолжают анализировать. В процессе выполнения проекта ARTEMIS Disk были сформулированы несколько важных положений и сделаны выводы, касающиеся резистентности грибов рода *Candida* к азолам, в частности к флуконазолу.

Все графики построены по результатам представленных в таблицах цитируемых работ.

Частота выявления устойчивых штаммов зависит от вида дрожжей и используемого антимикотика.

В настоящее время, по-видимому, нет ни одного специалиста, который бы не разделял эту точку зрения. Однако несомненной заслугой проекта ARTEMIS Disk было продемонстрировать эти факты на большом клиническом и микробиологическом материале на протяжении длительного времени (рис. 1–3). Несмотря на то что спектр видов дрожжей рода *Candida*, являющихся возбудителями кандидозов, постоянно расширяется (в 2005–2007 гг. был выделен 31 вид), доминирующими видами на протяжении всего исследования во всем мире оставались *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*, и их доля от общей численности достигала 92–99,7% [5, 8, 11, 12]. Остальные выявленные виды из рода *Candida* значительно уступают по частоте выявления даже *C. krusei*. Как по численности, так и по частоте выявления абсолютно доминировал *C. albicans*, доля которого в разные годы, в разных странах варьировала от 62,9 до 70,9% от общей численности всех дрожжей рода *Candida* [5, 8, 11, 12], а частота выявления – 83,7–86% [13, 14]. На протяжении исследования возросла доля других видов дрожжей: *C. glabrata* с 10,2 до 11,7%, *C. tropicalis* с 5,4 до 8,0%, *C. parapsilosis* с 4,8 до 5,6%. Особый интерес представляют редко выявляемые виды: *C. rugosa*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, имеющие резистентные штаммы к флуконазолу. Интересно отметить, что в базе данных проекта ARTEMIS Disk 31% изолятов *C. norvegensis* и 75% *C. inconspicua* получены из трех европейских стран: России, Венгрии и Чешской Республики [5].

У 90,2% дрожжей рода *Candida* зарегистрирована чувствительность к флуконазолу. Больше всего чувствительных к флуконазолу штаммов было среди видов *C. albicans* (98,0%), *C. tropicalis* (91,0%), *C. parapsilosis* (93,2%), *C. lusitanae* (92,1%), *C. kefyr* (96,5%), *C. dubliniensis* (96,1%), *C. apicola* (98,2%), *C. intermedia* (95,8%), *C. pulcherrima* (100%), *C. colliculosa* (100%), *C. holmii* (100%), *C. sphaerica* (100%). Однако есть некоторые виды, которые в разной степени проявляли

устойчивость к флуконазолу. Пониженную чувствительность (частота выявления чувствительных штаммов меньше 75%) продемонстрировали виды: *C. glabrata* (68,7%), *C. krusei* (8,6%), *C. guilliermondii* (73,5%), *C. inconspicua* (22,6%), *C. rugosa* (49,9%), *C. norvegensis* (41,9%), *C. valida* (23,8%), *C. humicola* (50%), *C. lambica* (0%), *C. ciferrii* (50%), *C. marina* (0%). При этом только около 30% штаммов, резистентных к флуконазолу, чувствительны к вориконазолу (рис. 2).

Среди доминирующих видов наиболее проблемным с точки зрения резистентности к флуконазолу является *C. krusei*. *C. glabrata* занимает промежуточное положение между чувствительными и резистентными видами. Есть данные, свидетельствующие о том, что до 74% *C. glabrata* чувствительны к флуконазолу, и проблему можно решить, увеличив дозу препарата во время лечения (дозозависимая резистентность) [13, 14]. Была выявлена высокая устойчивость *C. krusei* к флуконазолу (рис. 1) [7]. Однако частота выявления *C. krusei* и доля от общей численности дрожжей, колонизирующих человека, невысока и варьировала на протяжении 1997–2007 гг. от 2,2 до 2,5%.

А.С. Анкирская с сотрудниками в многолетнем исследовании, проведенном с 1997 по 2007 г. на штаммах дрож-

Рисунок 1. Частота выявления (%) устойчивых к флуконазолу штаммов в зависимости от вида дрожжей рода *Candida* [5, 12]

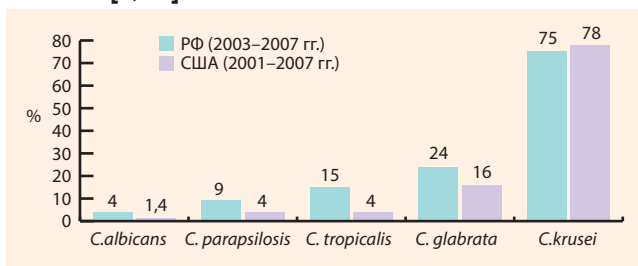


Рисунок 2. Частота выявления (%) устойчивых штаммов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу и вориконазолу [5]

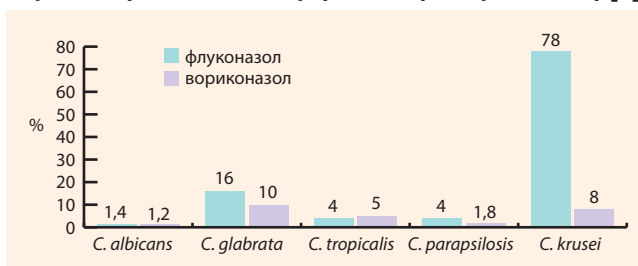
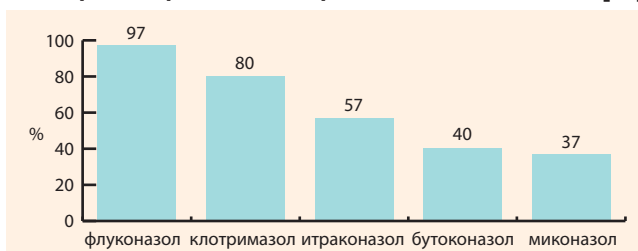


Рисунок 3. Частота выявления (%) чувствительных штаммов дрожжей рода *Candida* к различным антимикотикам [16]



жей рода *Candida*, выделенных от пациенток с ВБК, изучали изменение резистентности к различным антимикотикам, широко применяемым в клинической практике (табл. 1). Все полученные штаммы всех видов *Candida* были чувствительны к амфотерицину. Чувствительность/резистентность дрожжей к азоловым антимикотикам, наиболее часто используемым при ВБК, на протяжении 11-летнего исследования колебалась. Однако авторы пришли к выводу, что «за последние десятилетия структура чувствительности/резистентности к современным антимикотикам заметно не менялась, и колебания в отдельные периоды не являются статистически значимыми» [14].

В длительном (с 2003 по 2013 г.) исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, в подавляющем большинстве случаев изоляты *C. albicans*, выделенные от 1 155 пациенток с рецидивирующим ВБК (РВБК), обладали высокой чувствительностью к флуконазолу – 98,8%. Резистентными оказались только 0,5% штаммов *C. albicans*. Вместе с тем среди других видов дрожжей рода *Candida* чувствительность к флуконазолу была зарегистрирована в 53% случаев, а частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов составила 25%. При этом авторы пришли к выводу, что, поскольку к флуконазолу *in vitro* чувствительны 94% возбудителей РВБК, он остается препаратом выбора для лечения РВБК [15].

В Индии было проведено исследование чувствительности к различным антимикотикам штаммов рода *Candida*, выделенных от женщин с ВБК. Чувствительность к флуконазолу была наиболее высокой (рис. 3) [16].

Частота выявления устойчивых штаммов изменяется год от года в разных регионах и странах, зависит от профиля клинического учреждения и клинического материала.

Несмотря на то что во всех исследованных регионах мира (Европа, Латинская и Северная Америка, Африка/Средний Восток, Азиатско-Тихоокеанский регион) в изолятах, выделенных от человека, абсолютно преобладали 5 видов дрожжей рода *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, количественное соотношение видов было различным. Так, например, доля *C. albicans* от общей численности всех дрожжей в Европе, Африке/Среднем Востоке и Азиатско-Тихоокеанском регионе варьировало от 64 до 67%, в Латинской и Северной Америке была ниже и составляла 52 и 49% соответственно. *C. glabrata* наиболее часто выявляли в Северной Америке, а реже всего – в Латинской Америке (21 и 7,4% соответственно), а в остальных регионах доля *C. glabrata* от общей численности всех дрожжей варьировала от 9 до 13%. Такая же вариабельность была зарегистрирована и для других видов [5, 6, 8].

Чувствительность/резистентность к флуконазолу разных штаммов *Candida* значительно варьировала по различным регионам. Так, наиболее часто выявляемая резистентность к флуконазолу у *C. albicans* была зарегистрирована в Северной Америке – 5,1%, а наименьшая – в Африке/Среднем Востоке – 0,6%. В остальных регионах резистентность *C. albicans* к флуконазолу варьировала от 0,9 до 2,1%. Среди штаммов *C. tropicalis* наиболее часто (6,5%) резистентные выявляли в Азиатско-Тихоокеанском регионе. В остальных регионах резистентность *C. tropicalis*

варьировала от 2,6 до 4,4%. Среди штаммов *C. parapsilosis* наиболее часто (15%) резистентные к флуконазолу выявляли в Африке/Среднем Востоке. В остальных регионах резистентность *C. parapsilosis* варьировала от 2,1 до 4,3%. Среди *C. glabrata* резистентные штаммы во всех регионах варьировали не так сильно – 13,0–19,5%. Наиболее часто резистентные штаммы к флуконазолу выявляли у *C. krusei* – в 66,8–80,8% изолятов [5].

Анализ многолетних результатов свидетельствует о том, что частота выявления резистентных штаммов различных видов дрожжей рода *Candida* к флуконазолу варьирует в разных климатогеографических регионах, по странам одного региона и внутри одной страны изменяется

Рисунок 4. Динамика частоты выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов *Candida glabrata* в разных странах [6]

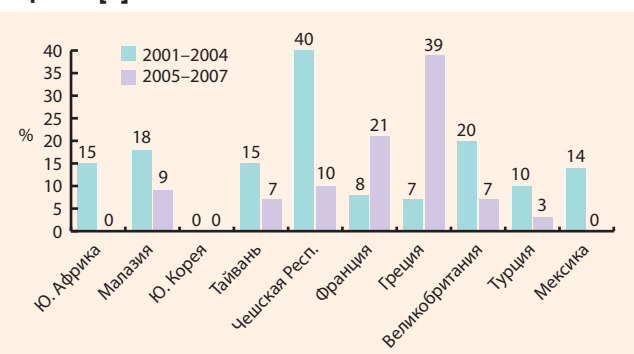


Рисунок 5. Частота выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов дрожжей рода *Candida* в различных отделениях больницы [5]

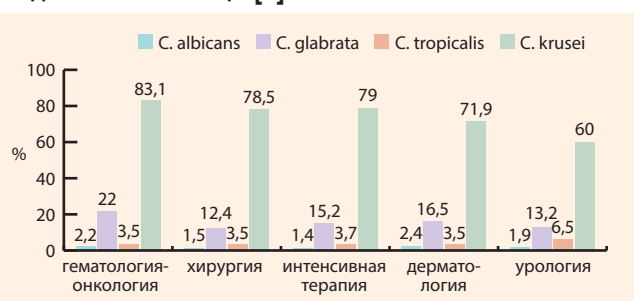
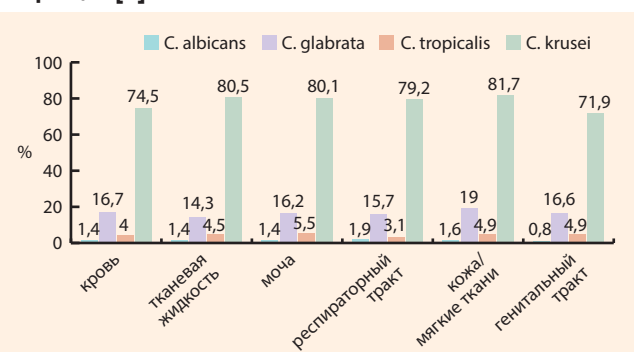


Рисунок 6. Частота выявления (%) резистентных к флуконазолу штаммов *Candida* в различных клинических образцах [5]



Дифлюкан® – оригинальный флуконазол от компании Pfizer.

Препарат Дифлюкан® прошел 28 клинических исследований в 19 странах, с участием 3729 пациенток для изучения безопасности и эффективности одного из его показаний.¹



СКОРАЯ ПОМОЩЬ

При впервые возникшем ВВК



1 КАПСУЛА²

Международное непатентованное название: флуконазол.

Форма выпуска: капсулы по 50, 100, 150 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Показания к применению: Вагинальный кандидоз, острый или рецидивирующий, когда местная терапия не применима; для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза (4 или более эпизодов в год). Кандидозный баланит, когда местная терапия не применима;

Противопоказания: повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам; одновременный прием терфенадина в дозе 400 мг/сут и более, препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4; непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, нарушение всасывания глюкозы/галактозы; детский возраст до 3 лет (для капсул).

С осторожностью: печеночная недостаточность; почечная недостаточность; появление сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; одновременное применение терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния у больных с множественными факторами риска.

В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных аномалий с применением низких доз флуконазола (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в первом триместре беременности. При беременности прием флуконазола следует избегать, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. В период грудного вскармливания назначение флуконазола не рекомендуется.

ПРИ РЕЦИДИВАХ

При рецидивирующей форме ВВК

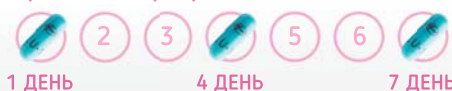
Исследование подтверждает, что применение препарата Дифлюкан в течение 6 месяцев сопровождалось значительно меньшим числом рецидивов³:

- Рецидивы во время терапии у пациенток только у ~9,2%
- У 42.9% женщин клинические рецидивы не возникали в течение 1 года

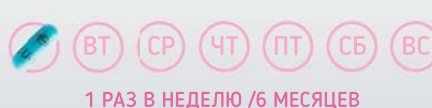
Среднее время от старта терапии до рецидива



Купирование при рецидивах²



Супрессивная поддерживающая терапия²



Способ применения и дозы: Внутрь. При остром вагинальном кандидозе, кандидозном баланите препарат применяют однократно внутрь в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат можно применять в дозе 150 мг через каждые три дня – всего 3 дозы (в 1-й, 4-й и 7-й день), затем поддерживающая доза 150 мг один раз в неделю. Поддерживающую дозу можно применять вплоть до 6 месяцев.

Побочное действие: частые: головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение сывороточной активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и щелочной фосфатазы, сыпь.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией.

1. C. de los Reyes, D.E. Edelman, M.F. de Bruin. Clinical experience with single-dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. International Federation of Gynecology and Obstetrics. 1992, 37 (9-15)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дифлюкан® П НО 13546(02)-01.11.2016

3. Sobel et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis N. Engl. J. Med. 2004; 351: 876-883

ООО «Пфайзер», 123112, Россия, г.Москва, Пресненская набережная, 10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел: +7 495 287 50 00, факс: +7 495 287 53 00

PP-DIF-RUS-0076 от 23.03.2017



Таблица. Частота выявления (%) чувствительных штаммов грибов рода *Candida* к различным антимикотикам [13, 14]

Данные в таблице получены из графиков, представленных в цитируемых работах.

Препараты	Виды дрожжей				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>
Флуконазол	94,4	74	9,4	100	65
Итраконазол	91,3	31,7	35,8	81	60
Миконазол	93,7	75,9	16,9	90,5	48,4
Кетоконазол	90,2	71,2	45,3	90,5	74,2

по годам (рис. 4) [6]. Иными словами, формирование резистентности/чувствительности дрожжей к флуконазолу, впрочем как и к другим антимикотикам, носит динамический и, возможно, обратимый характер. По-видимому, это может происходить по разным причинам. Например, в дезинфектологии, сельском хозяйстве восстановление чувствительности популяции микроорганизмов, а также насекомых, клещей, грызунов происходит при ротации (последовательной замене) различных препаратов. Не исключено, что это явление имеет место и при замене одного антимикотика другим при лечении кандидозов. Кроме того, нельзя сбрасывать со счета и социально-экономические и даже политические причины.

Таким образом, проведенные в последние десятилетия международные и национальные исследования, посвященные изучению формирования резистентности дрожжей рода *Candida* по отношению к азолам, и в частности к флуконазолу, показали, что он по-прежнему является препаратом выбора для лечения кандидозов, в том числе и острого ВВК, а также купирования и профилактики обострений РВВК [1, 17, 18]. Одним из самых устойчивых к флуконазолу видов дрожжей был и остается *C. krusei* [7, 19]. Возможно, к этому виду в дальнейшем «присоединятся» другие виды, например *C. inconspicua* и *C. norvegensis*, численность и встречаемость которых пока очень мала, чтобы делать статистически обоснованные выводы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Diflucan. European Medicines Agency, 2002. [http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/o_probleme_rezistentnosti_vozbuditeley_retsidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza/](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=Diflucan&btnG=Search&mid=Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. M44-A2. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: approved guideline – second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. M44-A2. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: approved guideline – second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2007. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: informational supplement (M44-S2). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L and Hollis RJ. Activities of Fluconazole and Voriconazole against 1,586 Recent Clinical Isolates of <i>Candida</i> Species Determined by Broth Microdilution, Disk Diffusion, and Etest Methods: Report from The ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2003, 41(4): 1440–1446.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of <i>Candida</i> Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2010, 48(4): 1366–1377.
6. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R et al. Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of <i>Candida glabrata</i>: an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. <i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>, 2010, 67: 162–171.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S et al. <i>Candida krusei</i>, a Pathogen: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2008, 46(2): 515–521.
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of <i>Candida</i> Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2007, 45(6): 1735–1745.
9. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of <i>Candida</i> and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2005, 43(12): 5848–5859.
10. Pfaller MA, Hazen KC, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, and Diekema DJ. Comparison of Results of Fluconazole Disk Diffusion Testing for <i>Candida</i> Species with Results from a Central Reference Laboratory in the ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program. <i>Journal of Clinical Microbiology</i>, 2004, 42(8): 3607–3612.
11. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Кречикова О.И., Клишко Н.Н. и др. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS DISK в России. <i>Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.</i>, 2005, 7(1): 68–76.
12. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Агапова Е.Д., Мултых И.Г., и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении и более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS DISK в России. <i>Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.</i>, 2006, 8(1): 87–95.
13. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г., Королева Т.Г., Королева Т.А. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста. <i>Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.</i>, 2006, 8(1): 87–95.
14. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г., Королева Т.Е., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Байрамова Г.Р. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам. <i>Акушерство и гинекология</i>, 2009, 5: 31–37.
15. Долго-Сабурова Ю.В., Мирзалаева А.К., Клишко Н.Н. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. <i>Гинекология</i>, 2014, 01: 110–114 (Портал Consilium Medicum: <a href=)).
16. Dharmik Preeti G., Gomashe AV, Upadhyay VG. Susceptibility Pattern of Various Azoles Against *Candida* Species Causing Vulvovaginal Candidiasis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2013, 63(2): 135–137.
17. Workowski KA et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*, 2015: 1–140. <http://www.cdc.gov/mmwr/>
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Дифлюкан® П НО 13546/02-01.11.2016.
19. Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Шагдильева Е.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Хостелиди С.Н., Клишко Н.Н. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. *Проблемы мед. микологии*, 2013, 15(1): 60–63.



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

Конгресс посвящается 80-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова

4–6 апреля 2017 года



г. Москва, площадь Европы, д. 2,
гостиница «Рэдиссон Славянская»

Организаторы:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

При участии:

Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)

Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Контакты:

По вопросам научной программы:
профессор **Прилепская В.Н.**
v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация делегатов
Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

По вопросам участия в выставке
Терен Виолетта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (120)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Загрузка тезисов
осуществляется до 1 марта 2017
через личный кабинет
на сайте: **www.mediexpo.ru**

Регистрация на сайте:
www.mediexpo.ru

Сухих Г.Т.

Президент конгресса, директор ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

Прилепская В.Н.

Председатель организационного и научного комитетов конгресса, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Президент «Российского общества по контрацепции» и «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

Научная программа конгресса включает пленарные заседания, симпозиумы, актовые лекции, круглые столы, мастер-классы, дискуссионные клубы, клинические лекции, видеодемонстрации и др.

Основные научные и клинические направления Конгресса:

- Амбулаторно – поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения;
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско – гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику;
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям;
- Искусственный аборт: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений;
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции;
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии;
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения;
- Папилломавирусная инфекция с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога и онколога;
- Вакцинопрофилактика ВПЧ - достижения и перспективы;
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы у женщин различного возраста;
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии;
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушения менструального цикла, нейро-обменно-эндокринный синдром и др.);
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений;
- Беременность и роды у женщин группы риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода;
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы;
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия;
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин;
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение.

Стоимость участия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Менопауза – окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Согласно результатам метаанализа 36 исследований, выполненных в 35 странах, средний возраст наступления менопаузы составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин: ниже в Африке, Латинской Америке и ближневосточных странах (47,2–48,4 лет) и выше в Европе и Австралии (50,5–51,2 года) [1]. Количество женщин в пери- и постменопаузе в связи с увеличением продолжительности жизни растет. В России оно составляет в настоящее время более 21 млн. Средний возраст наступления менопаузы в РФ колеблется от 49 до 51 года, при этом в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически 1/3 своей жизни [2, 3].

Ключевые слова: менопауза, дефицит эстрогенов, климактерический синдром, цимицифуга.

S.V. YURENEVA, MD, E.I. ERMAKOVA, PhD in medicine

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ALTERNATIVE TREATMENTS FOR MENOPAUSAL SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Menopause is the final cessation of menstrual cycles due to loss of follicular activity of the ovaries. According to the results of a meta-analysis of 36 studies performed in 35 countries, the average age of menopause onset is 48.8 years (95% CI 48.3 – 49.2) with significant fluctuations of this indicator depending on the geographical region of residence of women: lower in Africa, Latin America and middle East countries (47.2–48.4 years) and later in Europe and Australia (50.5–51.2 year) [1]. The number of women in peri- and postmenopausal phase in connection with the increase in life expectancy is increasing. In Russia it is currently more than 21 million. The average age of the menopause onset in Russia ranges from 49 to 51 years, at the same time women live in conditions of estrogen deficit for 1/3 of their life [2, 3].

Keywords: menopause, estrogen deficiency, menopause, black cohosh.

Изменение уровня гормонов и характеристик менструального цикла может сопровождаться возникновением комплекса вазомоторных, психоэмоциональных и соматических симптомов, который ранее определялся как «климактерический синдром». В настоящее время приходится отказываться от четкого деления менопаузальных симптомов на ранние, средне-временные и поздние, поскольку результаты проспективных исследований последних лет показывают, что субклинические проявления эстрогенного дефицита начинают появляться на самых ранних этапах старения репродуктивной системы [4]. В переходный период женщины могут предъявлять разнообразные жалобы: приливы жара, потливость, изменение настроения, усталость, раздражительность, тревога, плаксивость, частые ночные пробуждения, нарушение концентрации внимания и другие признаки нарушения когнитивной функции, боли в суставах/пояснице, сухость во влагалище, недержание мочи, увеличение веса и/или изменение пропорций тела, сексуальные нарушения, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей и др. Большинство эпидемиологических и клинических исследований показывают, что многие женщины испытывают ≥ 1 из этой группы симптомов

в течение отдельных стадий старения репродуктивной системы [5, 6].

Наиболее часто женщин в пери- и ранней постменопаузе беспокоят вазомоторные симптомы: приливы и гипергидроз. По данным литературы, около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы жара, при этом в 28,5% случаев – в средней или тяжелой степени [7]. Патогенетические механизмы вазомоторных реакций до конца не изучены. Существует мнение, что в основе патофизиологии приливов лежит дисфункция терморегуляторного центра, который находится в медиальной преоптической области гипоталамуса и активирует механизмы поддержания температуры тела в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной. Полагают, что женщины с тяжелыми приливами отличаются наличием «узкой» термонейтральной зоны, в результате чего даже при незначительных изменениях внутренней температуры разворачивается каскад вазомоторных реакций (вазодилатация в области лица и шеи продолжительностью 1–5 минут в зависимости от тяжести прилива, гипергидроз и озноб). Нарушение терморегуляции только частично определяется снижением уровней эстрогенов/ингибина В

и увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона. В большей степени термоллабильность связана с изменениями активности нейромедиаторов (серотонина, норадреналина) в терморегуляторных центрах и нарушениями периферической сосудистой реактивности [8]. Как уже отмечалось, наиболее часто приливы возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, однако в последнее время появляется все больше данных о том, что у части женщин вазомоторные симптомы наблюдаются в течение длительного времени (10 лет и более) [9].

До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, только снижают качество жизни. Однако накопленные данные показывают, что вазомоторная нестабильность в переходный период может являться отражением повышенной чувствительности сердечно-сосудистой системы женщины к дефициту эстрогенов или к колебанию их уровней и служить предиктором неблагоприятных последствий для здоровья в постменопаузе. В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о повышении риска развития у женщин с умеренными/тяжелыми вазомоторными симптомами субклинического атеросклероза и метаболических расстройств, поскольку выявлена корреляционная зависимость между приливами и инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты и толщиной интимы-медиа сонной артерии, уровнем маркеров коагуляции и воспаления, а также гиперактивацией симпатической нервной системы [10–14].

Несмотря на все возрастающую популяцию женщин, перешагнувших 50-летний рубеж, использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения климактерических симптомов в большинстве стран мира, включая Россию, остается низким, как и долгосрочная приверженность этой терапии: в развитых европейских странах препараты МГТ принимают около 37% женщин старше 50 лет, в США – 25%, в странах Латинской Америки – 12,5%, в Японии – 4%, в России – 2,8%. Это связано со многими причинами: неизменная официальная позиция регуляторных органов США и Европы («использование минимальной эффективной дозы МГТ в течение максимально короткого периода времени для лечения менопаузальных симптомов и для профилактики остеопороза у женщин, которые по каким-то причинам не могут получать альтернативную терапию»); недостаточная компетентность врачей; недостоверное освещение в СМИ безопасности и рисков МГТ, страх пациенток перед гормонами. Кроме того, существуют противопоказания и ограничения к применению МГТ из-за риска развития ряда серьезных осложнений [15–17].

В связи с вышеизложенным интерес к альтернативным методам лечения менопаузальных симптомов, в частности к фитогормонам, неуклонно растет.

Фитогормоны – это разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые не ока-

зывают прямого воздействия на эстрогеновые рецепторы, но обладают эстрогеноподобным эффектом и положительно влияют на симптомы менопаузы.

Одним из наиболее известных представителей этой группы является цимицифуга (*Cimicifuga racemosa*), изучению эффективности и механизмов действия которой посвящено уже множество исследований. Цимицифуга, или клопогон (*black cohosh*), – многолетнее травянистое растение семейства лютиковых, произрастающее во влажных лиственных лесах на востоке Северной Америки. Терапевтический эффект обусловлен в основном наличием тритерпеновых гликозидов, которыми богаты корневища растений. Экспериментальные и клинические исследования показали, что механизм действия экстракта цимицифуги не связан с влиянием на эстрогеновые рецепторы. Положительный эффект клопогона обусловлен его способностью активировать рецепторы серотонина (5-HT) в гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга и блокировать его обратный захват [18]. Работа В.Е. Балан и соавт. [19] продемонстрировала, что применение экстракта цимицифуги рацемозы в течение 12 месяцев не приводило к изменению уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола, глобулина, связывающего половые стероиды, в крови, но достоверно увеличивало уровни серотонина, дофамина и снижало содержание норадреналина в крови и моче. Влияние цимицифуги на обмен нейротрансмиттеров обеспечивает стабилизацию работы центра терморегуляции и нормализует тонус вегетативной нервной системы.

Накопленные данные показывают, что вазомоторная нестабильность в переходный период может являться отражением повышенной чувствительности сердечно-сосудистой системы женщины к дефициту эстрогенов или к колебанию их уровней и служить предиктором неблагоприятных последствий для здоровья в постменопаузе

Российские и зарубежные исследования представили достоверные данные о безопасности экстракта цимицифуги в отношении эндометрия и молочных желез. Результаты биопсий эндометрия, выполненных через 12 месяцев приема клопогона, не выявили ни одного случая гиперпластических изменений, а результаты маммографии показали, что препараты цимицифуги не изменяют маммографические параметры и плотность молочных желез [18, 19]. Кроме того, установлено отсутствие влияния клопогона на маркеры функции печени, липидный профиль крови и параметры гемостаза. [20].

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает большое количество препаратов для купирования менопаузальных проявлений. Ряд препаратов, лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) содержит природную аминокислоту бета-аланин, в которой аминокислота находится в β-положении.

Показано, что механизм действия бета-аланина реализуется посредством взаимодействия с глициновыми рецепторами, что способствует «быстрой» нормализации активности терморегуляторной зоны гипоталамуса [20]. Оказывая более длительное воздействие на глициновые рецепторы, чем сам глицин, данная аминокислота обладает и дополнительными функциями – способствует улучшению когнитивных функций (улучшение памяти и концентрация внимания). Бета-аланин входит в состав естественных белков карнозина и ансерина, а также является частью пантотеновой кислоты (витамин B5), которая входит в состав кофактора А. Прием бета-аланина постепенно увеличивает уровень карнозина в мышцах, что приводит к повышению ресурсов мышечной системы и уменьшению общей утомляемости. В итоге долговременная обеспеченность карнозином нормализует работу гладкой мускулатуры сосудов и тем самым способствует нормализации терморегуляции организма [21].

Несмотря на большое количество проведенных рандомизированных исследований, клиническая значимость существующих альтернативных методов лечения вызывает много споров. Результаты работ, посвященных эффективности растительных препаратов, крайне противоречивы. Тем не менее число пациенток, использующих растительные препараты для лечения «приливов жара», не только не уменьшается, но и растет в ряде стран [20]. В связи с этим изучение эффективности фитопрепаратов и их комбинаций с целью коррекции менопаузальных симптомов является актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября 2015 г. по апрель 2016 г. на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ проведено пилотное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности лекарственного средства Ци-Клим на основе экстракта цимицифуги в сочетании с Ци-Клим Аланином с бета-аланином для лечения менопаузальных симптомов у женщин в ранней и поздней постменопаузе.

К концу исследования частота и выраженность менопаузальных симптомов достоверно снизились в обеих группах, однако во 2-й группе улучшение наблюдалось в 100% случаев

В исследование включено 60 пациенток в возрасте от 40 до 65 лет с продолжительностью менопаузы не менее 12 месяцев и с частотой вазомоторных проявлений (приливов) не менее 10 в сутки. В исследование не включали женщин, которые получали терапию препаратами МГТ или альтернативными методами в течение последних 3 месяцев. Перед включением в исследование пациентке предоставлялась письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования.

Оценку состояния пациенток производили в ходе трех визитов:

- Визит 1 (скрининг) – сбор клинико-анамнестических данных, оценка критериев включения и исключения, анкетирование. Подписание информированного согласия. Рандомизация пациенток в одну из 2 групп исследования.
- Визит 2 (через 6 недель $\pm$ 3 дня после визита скрининга) – промежуточная оценка эффективности лечения (анкетирование).
- Визит 3 (через 12 недель $\pm$ 3 дня после визита скрининга) – оценка эффективности лечения (анкетирование).

Экспериментальные и клинические исследования показали, что механизм действия экстракта цимицифуги не связан с влиянием на эстрогеновые рецепторы

На визите скрининга пациентки были распределены в 2 лечебные группы методом централизованной блоковой рандомизации в соотношении 1:1. В 1-ю группу вошли 30 женщин, получавших экстракт цимицифуги (лекарственный препарат Ци-Клим) 20 мг 2 р/сут. Во 2-ю группу включены 30 пациенток, получавших экстракт цимицифуги (лекарственный препарат Ци-Клим) 20 мг 2 р/сут в сочетании с бета-аланином (Ци-Клим Аланин) 400 мг 2 р/сут. Эффективность лечения оценивалась на основании дневников «приливов», которые пациентки заполняли ежедневно, и результатов анкетирования (анкета для расчета менопаузального индекса Купермана (ИК), опросник качества жизни SF-36).

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования R v.3.3.0. Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума и 95% ДИ. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены с помощью абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ. Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, и статистическая значимость различий была по умолчанию двусторонней и относилась к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно) с округлением до трех десятичных знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

59 женщин закончили 3-месячный курс терапии, одна пациентка из 2-й группы исключена из исследования через 3 недели из-за появления тошноты, рвоты и болей в животе на фоне приема препаратов. Обе группы были схожи по демографическим и социальным характеристикам. Средний возраст пациенток в 1-й группе составил $52,57 \pm 5,90$ года, во 2-й – $53,17 \pm 4,94$ года. Длительность постменопаузы в среднем в 1-й группе составила $3,01 \pm 1,30$ года, во 2-й – $3,09 \pm 1,43$ года. Согласно дан-

Рисунок 1. Соотношение долей пациентов с легкой и средней степенью тяжести климактерического синдрома для группы 1

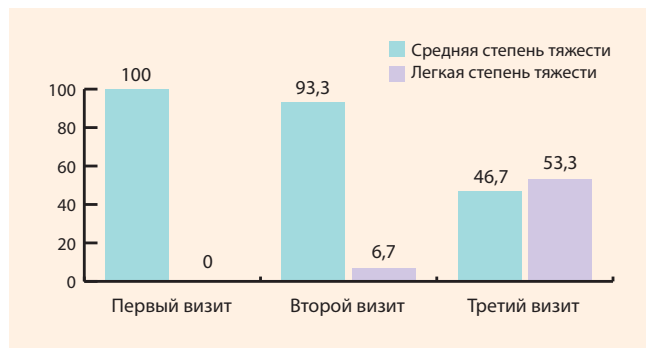


Таблица. Средние значения индекса Купермана в группах

Группы	1-й визит (скрининг)	2-й визит	3-й визит
1-я	42,32 ± 8,32	30,90 ± 7,11	28,93 ± 8,35
2-я	43,29 ± 6,14	25,80 ± 8,73	21,68 ± 9,21
P	<0,001	<0,001	<0,001

ным анкетирования, доля пациенток со средней степенью тяжести климактерического синдрома перед началом терапии составила 100%. К концу исследования частота и выраженность менопаузальных симптомов достоверно снизились в обеих группах, однако во 2-й группе улучшение наблюдалось в 100% случаев (рис. 1, 2).

Средние значения ИК перед началом терапии составили $42,32 \pm 8,32$ в группе монотерапии, $43,29 \pm 6,14$ – в группе, получавшей комбинированное лечение. К концу исследования отмечалось достоверное снижение ИК в обеих группах, но во 2-й группе уменьшение данного показателя было более существенным (различия между группами статистически значимы, табл.).

Анализ дневников и опросников показал, что количество приливов к 3-му визиту в группе монотерапии лекарственным средством Ци-Клим снизилось на 36%, а во 2-й группе – на 55% (снижение рассчитано относи-

Рисунок 3. Динамика количества вазомоторных симптомов (приливов) в сутки в группах

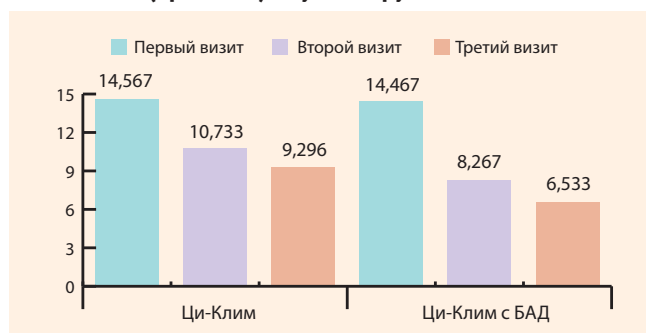
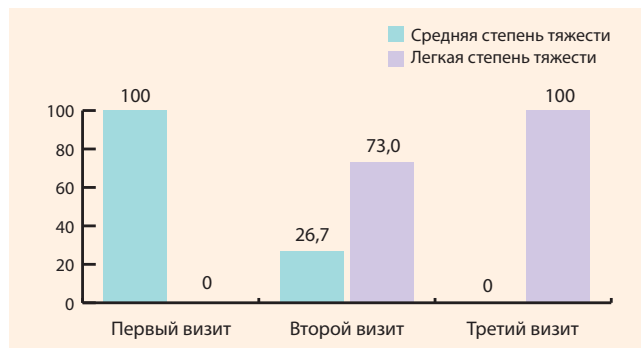


Рисунок 2. Соотношение долей пациентов с легкой и средней степенью тяжести климактерического синдрома для группы 2



тельно визита 1). При этом отмечены следующие статистически значимые различия:

■ В группе монотерапии ЛС Ци-Клим различие наблюдалось между первым и вторым визитами.

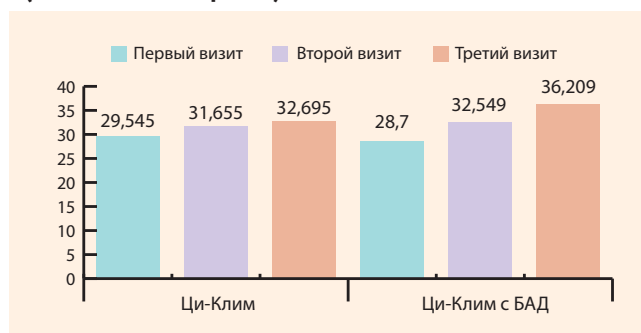
■ В группе комбинированной терапии ЛС Ци-Клим и Ци-Клим Аланин различие наблюдалось между всеми визитами (рис. 3).

На основании анкет SF 36 проводилась оценка состояния пациенток по параметру «психическое здоровье», который включал в себя наличие или отсутствие таких симптомов, как раздражительность, плаксивость, лабильность настроения, депрессия, степень их выраженности, а также влияние на социальную, трудовую активность и взаимоотношения с окружающими. Данный показатель рассчитывали в баллах относительно визита 1. Статистический анализ анкет показал, что в группе женщин, принимавших ЛС Ци-Клим на основе экстракта цимицифуги, увеличение показателя «психическое здоровье» к концу исследования составило 11%, а в группе комбинированной терапии – 26%. При этом различия между визитами 1 и 3 в группе 2 были статистически значимыми (рис. 4).

ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное пилотное рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности ЛС Ци-Клим на основе экстракта цимицифуги в сочетании с Ци-Клим

Рисунок 4. Динамика баллов по шкале SF-36 (психическое здоровье)



Аланином с бета-аланином для лечения менопаузальных симптомов показало:

1. Достоверное снижение выраженности климактерических проявлений в обеих лечебных группах, однако в группе 2 это снижение было более эффективным (в 100% случаев).
2. Прием ЛС Ци-Клим на основе экстракта цимицифуги в сочетании с Ци-Клим Аланином на основе бета-аланина в 2 раза эффективнее по сравнению с монотерапией препаратом цимицифуги снижает количество приливов в сутки у женщин с климактерическим синдромом.
3. Эффект в отношении вазомоторных симптомов на фоне комбинированной терапии ЛС Ци-Клим и препаратом Ци-Клим Аланин проявлялся быстрее по сравнению с монотерапией ЛС Ци-Клим, и ко 2-му визиту частота приливов жара во 2-й группе уменьшалась почти в 2 раза.
4. Суммарная оценка показателя «психическое здоровье» продемонстрировала более выраженный терапевтический эффект на фоне комбинированной терапии в отношении психоэмоциональных проявлений (раздражительности, депрессии, эмоциональной лабильности) в сравнении с монотерапией (более чем в 2 раза). Данный эффект отмечался к 6-й неделе терапии и сохранялся до конца курса лечения.

Существенные различия в эффективности 2 групп возможно объяснить с точки зрения механизма действия

исследуемых препаратов и их синергии при сочетанном применении. Комбинация экстракта цимицифуги и бета-аланина оказывает активирующее влияние не только на серотониновые, но и на глициновые рецепторы в гипоталамусе и других структурах головного мозга. Кроме того, увеличение синтеза карнозина в гладкомышечной ткани сосудов обеспечивает повышение эластичности и сопротивляемости сосудистой стенки, что также способствует нормализации терморегуляторных процессов в организме.

Монотерапия ЛС Ци-Клим с экстрактом цимицифуги, а также сочетание этого ЛС и препарата на основе бета-аланина Ци-Клим Аланин эффективно снижают частоту и выраженность вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов

Таким образом, монотерапия ЛС Ци-Клим с экстрактом цимицифуги, а также сочетание этого ЛС и препарата на основе бета-аланина Ци-Клим Аланин эффективно снижают частоту и выраженность вазомоторных и психоэмоциональных менопаузальных симптомов и могут быть рекомендованы для лечения климактерического синдрома, особенно в том случае, если пациентки отказываются от МГТ или имеют противопоказания и ограничения к применению гормонотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 2014, 43: 1542–1562.
2. Сметник В.П. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Климактерий*, 2014, 4: 8.
3. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство (2-е изд., доп.). М., 2011: 60–69.
4. Mishra GD, Dobson AJ. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study. *Menopause*, 2012, 19: 549–555.
5. Gartoulla P, Islam MR, Bell RJ, Davis SR. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric*, 2014, 17: 529–539.
6. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, 2015, 18: 1–9.
7. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric*, 2011, 14: 515–528.
8. Duffy O K, Iversen L, Aucutt L, Hannaford PC. Factors associated with resilience or vulnerability to hot flashes and night sweats during the menopausal transition. *Menopause*, 2013, 20: 383–392.
9. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*, 2014, 21(4): 339–46.
10. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose S, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*, 2008, 118: 1234–1240.
11. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric*, 2012, 15: 350–357.
12. Thurston RC, Chang Y, Mancuso P, Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertil Steril*, 2013, 100: 793–800.
13. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285: 541–548.
14. Herber-Gast Gerrie-Cor M, Mishra G D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause*, 2014, 21(8): 855–860.
15. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(Suppl 1): 1–66.
16. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19(3): 257–271.
17. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*, 2013, 16: 203–4.
18. Leach MJ, Moore V, Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 9: CD007244.
19. Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). *Медицинский совет*, 2014, 7: 54–57.
20. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006, 295(17): 2057–71.
21. Hill CA, Harris RC, Kim HJ et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids*, 2007, 32(2): 225–33.

БАЛАНС ГОРМОНОВ И КАЧЕСТВО ЗРЕЛОЙ ЖИЗНИ

ЦИ-КЛИМ®

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ НАТУРАЛЬНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Лекарственное средство
растительного происхождения
с фитоэстрогенами цимицифуги



ЛЕЧЕНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

- Приливы
- Потливость
- Приступы сердцебиения
- Раздражительность
- Нарушение сна
- Гормональное старение кожи*

Эвалар
25 лет помогаем вам
быть здоровыми

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

*«Результаты пилотного моноцентрового исследования влияния лекарственного средства Ци-Клим и косметического средства Ци-Клим при системном и местном применении на структурно-функциональные показатели кожи у женщин старше 40 лет», 2013-2014 гг., под рук. профессора, д.м.н. Юцковской Я.А.

Реклама.

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ДРОСПИРЕНОНА И 17 β -ЭСТРАДИОЛА НА КОРРЕКЦИЮ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Вазомоторные симптомы являются наиболее распространенными проявлениями менопаузы, требующими коррекции гормональной терапией (ГТ) эстрогенами и/или их комбинацией с прогестагенами. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз ГТ. В качестве ГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза используется 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном.

В обзоре представлены данные крупнейших рандомизированных контролируемых исследований, в которых была проведена оценка влияния минимально эффективной дозы комбинации эстрадиол/дроспиренон на эндометрий, особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от разных факторов.

Выявлено, что минимальной эффективной дозой для купирования приливов, не оказывающей при этом значительного влияния на состояние эндометрия, является комбинация дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, которая купирует вазомоторные проявления климактерического синдрома, снижает частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая качество жизни больных.

Ключевые слова: менопауза, дроспиренон, 17 β -эстрадиол, приливы, гиперплазия эндометрия.

S.A. GASPARYAN, MD, L.D. DROSOVA, A.A. KHRIPUNOVA, Ph.D.,
Stavropol State Medical University

THE EFFECT OF LOW-DOSE DROSPIRENONE AND 17 β -ESTRADIOL FOR CORRECTION OF THE MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Vasomotor symptoms are the most common symptoms of menopause, requiring treatment with estrogen and/or progestogen. Recent international guidelines recognize the need to use the lowest effective dose of hormone replacement therapy. Drospirenone (DR) in combination with 17 β -estradiol (E2) is used as hormone therapy (HT) for relief the symptoms and prevention of postmenopausal osteoporosis.

The review presents data of 2 large randomized controlled studies that evaluated the lowest effective dose combination DRSP/E2, the safety of this dose for endometrium, identified features of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, depending on various factors. The minimum effective dose for the relief of hot flushes without causing any significant impact on the endometrium is DRSP of 0,25 mg/E2 of 0,5 mg. According to the results of the pharmacokinetic study a correlation between effectiveness of low dose DRSP/E2 with DRSP and E2 exposure levels was showed, and smoking reduces the effectiveness of hormonal therapy. This drug not only copes with moderate to severe hot flushes, but also reduces the incidence of symptoms of vulvovaginal atrophy, improving quality of life.

Keywords: menopause, drospirenone, 17 β -estradiol, hot flushes, endometrial hyperplasia.

Проявления климактерического синдрома (КС) – комплекса вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма, наблюдаются, по данным литературы, у 30–60% женщин.

В патогенезе КС основная роль принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими. Наиболее ранние и специфические проявления КС – так называемые приливы, отражающие нарушение в центральных механизмах, контролирующих синтез и пульсирующий выброс нейропептидов гипоталамуса (люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др.), которые участвуют в регу-

ляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в регуляции и формировании эмоционально-поведенческих реакций. При КС проявляются имевшие место ранее нарушения в высших регуляторных центрах, что подтверждается наличием у значительного числа женщин отягощенной наследственности, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и пароксизмальных вегетативных расстройств [1].

Данные нарушения вместе с изменениями когнитивных функций и переменами настроения снижают качество жизни как самой пациентки, так и ближайших родственников, делая проблему еще более значимой.

По сей день единственным методом лечения КС, обладающим доказательной базой, остается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), эффективность которой достигает 95%.

Медицинское вмешательство требуется примерно у 1/3 женщин с вазомоторными проявлениями КС [2]. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии (ГТ) в соответствии с целями лечения для каждой женщины [3–5].

Из всех натуральных эстрогенов эстрадиол является наиболее активным и обладает наибольшей аффинностью по отношению к эстрогеновым рецепторам. Органы-мишени для эстрогенов включают в себя, в частности, матку, гипоталамус, гипофиз, влагалище, молочные железы, кости (остеокласты).

Прочие эффекты эстрогенов включают: снижение концентрации инсулина и глюкозы в крови, опосредованные рецепторами вазоактивные эффекты и независимое от рецепторов воздействие на гладкомышечные клетки стенок сосудов. Рецепторы эстрогенов были идентифицированы в сердце и коронарных артериях.

Пероральный прием натуральных эстрогенов имеет преимущества в случаях гиперхолестеринемии благодаря более благоприятному влиянию на метаболизм липидов в печени.

Монотерапия эстрогенами обладает дозозависимым стимулирующим действием на митозы и пролиферацию эндометрия и, таким образом, повышает частоту развития гиперплазии эндометрия и, следовательно, риск развития рака эндометрия. Во избежание развития гиперплазии эндометрия необходима комбинация с прогестагенами.

Согласно проведенному анализу обществом эндокринологов был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани. Кроме того, стандартные или низкие дозы гормональных препаратов, применяемые у здоровых женщин в постменопаузе, значительно не увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза в качестве МГТ эффективно используется комбинация 17β-эстрадиола и дроспиренона [6–8]. Фармакологический профиль дроспиренона сходен с эндогенным прогестероном, кроме того, он обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами, что делает его лидером в программах антивозрастной терапии [9].

Дроспиренон обладает способностью к конкурентному антагонизму с альдостероном. Женщины, которые в рамках клинического исследования получали в добавление к эстрадиолу дроспиренон, реже отмечали периферические отеки, чем принимавшие только эстрадиол [10].

Следует также подчеркнуть, что дроспиренон не обладает ни глюкокортикоидной, ни антиглюкокортикоидной активностью и не оказывает влияния на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность.

В 2007–2008 гг. в США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование самых низких эффективных доз дроспиренона/эстрадиола для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов КС у женщин в постменопаузе. Целью

его стало выявление наименьшей эффективной дозы дроспиренона/эстрадиола для их нивелирования [11].

В исследование были включены женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес. и более либо спонтанная аменорея с уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес. и более, а также больные после двусторонней овариэктомии с/без гистерэктомии в течение 6 нед. и ранее после проведенного оперативного лечения. Пациентки испытывали 7–8 приливов в день от умеренной до тяжелой степени или 50–60 приливов в неделю от умеренной до тяжелой степени проявлений КС, по крайней мере, в течение 7 дней подряд за время исследования. Результаты маммографии, данные трансвагинального ультразвукового исследования у женщин с сохраненной маткой и биопсия эндометрия соответствовали референсным значениям.

Критерии исключения: использование любых гормональных препаратов (прогестагенов, эстрогенов или их комбинаций в любых формах, стероидных гормонов), антикоагулянтов, антибиотиков, противосудорожных препаратов и СYP3A4-ингибиторов и индукторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина или моноаминоксидазы, ралоксифена или тамоксифена в течение последних 8–24 нед.

В патогенезе КС основная роль принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими

На группы распределили 735 женщин в зависимости от получаемого препарата в соотношении 1:1:1:1 – дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,5 мг/эстрадиол 0,5 мг, эстрадиол 0,3 мг или плацебо. Женщинам было предложено ежедневно записывать частоту и тяжесть приливов в течение всего периода наблюдения в дневниках самоконтроля. Производилась оценка первичных показателей: еженедельная динамика частоты приливов от исходного уровня до текущего показателя до 4-й и 12-й недели, а также средний недельный показатель частоты приливов до 4-й и 12-й недели наблюдения. Шкала тяжести варьировала в пределах 0 (нет симптомов), 1 (легкие симптомы; ощущение тепла без пота), 2 (умеренные симптомы; ощущение тепла с потом, возможно продолжить текущую деятельность), 3 (тяжелые симптомы; ощущение тепла с потоотделением, вызывающее прекращение текущей деятельности) в соответствии с рекомендациями по приему ГТ [12].

Также осуществлялся мониторинг вторичных показателей: изменение вагинального pH и индекса созревания влагалищного отделяемого; соотношение участниц с вульвовагинальной атрофией и урогенитальными симптомами.

Среднюю ежедневную степень тяжести приливов рассчитывали по формуле: $[(2 \times \text{количество умеренных приливов}) + (3 \times \text{количество тяжелых приливов})] / \text{общее число приливов}$. Средний недельный показатель частоты приливов рассчитывали путем вычисления средней величины ежедневной тяжести приливов. Помимо расчетных показателей, проводили клинико-лабораторное обследование (общеклинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи), оценку толщины эндометрия (ультразвуковое исследование), иммуногистохимию (биопсию эндометрия), физикальный осмотр, тест по Папаниколау, выявление побочных эффектов лечения, вели запись степени кровопотери (у женщин с сохраненной маткой).

Средний возраст испытуемых составил 53,5 года. Время, прошедшее от момента последней менструации, составило в среднем 9,36 года. Пациентки с гистерэктомией составили 54,4%, овариоэктомией – 34,4% (из них 77,1% с двусторонним удалением яичников). Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (20% участниц), а также дислипидемия (13,5%). Частота встречаемости этих состояний была сопоставима во всех группах.

Полностью завершили исследование (12 нед.) только 635 (86,4%) участниц. Оставшиеся 100 (13,6%) пациенток никогда не принимали или преждевременно прекратили прием назначенного препарата, что было связано с отказом от участия, неблагоприятными эффектами (НЭ) либо потерей контакта с исследуемыми. Средняя недельная частота приливов у пациенток всех 4 групп была сопоставима и варьировала в пределах от 73,25 (группа эстрадиола 0,3 мг) до 74,64 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг). Средняя ежедневная степень тяжести приливов была схожей между группами: 2,52 (группа плацебо) – 2,58 (дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг).

В группах пациенток, получавших препараты, зарегистрировано более значимое снижение средней недельной частоты приливов и средней ежедневной степени тяжести приливов по сравнению с группой плацебо на 4-й и 12-й неделе исследования. Частота и тяжесть приливов значимо отличались в группе дроспиренона по сравнению с группой плацебо. Средние показатели частоты и тяжести приливов на 12-й неделе исследования значительно отличались в группе дроспиренона 0,5 мг/эстрадиола 0,5 мг по сравнению с группой дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг, при этом в группе эстрадиола 0,3 мг они были намного меньше. Снижение вагинального pH в конце исследования было более выражено во всех группах лечения по сравнению с плацебо: 0,63 (0,94), 0,63 (0,87), 0,66 (0,97) и 0,06 (0,7) для группы дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг, дроспиренона 0,5 мг/эстрадиола 0,5 мг, эстрадиола 0,3 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$).

Снижение процента парабазальных клеток и увеличение клеток поверхностного эпителия, подсчитанных с помощью индекса созревания влагалищного отделяемого, были намного значительней во всех группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,0028$). Только несколько женщин предъявляли жалобы на симптомы

урогенитальной или вульвовагинальной атрофии, помимо жалоб на приливы (статистический анализ данной группы не был проведен).

Следовательно, комбинация *дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг* является минимально эффективной дозой. Снижение pH влагалища и увеличение индекса созревания влагалищного отделяемого во всех группах исследуемых, получавших лечение, по сравнению с плацебо доказало благоприятный эффект при лечении симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая комплаентность у пациенток старшей возрастной группы.

Вторым немаловажным аспектом данного исследования было изучение фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) дроспиренона и эстрадиола, а также влияние таких факторов, как масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и курение. Также продемонстрирована взаимосвязь между воздействием эстрадиола и дроспиренона и эффективностью, измеренной на основании уменьшения числа приливов.

Равновесные концентрации эстрадиола были описаны с помощью однокамерной модели с элиминацией первого порядка и абсорбцией нулевого порядка, показавшей, что элиминация эстрадиола зависит от концентрации, в то время как абсорбция не зависит. Начальная концентрация эстрадиола увеличивалась с повышением ИМТ ($p < 0,001$), что подтверждается данными других исследователей [13]. Клиренс (CL/F) эстрадиола в равновесном состоянии составил 39%, что значительно выше у курильщиков, чем у некурящих (1,559 л/ч против 1,120 л/ч; $p < 0,001$). Влияние курения на CL/F эстрадиола можно объяснить сложным комплексом метаболических эффектов, среди которых индукция CYP1A1, который участвует в метаболизме эстрадиола [14, 15]. Другие показатели, такие как возраст, рост, масса тела, мышечная масса, площадь поверхности тела, жировая масса тела, раса, доза, лечение и употребление алкоголя, не оказывали значимого влияния, в дополнение к ИМТ и курению, на концентрацию эстрадиола.

ФК дроспиренона описывается линейной открытой двухкамерной моделью с элиминацией первого порядка из центральной камеры и замедленным поглощением первого порядка перорально назначаемой дозы. Индивидуальная вариабельность описана для CL/F дроспиренона. CL/F линейно растет с увеличением массы тела ($p < 0,001$), но это соотношение не сохранилось, когда были исключены 5% женщин с массой тела 110 кг или более. При этом не было найдено других показателей, оказывающих существенное влияние на ФК дроспиренона.

Обобщенная линейная модель с отрицательным биномиальным распределением была использована для моделирования изменений частоты приливов от исходного уровня до 12-й нед. согласно площади под кривой зависимости концентрации от времени для эстрадиола и других факторов. Помимо ожидаемой сильной связи ($p = 0,02$) между экспозицией эстрадиола и относительным снижением частоты приливов умеренной и тяжелой степени, был отмечен дополнительный фармакодинамический эффект курения на эффективность терапии ($p < 0,01$).

Согласно представленным данным, курение снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый механизм, который приводит к более низкому уровню эстрадиола в крови, что дополняет ранее сделанные выводы о влиянии курения на метаболизм эстрадиола [10].

Следовательно, данное исследование продемонстрировало, что эффективность низких доз дроспиренона/эстрадиола для уменьшения вазомоторных симптомов коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияет на эффективность лечения.

Еще одно крупное исследование посвящено оценке рисков гиперплазии эндометрия и особенностям кровотечения на фоне приема дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг в течение 12 мес. Целью работы было охарактеризовать изменения эндометрия и картину кровотечения во время непрерывной, длительной терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг в сравнении с терапией норэтистерона ацетатом (НЭТА) 0,5 мг/эстрадиолом 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу эстрадиола, в отличие от дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг) [16].

Критерии включения: женщины с интактной маткой в возрасте от 40 до 65 лет, у которых развилась спонтанная аменорея в течение 12 мес. и более либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови выше 40 мМЕ/мл в течение 6 мес. и более, или пациентки после двусторонней овариэктомии без гистерэктомии (6 нед. после операции). Женщины должны были иметь показания для индукции МГТ, подтвержденные исследователями, без признаков гиперплазии эндометрия или рака по данным скрининговой биопсии эндометрия.

Согласно проведенному анализу обществом эндокринологов был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани

Критерии исключения: использование вагинальных гормональных препаратов или эстрадиола в виде назальных спреев в течение 1 нед., трансдермальных форм эстрогенов или эстроген-гестагенных препаратов в течение 4 нед., оральных эстрогенов и/или прогестагенов или внутриматочной формы прогестагена в течение 8 нед. до предоставления информированного согласия. Прогестагеновые имплантаты и инъекционные формы эстрогенов в течение 3 мес., таблетированные эстрогены или инъекционные формы прогестагенов в течение 6 мес. также были запрещены. Наличие клинически значимого заболевания (в том числе противопоказания к ГТ) или отклонения лабораторных показателей были дополнительными критериями исключения. Был исключен дополнительный прием следующих препаратов: стероидные гормоны, антикоагулянты, противоэpileптические препараты, антибиотики, СYP3A4-ингибиторы и индукторы, селектив-

ные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен или тамоксифен).

Первичным показателем эффективности терапии была доля женщин с гистологическим заключением биопсии эндометрия «гиперплазия или переход типической формы в атипическую» («гиперплазия или атипия») в любое время во время исследования или после 13 циклов лечения, которая оценивалась тремя независимыми патоморфологами [17, 18].

Вторичным показателем эффективности была частота аменореи (определяемая как отсутствие кровотечения или кровяных выделений) в течение 1–3 и 10–12 мес. лечения согласно дневникам самоконтроля, заполняемым пациентками. Также оценивалась частота урогенитальных симптомов, симптомов вульвовагинальной атрофии, эмоциональных и физических симптомов с помощью анкеты женского здоровья [19].

По результатам исследования ни у одной пациентки в группе *дроспиренон/эстрадиол* не было зарегистрировано гистологического заключения «гиперплазия или атипия». Соотношение женщин с урогенитальными симптомами было схожим в обеих группах лечения на начальном этапе. Общие урогенитальные симптомы в начале исследования включали частое мочеиспускание (36,6% в группе *дроспиренон/эстрадиол*; 35,7% в группе *НЭТА/эстрадиол*) и непроизвольное мочеиспускание (30,3 и 33,3% соответственно). Среди женщин, которые жаловались на частое мочеиспускание в начале исследования, около 56% отметили купирование этого симптома в обеих группах к концу исследования. Аналогично среди женщин, жаловавшихся на непроизвольное мочеиспускание в начале исследования, более 50% перестали отмечать данное явление в обеих группах к концу исследования.

Доля участниц, которые имели сухость влагалища, сократилась с 64% в начале исследования до 37% в конце исследования в обеих группах, а доля женщин с вульвовагинальной атрофией – с 27 до 13%. Частота диспареунии снизилась с 40,3 до 18,2% в группе *дроспиренон/эстрадиол* и с 36,8 до 16,0% в группе *НЭТА/эстрадиол*. НЭ были зарегистрированы у 386 (58,4%) женщин во время исследования, в том числе 279 (57,1%) – группы *дроспиренон/эстрадиол* и 107 (62,2%) – группы *НЭТА/эстрадиол*. НЭ, расцененные как побочные эффекты лечения, были зарегистрированы у 90 (18,4%) и 44 (25,6%) женщин групп *дроспиренон/эстрадиол* и *НЭТА/эстрадиол* соответственно. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 1 пациентки, получавшей дроспиренон/эстрадиол (острый панкреатит), и 1 – в группе *НЭТА/эстрадиол* (тромбоз сосудов сетчатки).

Следовательно, данное 12-месячное двойное слепое рандомизированное с использованием активного препарата в качестве контроля исследование впервые дало возможность оценить и подтвердить безопасность для эндометрия, а также позволило охарактеризовать профиль кровотечения на фоне приема комбинации низких доз дроспиренона (0,25 мг) и эстрадиола (0,5 мг) у женщин с интактной маткой в постменопаузе.

Данная терапия позволяет успешно купировать вазомоторные симптомы, не оказывая при этом значительно-го влияния на состояние эндометрия. По данным рандо-мизированного контролируемого исследования на фоне терапии дроспиреноном 0,25 мг/эстрадиолом 0,5 мг фиксированы чрезвычайно низкие риски развития гипер-плазии или атипии эндометрия, в то время как количе-ство эпизодов кровотечения или кровяных выделений уменьшается по мере продолжающегося приема препа-рата. При назначении ГТ следует учитывать такие сопут-ствующие состояния, как ожирение и курение. По резуль-татам изучения ФК и ФД было выявлено, что эффектив-ность низких доз дроспиренона/эстрадиола коррелирует с экспозицией эстрадиола и дроспиренона в сыворотке крови, а такой серьезный фактор, как курение, снижает эффективность ГТ через эстрадиолнезависимый меха-низм, который приводит к более низкому уровню эстра-диола в крови.

Комбинация дроспиренона 0,25 мг/эстрадиола 0,5 мг эффективно купирует умеренные и тяжелые вазомотор-ные проявления КС, позволяет снизить частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, значимо повышая компла-ентность и качество жизни пациенток.

В 2015 г. на российском рынке был зарегистрирован первый ультранизкодозированный препарат для МГТ Анжелик® Микро (17β-эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг).

Анжелик® Микро полностью соответствует современ-ным стратегиям применения МГТ в минимальной эффек-тивной дозе и расширяет возможности ГТ у женщин в постменопаузе. Наиболее обоснованным представляется назначение Анжелик® в ранней постменопаузе, а затем переход на Анжелик® Микро при сохранении показаний для лечения средней и тяжелой степени КС. Это обуслов-лено тем, что в ранней постменопаузе требуется доза 1 мг эстрадиола для быстрого и более эффективного купи-рования КС, а затем пациентка может перейти на ультра-низкую дозу эстрадиола.

Следует учитывать, что у более чем одной трети жен-щин вазомоторные симптомы сохраняются свыше 10 лет постменопаузы и при попытке прекратить МГТ возобнов-ляются. Непрерывный комбинированный режим МГТ в ультранизкой дозе способен расширить возможности индивидуализации лечения пациенток в постменопаузе с вазомоторными симптомами, т. к. эффективность МГТ в отношении этих симптомов в полной мере сохраняется, при этом минимизируются побочные эффекты.

Теперь на российском рынке представлены два пре-парата с одинаковым составом гормональных компонен-тов, но в разных дозах: хорошо зарекомендовавший себя низкодозированный Анжелик® (17β-эстрадиол 1 мг/дро-спиренон 2 мг) и Анжелик® Микро (17β-эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг).



ЛИТЕРАТУРА

1. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF et al. Hot flushes. *Lancet*, 2002, 360: 1851-61.
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/ progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD002978.
3. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone thera- py. *Climacteric*, 2016, 19: 109-150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Nonhormonal management of menopause- associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2015, 11: 257-71.
5. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, Anne Gompel, Mary Ann Lumsden, M. Hassan Murad, JoAnn V. Pinkerton, Richard J. Santen. Treatment of Symptoms of the Menopause. *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, 2015, 100 (11): 3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
6. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716-27.
7. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in post- menopausal women: a double-blind, rand- omized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric*, 2004, 7: 189-96.
8. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17A-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, 2004, 7: 103-11.
9. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different pro- gestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*, 2005, 8: 4-12.
10. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabo- lism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3: 45-54.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmeno- pausal women. *Menopause*, 2014, 21(3): 227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.
12. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/ progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf>
13. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, 66: 33-8.
14. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P et al. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. *Cancer Res*, 2003, 63: 8623-8.
15. Kisselev P, Schunck WH, Roots I, Schwarz D. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17A-estra- diol and estrone. *Cancer Res*, 2005, 65: 2972-8.
16. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M et al. One-year randomized study of the endometri- al safety and bleeding pattern of 0,25 mg drospirenone/0,5 mg 17b-estradiol in post- menopausal women. *Climacteric*, 2013, 16: 490-8.
17. Gerlinger C, Gude K, Alincic-Kunz S, Schaeffers M. Recommendation for the collection and analy- sis of endometrial biopsies for hormone thera- pies. *Climacteric*, 2012, 15: 52-8.
18. Kurman RJ, Ellenson HL, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edn. New York: Springer, 2011.
19. Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health*, 1992, 7: 45-54.

Пусть легкими будут годы!

- РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹
- СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹
- РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹

Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемидриат, в пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперлипидемия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемидриат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с интактной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперлипидемия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперлипидемия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбозом/эмболией или гормонозависимой злокачественной опухолью), гиперлипидемии в анамнезе, курении, гиперхолестеринемии, ожирении, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояние, предположающее к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

леченная гиперлипидемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбозом/эмболией или гормонозависимой злокачественной опухолью), гиперлипидемии в анамнезе, курении, гиперхолестеринемии, ожирении, системная красная волчанка, деменция,

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными^{2,4} преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона
Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астения, полип шейки матки, доброкачественная неоплазия молочных желез, увеличение молочных желез, выделения из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинать новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N 16029/01. Актуальная версия инструкции от 21.07.2016

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояние, предположающее к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы), болезненность сосков молочных желез, кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Данная версия инструкции действует с 15.07.2016

¹ Archer DF, Schettler TH, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17-β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235
² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. Menopause. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.
³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension. 2006 Aug; 48(2): 246-53.
⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 21.07.2016.

* Дополнительные преимущества препарата Анжелик:

Дополнительно обладает антигиперкоагулянтной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД больше выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией.^{2,4}

Ю.Э. ДОБРОХотова, д.м.н., профессор, Л.В. САПРЫКИНА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ТОФИЗОПАМ:

ВОЗМОЖНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Несмотря на доказанный эффект менопаузальной гормональной терапии при климактерическом синдроме, ряд факторов ограничивает прием данной терапии у женщин перименопаузального возраста. В статье представлен обзор литературы о возможности негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме препаратом тофизопам. Представлены данные об эффективности и безопасности препарата с учетом фармакодинамики.

Ключевые слова: тофизопам, климактерический синдром, нейровегетативные нарушения, психоэмоциональные нарушения.

Y.E. DOBROKHOTOVA, MD, Prof., L.V. SAPRYKINA

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia's Ministry of Health

TOFISOPAM: PROSPECTS FOR NON-HORMONAL THERAPY OF NEURO-VEGETATIVE AND PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS ASSOCIATED WITH MENOPAUSAL SYNDROME

Despite the proven effect of menopausal hormone therapy on menopausal syndrome, a number of factors prevent perimenopausal women from receiving the treatment. The article is a review of literature on the possibility of non-hormonal treatment with tofisopam for neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with climacteric syndrome. The article tells about the efficacy and safety of the drug taking into account its pharmacodynamic properties.

Keywords: tofisopam, menopausal syndrome, neuro-vegetative disorders, psycho-emotional disorders.

В последнее время отмечается неуклонное увеличение продолжительности жизни. Современная женщина неизбежно проводит 1/3 своей жизни в состоянии гипострогении [1]. Во время перименопаузального периода закономерно происходят изменения в различных органах и системах, в первую очередь в репродуктивной. Кроме того, отмечается уменьшение некоторого числа клеток в печени, почках, эндокринных железах, миокарде, мышцах. Выраженность этих изменений предопределяет проявление нарушений в функционировании различных органов и систем [2].

В первую очередь симптомы эстрогендефицитного состояния проявляются нейровегетативными расстройствами и психоэмоциональными нарушениями. Восприятие женщиной симптомов гипострогенного состояния как признака старения, конца специфической биологической функции женского организма оказывает влияние на ее поведение. У ряда пациенток (до 10%) наблюдается депрессия, которая является одним из наиболее тяжелых и с трудом поддающихся лечению симптомов. У 13% пациенток отмечаются невротические расстройства, которые проявляются плаксивостью, приступами раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей. Выделяют несколько вариантов поведения при климактерическом синдроме (КС): безразличное поведение, приспособление, активное преодоление, невротическое поведение [3, 4].

Важными факторами в развитии психоэмоциональных нарушений у пациенток при КС являются психотравмы, стрессы, особенности социального статуса (семейное

положение, материальная обеспеченность, наличие работы, взаимоотношения с детьми, мужем, друзьями), самоуважение, жизненная удовлетворенность, качество сексуальных отношений (наличие партнера, нарушения в половой сфере), психические расстройства в анамнезе. При этом социальные факторы могут либо способствовать адаптации женщины в переходный жизненный период, либо затруднять ее [4, 5].

Назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при симптомах КС патогенетически оправданно.

Многие исследователи считают, что МГТ оказывает положительный эффект на климактерические нервно-психические нарушения, уменьшая тревогу, раздражительность, утомляемость. Считается, что эти нарушения связаны с гипострогенией и в определенной степени обусловлены различными социальными факторами [1, 6].

Необходимо отметить, что для МГТ имеется ряд противопоказаний. Зачастую женщины перименопаузального возраста имеют пул гинекологической и экстрагенитальной патологии, ограничивающей применение МГТ: повышенный риск инсульта, тромбоэмболических осложнений, онкологической патологии. Возможен отказ пациентки от гормональной терапии вследствие гормонофобии. Таким образом, появляется необходимость для альтернативной, негормональной терапии нейровегетативных нарушений у женщин с КС.

К альтернативным вариантам терапии психоэмоциональных расстройств, возникающих при КС, относят применение психотропных препаратов, фито-, психотерапию и пропаганду здорового образа жизни [7].

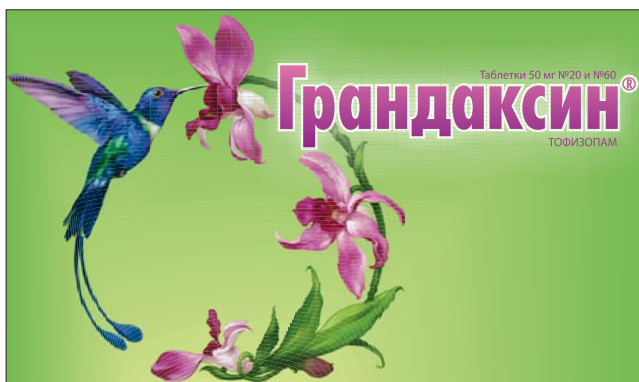
При отказе пациенток от МГТ или наличии противопоказаний возможно применение у такой категории больных нейролептиков и транквилизаторов (например, тофизопам, дикалия клоразепат, метофеназат, перфеназин и др.), оказывающих действие на гипоталамические структуры. При использовании этих препаратов удается предотвратить или купировать вегетативно-сосудистые и пограничные психические климактерические расстройства. Однако, помимо требований к эффективной коррекции нейровегетативных расстройств и психоэмоциональных нарушений, применение препарата не должно сопровождаться возникновением зависимости и синдромом отмены.

Уменьшение вегетативной симптоматики КС возможно при лечении бензодиазепинами. При этом миорелаксация, сонливость и снижение внимания значительно ограничивают применение препаратов этой группы у достаточно молодых и социально активных женщин. Практически лишен этих побочных эффектов препарат из подгруппы атипичных бензодиазепинов – тофизопам [8].

Тофизопам, 2,3-бензодиазепин (2,3-BDZs), представляет собой уникальный препарат среди ЦНС-активных соединений. Хотя у тофизопам и классических 1,4-бензодиазепинов общая химическая основа. В экспериментах на животных установлено, что тофизопам не связывается в ЦНС ни с 1–4 бензодиазепиновыми, ни с ГАМК-рецепторами (ГАМК – γ -аминомасляная кислота), но потенцирует связывание других бензодиазепинов с бензодиазепиновыми рецепторами [9, 10]. Показано, что места связывания тофизопам локализованы исключительно на базальных ганглиях. Предполагается, что 2–3 бензодиазепины в основном связываются с проекциями нейронов стриатума [11]. Тофизопам обладает также смешанными особенностями как агонистов, так и антагонистов дофамина [12].

Зачастую женщины пременопаузального возраста имеют пул гинекологической и экстрагенитальной патологии, ограничивающей применение МГТ: повышенный риск инсульта, тромбэмболических осложнений, онкологической патологии

Тофизопам – нейролептик без седативно-гипнотического и миорелаксирующего эффектов. Тофизопам не ухудшает психомоторные и интеллектуальные функции, как это делают другие бензодиазепины. В отличие от них тофизопам обладает мягкой когнитивно-стимулирующей активностью. Он является также мощным препаратом при уменьшении вегетативных симптомов, сопровождающих тревожные расстройства [11]. Тофизопам не обладает противосудорожными свойствами и даже в субтоксических дозах не оказывает седативного эффекта [13]. И только такие субтоксические дозы усиливают действие барбитуратов и этанола. Применение дозы тофизопам выше 200 мг/кг у экспериментальных животных вызывало эффекты, аналогичные нейролептикам (например, каталепсия, усиление действия стимуляторов и т. д.) [12].



ДНЕВНОЙ АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР

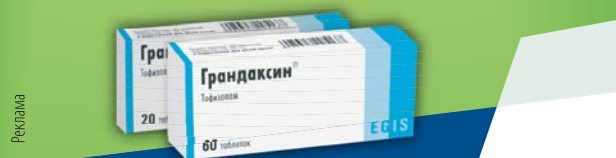
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Форма выпуска. Таблетки 50 мг, по 20 и 60 таблеток в пачке. **Показания к применению.**

Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); предменструальный синдром; кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); алкогольный абстинентный синдром; миастения, миопатия, нерогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **Способ применения и дозы.** Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 табл.) 1–3 раза в день. При нерегулярном применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза 300 мг. Больным пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза.

Противопоказания. Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; синдром остановки дыхания во сне. **С осторожностью.** Декомпенсированный хронический респираторный дистресс, острая дыхательная недостаточность в анамнезе, закрытоугольная глаукома, эпилепсия, органические поражения головного мозга. **Побочные эффекты.** Желудочно-кишечный тракт: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. Аллергические реакции: экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. Опорно-двигательный аппарат: напряжение мышц, боль в мышцах. Дыхательная система: угнетение дыхания. **Рег. номер.** П N013243/01-160911

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».
Представительство в России.
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Присоединяйтесь.
С нами
интересно!

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

Этот уникальный фармакологический профиль препарата представляет определенный интерес при лечении психозов. Только нейролептики способны адекватно улучшить симптомы психотического эпизода. Если препараты использовать постоянно, повторения такого эпизода можно замедлить или даже предотвратить. Однако лечение классическими антипсихотическими препаратами затрудняется вследствие побочных эффектов: негативное воздействие на внимание, концентрацию, познание и память [9].

Имеются данные о безопасности и эффективности терапии тофизопамом климактерических расстройств [14], в т. ч. и при хирургической менопаузе [15].

Применение тофизопама улучшает качество жизни женщин с вегетативными нарушениями [14]. Применение препарата у пациенток с климактерическими расстройствами возможно как в сочетании с гормональными препаратами, так и в качестве монотерапии.

Тофизопам выпускается в таблетках по 50 мг и назначается по 1–2 таблетки 1–3 р/сут. При эпизодическом применении можно принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза – 300 мг (до 6 таблеток в день).

После приема внутрь концентрация тофизопама достигает максимума в плазме приблизительно через 2 часа. Основные метаболиты: R-Тофизопам образуется при участии фермента катализировать CYP2C9 и S-Тофизопам – при участии CYP3A4. Выведение из организма происходит в первую очередь путем глюкоронидации [16].

Показано вегетокорректирующее и анксиолитическое действие тофизопама у женщин в период перименопаузы с выраженными вегетативными симптомами и наличием тревожных и депрессивных расстройств [15]. Длительность непрерывного курсового применения тофизопама в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при КС и хирургической менопаузе может продолжаться до 3 мес. [15].

При изучении сравнительной эффективности терапии климактерических психических расстройств невротического уровня тофизопамом, диазепамом, мебикаром и метофеназатом было выявлено, что тофизопам оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени тревожно-депрессивного вариантов. Он достоверно чаще, чем диазепам, купировал или значительно ослаблял психопатологические проявления КС в рамках астенического варианта и чаще, чем мебикар, купировал проявления тревожно-депрессивного варианта собственно климактерических психических расстройств. С помощью тофизопама удавалось в течение 1,5–2 недель купировать или значительно ослабить вегетативно-сосудистые проявления КС (вагоинсулярные кризы урежались в 4–6 раз) и выраженные астенические проявления. Отмечено, что в большей степени тофизопам оказывал влияние на гипостеническую, по сравнению с гиперстенической, симптоматику. В процессе терапии происходило исчезновение быстрой утомляемости, вялости, патологической сонливости пациенток. У большинства из них восстанавливался ночной сон, купировались агрипнические расстройства (отсутствие чувства сна

с утратой привычного ощущения отдыха, свежести после пробуждения) вследствие урежения «приливов» в ночное время и собственно транквилизирующего эффекта. Наряду с этим, происходило восстановление комфортных взаимоотношений с окружающими, урежение конфликтов. При использовании тофизопама у пациенток с тревожно-депрессивным вариантом КС уже через 5–6 дней появлялись первые признаки нормализации настроения, исчезновения эмоциональной лабильности и расстройств тревожного ряда (от генерализованных до панических атак), исчезновение или смягчение депрессивных феноменов. Следует отметить, что при применении тофизопама была отмечена его малая эффективность в лечении истерических расстройств в рамках истерического варианта КС [17, 18].

При изучении сравнительной эффективности терапии климактерических психических расстройств невротического уровня тофизопамом, диазепамом, мебикаром и метофеназатом было выявлено, что тофизопам оказался высокоэффективным препаратом при купировании астенического и в меньшей степени тревожно-депрессивного вариантов

В сравнении с иными транквилизаторами, традиционно используемыми при терапии КС, тофизопам оказался препаратом, вызывавшим наименьшее число побочных эффектов. Кроме того, проведенные исследования показывают, что купирование собственно климактерических психических расстройств с помощью тофизопама начинается в среднем на 4,5 дня раньше по сравнению с мебикаром и метофеназатом. Отличительной чертой дей-

ствия тофизопама оказалась и его хорошая переносимость пациентками, отсутствие влияния на качество жизни, возможность применять его в дневное время и при интенсивной работе [17].

Учитывая данные о хронической ишемии головного мозга как этиопатологического фактора артериальной гипертензии (АГ), представляют интерес исследования, посвященные терапии психоэмоциональных нарушений у больных с АГ. При назначении тофизопама пациентам (обоих полов) в возрасте 40–50 лет (критерии включения от 40 до 50 лет, наличие АГ 1 ст., риск 2 в соответствии с диагностическими критериями Всероссийского научного общества кардиологов, хроническая ишемия мозга с легкими когнитивными расстройствами (значения по краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС не менее 24 баллов), легкие и умеренно выраженные тревожные расстройства (значения по шкале депрессии и тревоги Гамильтона HDRS/HARS не более 15 баллов)) по 50 мг 3 р/сут в течение 4 недель было выявлено снижение суммарного балла по шкале Гамильтона на 50% в сравнении с исходным (снижение выраженности вегетативных расстройств и уровня тревожности). Кроме того, на фоне терапии тофизопамом отмечалась стабилизация артериального давления, средние показатели составили $140,1 \pm 1,2/85,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. [19].

Таким образом, применение тофизопама в негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при КС является патогенетически обоснованным и эффективным. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие препарата в сочетании с отсутствием миорелаксации, седативного эффекта, зависимости позволяет рекомендовать тофизопам к использованию в составе моно- или комплексной терапии климактерических расстройств.



ЛИТЕРАТУРА

- Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: ООО «Изд-во «Литера», 2009, 848 с.
- Гависова А.А., Твердикова М.А., Балушкина А.А. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений. *РМЖ*, 2009, 20: 408.
- Барденштейн Л.М., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Клиническая типология депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде. *Аллергология и иммунология*, 2005, 2(6): 269–275.
- Попов А.А., Изможерова Н.В., Ретюнский К.Ю., Огурцова Т.А. Возможность диагностики депрессивных расстройств в перименопаузе врачами первого контакта с помощью модифицированного менопаузального индекса. *Проблемы репродукции*, 2005, 1: 68–71.
- Торчинов А.М., Барденштейн Л.М., Умаханова М.М., Хархарова М.А. Современные аспекты депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*, 2006, 3: 34–38.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Патопсихология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе. *РМЖ*, 2003, 16(11): 22–26.
- Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*, 2004, 7: 344–347.
- Khan H, Kar SK. Tofisopam: Does this old molecule hold a new promise? *Indian journal of applied research*, 2014; 4(10): 419–420.
- Rundfeldt C, Socata K, Wlaź P. The atypical anxiolytic drug, tofisopam, selectively blocks phosphodiesterase isoenzymes and is active in the mouse model of negative symptoms of psychosis. *J. Neural. Transm.*, 2010, 117(11): 1319–1325.
- Saano V. Tofizopam selectively increases the action of anticonvulsants. *Med Biol*, 1986, 64(4): 201–206.
- Horvth EJ, Horvth K, Hmori T et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia. *Prog Neurobiol*, 2000, 60(4): 309–342.
- PetTicz L. Pharmacologic effects of tofisopam (Grandaxin). *Acta. Pharm. Hung.*, 1993, 63(2): 79–82.
- Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии*, 2009, 9: 44–48.
- Грибачева И.А., Жукова Н.Г. Вегетокорригирующее и анксиолитическое действие тофизопама в предклимактерическом периоде. *Врач*, 2010, 5: 52–57.
- Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А., Джобавая Э.М., Алиева Д.Н. Грандаксин в коррекции психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме и хирургической менопаузе. *Проблемы репродукции*, 2005, 11(6): 67–69.
- Cameron MD, Wright J, Black CB, Ye N. In vitro prediction and in vivo verification of enantioselective human tofisopam metabolite profile. *Drug Metab. Dispos.*, 2007, 35(10): 1894–1902.
- Менделевич В.Д. Сравнительная эффективность терапии грандаксином психопатологических проявлений климактерического синдрома. *В мире лекарств*, 1999, 3–4: 14–17.
- Saano V, Tacke U, Sopanen L, Airaksinen MM. Tofizopam enhances the action of diazepam against tremor and convulsions. *Med Biol*, 1983, 61(1): 49–53.
- Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, 11: 88–90.

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ С ДИДРОГЕСТЕРОНОМ:

АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ

В ряде исследований показано, что менопаузальная гормонотерапия (МГТ), состоящая из 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, является эффективной для снижения выраженности климактерических симптомов и повышения минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе [1, 2] и в то же время имеет благоприятные показатели безопасности для эндометрия и паттерна кровотечений [3, 4]. Тем не менее современные руководства рекомендуют использовать для лечения симптомов менопаузы наименьшие эффективные дозы эстрогенов [5–7]. В связи с этим был разработан новый комбинированный режим МГТ с непрерывным использованием сверхнизких доз гормонов – 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона. Использование ультранизких доз эстрогенов позволяет обеспечить защиту эндометрия более низкими дозами прогестагенов. Подобные низкодозовые комбинации МГТ могут снизить частоту возникновения нежелательных явлений, таких как чувствительность молочных желез, маточные кровотечения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемический инсульт и венозные тромбоэмболические осложнения, и в то же время сохранить эффективность в отношении климактерических симптомов [8–12]. Появление в арсенале гинекологов ультранизкодозированной МГТ, вероятно, улучшит приверженность пациентов данному режиму лечения. Кроме того, низкие дозы эстрогенов особенно полезны для женщин старшего возраста (более 59 лет).

Ключевые слова: менопауза, гормонотерапия, дидрогестерон, эстроген-содержащие препараты.

A.A. SMETNIK, PhD in medicine, Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY WITH DYDROGESTERONE: ASPECTS OF EFFICACY AND SAFETY OF ULTRA-LOW DOSES

A number of studies have shown that menopausal hormone therapy (MHT), consisting of 1 mg 17β-estradiol and 5 mg dydrogesterone, is effective to reduce the severity of menopausal symptoms and increases bone mineral density in postmenopausal women [1] and at the same time has a favorable safety indicators for the endometrium and the pattern of bleeding [2, 3]. Nevertheless, current guidelines recommend the use for the treatment of menopausal symptoms of the lowest effective dose of estrogen [4–6]. In this regard, we developed a new combined mode of MHT with continuous use of ultra-low doses of hormones – 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg of dydrogesterone. The use of ultra-low doses of estrogen protects the endometrium by lower doses of progestogen. Similar combinations of low doses of MHT can reduce the incidence of adverse events, such as the sensitivity of the mammary glands, uterine bleeding, cardiovascular disease, ischemic stroke and venous thromboembolic complications, and at the same time, to maintain effectiveness against menopausal symptoms [7–11]. The appearance of in the arsenal of gynecologists of ultra-low dose MHT is likely to improve the patient's adherence to this treatment regime. In addition, a low dose of estrogen is particularly useful for older women (>59 years).

Keywords: menopause, hormone therapy, dydrogesterone, estrogen-containing drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность и эффективность менопаузальной гормонотерапии (МГТ) определяется набором входящих в состав препарата соединений, их сочетанием и дозой.

Согласно исследованию «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), самыми серьезными рисками, связанными с комбинированной МГТ, являются рак молочной железы, инсульт и венозная тромбоэмболия. На сегодняшний день комбинации эстрадиола и природного прогестерона или его ретроизомера дидрогестерона являются единственными комбинированными схемами МГТ, в отношении которых обширные исследования «случай – контроль» или когортные исследования не показывают повышения ни одного из трех указанных рисков [2, 13].

Результаты целого ряда исследований подтверждают, что комбинации эстрадиола с дидрогестероном эффективно облегчают менопаузальные симптомы и предотвращают остеопороз, обладая при этом хорошим профилем безопасности. В исследованиях были получены результаты, согласующиеся и даже превышающие ожидаемое снижение вазомоторных симптомов [14–16]. При приеме 17β-эстрадиола с дидрогестероном (Э/Д) улучшались и другие менопаузальные симптомы, такие как недержание мочи [17], сексуальные расстройства [18, 19], потеря эластичности кожи [20], а также качество жизни, обусловленное состоянием здоровья [14, 21]. Данные также показывают, что эта комбинация в составе МГТ обладает дополнительными преимуществами в отношении определенных показателей метаболизма, включая липиды, инсулин, глюкозу и распределение жировой ткани.

Преимущества могут быть оптимизированы, а риски минимизированы путем индивидуального подбора лечения и дозировки, наиболее подходящих конкретной женщине в определенной стадии менопаузального периода. При правильном применении МГТ играет важную роль в улучшении и поддержке здоровья женщины.

Выбор МГТ огромен, и режим должен подбираться для каждой пациентки индивидуально, с учетом ее симптомов и специфических факторов риска. Различные комбинации обеспечивают специфические преимущества. Согласно современным рекомендациям, основной целью лечения является достижение контроля симптомов с использованием минимальной эффективной дозы МГТ [8, 10]. Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ. На сегодняшний день доступны четыре различные дозировки комбинаций Э/Д: два циклических комбинированных препарата для фазы менопаузального перехода (Э/Д 2/10 мг и Э/Д 1/10 мг) и два непрерывных комбинированных препаратов для женщин в постменопаузе (Э/Д 1/5 мг и Э/Д 0,5/2,5 мг).

Диапазон доступных дозировок Э/Д позволяет находить баланс между необходимостью контролировать симптомы и использовать минимальную дозу по соображениям безопасности. Как и при других способах лечения, в случае МГТ преимущества должны всегда сопоставляться с рисками. Для того чтобы оптимизировать и персонализировать лечение, необходима хорошая осведомленность о специфических преимуществах, предоставляемых определенными сочетаниями гормонов и различными дозами препаратов.

ВЛИЯНИЕ НА ПРИЛИВЫ

Вазомоторные симптомы, такие как приливы и потливость по ночам, являются наиболее частыми жалобами, связанными с менопаузой. По оценкам специалистов, около 75% женщин в возрасте старше 50 лет испытывают приливы [22]. Большинство испытывает приливы около двух лет, однако около 10% страдают от них более 10 лет [6, 23]. Вазомоторные симптомы вносят негативный вклад в физическое и психосоциальное благополучие [22], и соответствующее снижение качества жизни является одной из основных причин, по которым женщины в этом периоде обращаются за помощью к врачу [24].

Общепризнано, что наиболее эффективным средством для лечения вазомоторных симптомов являются эстрогенсодержащие препараты [6, 7, 25]. Несмотря на растущий интерес к негормональной медикаментозной терапии (например, антидепрессантам и гипотензивным препаратам) и растительным лекарственным средствам, возникший после публикации результатов исследования WHI [26], МГТ остается стандартным методом лечения вазомоторных симптомов умеренной и сильной интенсивности.

Текущие руководства по терапии менопаузальных симптомов рекомендуют использовать минимальную

эффективную дозу эстрогенов. Известно, что пероральный прием 1 и 2 мг 17β-эстрадиола является высокоэффективным при лечении менопаузальных симптомов [6, 7, 16, 25]. Для выполнения текущих рекомендаций по обеспечению минимальной эффективной дозы была разработана ультранизкодозированная пероральная терапия, включающая 0,5 мг 17β-эстрадиола, совмещенная с непрерывным приемом 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5/Д 2,5).

Было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование, в которое вошли 313 женщин: 124 – в группу с приемом Э 0,5/Д 2,5; 62 – в группу с приемом Э 1 мг/Д 5 мг и 127 – в группу с приемом плацебо [14].

В двух группах с приемом действующего препарата наблюдалось постоянное снижение числа приливов умеренной и сильной интенсивности во время лечения, причем это снижение было значимо выше, чем в контрольной группе. Среднее изменение ежедневного числа приливов умеренной и сильной интенсивности к 13-й неделе по сравнению с исходными значениями в группе Э 0,5/Д 2,5 ($-6,4 \pm 3,5$) было сравнимо с таковым в группе Э 1/Д 5 ($-6,3 \pm 2,7$). В контрольной группе изменение было значительно меньшим ($-4,9 \pm 3,5$) ($p < 0,001$).

Вторичные показатели эффективности подтвердили эти выводы. Среднее изменение по сравнению с исходными значениями в числе ежедневных приливов в группе Э 0,5/Д 2,5 было существенно выше, чем в контрольной группе, к 4 ($p < 0,05$), 8 ($p < 0,005$) и 13-й ($p < 0,001$) неделям.

Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ

Все участницы исследования заполняли Шкалу симптомов менопаузы (ШСМ) для оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья. Средний общий результат по ШСМ до начала исследования был сравним во всех трех группах (Э 0,5/Д 2,5: $18,81 \pm 7,50$, плацебо: $18,84 \pm 6,87$ и Э 1/Д 5: $18,31 \pm 7,90$). Наибольший вклад в общую оценку вносили соматовегетативные симптомы (среднее 8,2–8,5), в особенности приливы/потливость. Как в группе Э 0,5/Д 2,5, так и в группе Э 1/Д 5 наблюдалось существенное ($p < 0,05$) снижение проявлений симптома «приливы/потливость» по сравнению с контрольной группой. Кроме влияния на «приливы/потливость», в группе Э 1/Д 5 наблюдалось также существенно ($p < 0,05$) более выраженное улучшение в симптоме «нарушения сна» по сравнению с контрольной группой. В итоге изменения, достигнутые при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5, были сравнимы с таковыми для комбинации Э 1/Д 5.

Предыдущие исследования показали, что по результатам 3 месяцев лечения 0,5 мг 17β-эстрадиола более эффективно по сравнению с плацебо. В двойном слепом

исследовании без контроля для подбора дозы 17 β -эстрадиола, проводившемся среди 333 женщин в постменопаузе, дозы 0,5, 1 и 2 мг значимо более эффективно, чем плацебо, снижали число приливов умеренной и сильной интенсивности [27]. Существенных преимуществ не давала только доза 0,25 мг. Другое аналогичное исследование 145 женщин в постменопаузе также показало, что 0,5 и 1 мг 17 β -эстрадиола снижают число приливов умеренной и сильной интенсивности и всех приливов в большей мере, чем плацебо [28].

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27%

В исследовании P.M. Maki et al. была установлена четкая взаимосвязь между частотой приливов разной степени выраженности и нарушением когнитивных функций (в первую очередь памяти). Чем большее количество приливов было зафиксировано у пациентки, тем более значительные нарушения памяти отмечали у нее [29]. Таким образом можно сделать вывод о том, что эффективная терапия приливов МГТ может быть ассоциирована со снижением частоты когнитивных нарушений.

ВЛИЯНИЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой [30]. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27% [31]. На основании данных по эффективности, цене и безопасности Международное общество по менопаузе считает МГТ методом первой линии для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе моложе 60 лет [6]. Ряд исследований показали, что комбинация Э/Д является эффективным методом профилактики и лечения остеопороза [1, 32–34].

В двойном слепом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (n = 595) через 2 года лечения было показано существенное повышение средней минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших Э 1/Д 10 (увеличение на 5,2%) и Э 2/Д 10 (увеличение на 6,7%) (p < 0,001), тогда как в группе плацебо МПК снижалась (-1,9%). Также отмечалось повышение МПК шейки бедра в обеих группах (2,7% в группе Э 1/Д 10 и 2,5% в группе Э 2/Д 10, p < 0,001), в то время как МПК этой области в группе плацебо снижалась (-1,8%). Терапия Э 1/Д 5 сопровождалась достоверным повышением МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями через 6 месяцев (2,40%, p < 0,01) и через 12 месяцев (3,63%, p < 0,01). Через 12 месяцев МПК шейки бедра повышалась на 1,16% (p < 0,01 по сравнению с исходным) [34].

Основным результатом стало то, что дозы эстрадиола 1 и 2 мг приводили к значительному и схожему увеличению МПК [35]. Существуют данные о способности микро-низированного 17 β -эстрадиола в дозе 0,5 мг также оказывать положительное влияние на МПК [36].

В одном более раннем исследовании было сделано предположение, что дидрогестерон может нивелировать положительное действие эстрадиола на кости [32]. Однако большинство исследований показало, что дидрогестерон не снижает положительное влияние эстрадиола на кости. Еще одно исследование анализировало действие Э/Д 1/5, 1/10, 2/10 и 2/20 мг на МПК. Обе дозы эстрадиола (1 и 2 мг) эффективно сохраняли МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [34], но процент положительного ответа на лечение более низкой дозировкой у женщин старше 59 лет был таким же, как и при применении более высокой дозировки у женщин моложе 59 лет. Этот факт позволяет предположить, что использование низкой дозы эстрадиола может быть особенно полезным для женщин старшего возраста, у которых риск переломов в этих местах особенно велик. Более того, кривая зависимости «доза – эффект», экстраполированная из этого исследования, позволяет предположить, что 0,5 мг эстрадиола будет эффективно предотвращать потерю костной массы [34].

Результаты исследований подтверждают, что на основании данных по влиянию на МПК прием Э/Д эффективен в различных дозах для профилактики и лечения остеопороза. Кроме того, дидрогестерон, по всей видимости, не тормозит снижение ремоделирования костной ткани, вызванное эстрадиолом [35].

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Исследование WHI показало существование повышенного риска возникновения венозного тромбоза и инсульта на фоне МГТ, состоящей только из эстрогенов (конъюгированных эквинэстрогенов, КЭЭ), а также из комбинации «эстроген/прогестаген – КЭЭ/медроксипрогестерона ацетат (МПА)» [37, 38].

Известно, что наиболее важными параметрами для оценки риска развития кардиоваскулярных нарушений, помимо воздействия на артериальное давление, являются метаболические параметры, такие как липидный профиль, и оценка риска развития диабета [39].

Целый ряд исследований изучали действие перорального применения Э/Д на липиды и маркеры гемостаза [40–44]. Выявлено, что пероральный прием Э/Д в целом положительно влияет на липидный профиль. Эта комбинация эффективно повышает липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Также были зафиксированы существенные улучшения в уровне общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а) [44–46]. Э/Д, похоже, не оказывал отрицательного влияния на триглицериды. Таким образом, пероральный прием Э/Д может оптимизировать липидный профиль у женщин с нормальным уровнем триглицеридов [35].

Безопасность для сердечно-сосудистой системы исследовалась также в ряде публикаций [47, 48]. В частности, в двух статьях говорилось об эффективном влиянии Э/Д на суточное артериальное давление. По данным 24-часового мониторингирования было показано, что комбинации Э/Д снижают артериальное давление [47]. Понижение АД, предположительно, вызывается эстрогенным компонентом, и дидрогестерон, обладающий нейтральным воздействием на сосуды, не ослабляет этот эффект. Принимая во внимание обратные результаты, полученные в исследовании WHI, проводившемся в популяции женщин, более 40% которых страдали первичной артериальной гипертензией, это следует рассматривать как важный факт для применения в клинической практике [13]. Этот факт важен, т. к. гипертензия – один из наиболее серьезных факторов риска инсульта. Данные позволяют предположить, что, как и другие МГТ, комбинации Э/Д не увеличивают риск геморрагического инсульта.

Считается, что оксид азота (NO) является наиболее важным эндогенным сосудорасширяющим соединением. Более того, NO обладает антиагрегантными, антипролиферативными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и, следовательно, участвует почти во всех подпроцессах атерогенеза. В нагрузочном эксперименте было продемонстрировано, что дидрогестерон и его главный метаболит 20 α -дигидро-дидрогестерон (DHD), обладающий выраженной активностью, не ослаблял такой эстрадиол-индуцированный благоприятный эффект, как повышение активности и экспрессии NO-синтазы [49]. МПА, наоборот, оказывал негативное действие на этот параметр.

Шнайдер и др. изучили риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта или венозной тромбоэмболии у пациенток, принимавших Э/Д, другую МГТ или не принимавших МГТ. При применении комбинации Э/Д не было отмечено нежелательного влияния на частоту случаев инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Прием Э/Д не увеличивал риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими типами МГТ [48].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ

Известно, что пероральная МГТ увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [50, 51]. Появляются данные, позволяющие предположить, что риск ВТЭ зависит от дозы эстрогена [52]. Исследование ESTHER изучило различия в риске для конкретных комбинаций МГТ и способов введения [53]. Дидрогестерон не повышал риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3). Было показано, что другие прогестагены (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) дополнительно

увеличивали риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 4,2, 95% ДИ 1,5–11,6). Пероральный дидрогестерон в комбинации с трансдермальным эстрадиолом не приводил к увеличению ВТЭ в сравнении с пациентками, не использовавшими МГТ [53]. Это позволяет предположить, что дидрогестерон может являться предпочтительным прогестагеном с точки зрения риска тромбоэмболии.

Также было показано, что после 3-месячного периода приема комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» значительно снижалась концентрация гомоцистеина, и к концу 6-месячного исследования этот эффект сохранялся [54]. В других исследованиях были зарегистрированы сопоставимые результаты [55, 56].

Датское исследование остеопороза собрало данные 1 006 женщин в возрасте 45–58, у которых менопауза наступила недавно. В отличие от исследования WHI, указанная выборка является репрезентативной для женщин, которые обычно начинают МГТ. Результаты этого рандомизированного клинического исследования показали, что через 10 лет у женщин был существенно снижен суммарный риск смерти, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Не наблюдалось увеличения риска венозной тромбоэмболии или инсульта [57].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ [58]. В исследованиях было показано, что у женщин, принимавших Э/Д, не наблюдалось соответствующих изменений, связанных с менопаузой (увеличение общей массы жировой ткани и сдвиг в сторону мужского типа распределения жировой ткани) [45, 59].

Дефицит эстрогенов в менопаузе связан со снижением чувствительности к инсулину, прогрессирующим с продолжительностью постменопаузы, а также со снижением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией. Использование МГТ приводило к снижению частоты случаев диабета на 35% и существенному снижению уровня глюкозы натощак у женщин с кардиологическими заболеваниями [60]. Метаанализ базы литературных данных за почти 40 лет позволил заключить, что «МГТ снижает центральное ожирение, инсулинорезистентность, возникновение новых случаев диабета, уровни атерогенных липидов, артериальное давление, адгезивные молекулы и ряд факторов свертывающей системы крови у женщин без диабета и снижает инсулинорезистентность и уровень глюкозы натощак у женщин с диабетом [61]». В продолжение этой темы было показано, что пероральный прием эстрадиола снижает уровень инсулина и глюкозы натощак, одновременно увеличивая чувствительность к инсулину. Исследования с использованием комбинаций Э/Д показали, что они могут обратить вызванные менопаузой изменения секреции инсулина [44, 62]. Сделан вывод о том, что дидрогестерон в составе МГТ не оказывает отрицательного влияния на положительный эффект эстрогена [45].

ВЛИЯНИЕ НА МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Предполагается, что любое увеличение риска рака молочной железы при использовании МГТ является малым, с частотой случаев <1,0 на 1 000 женщин за год использования [7, 63]. Исследование WHI показало увеличение риска рака молочной железы при использовании комбинированной МГТ (КЭЭ/МПА) [64], но существенное увеличение исчезло после того, как были внесены поправки на искажающие факторы для женщин, которые ранее не использовали МГТ [65]. У женщин, которые 5 лет получали только эстрогены, наблюдалось существенное снижение риска [66, 67]. Полученные результаты привели к повышению интереса к роли прогестагена и его влиянию на рак молочной железы.

Значимость прогестагенов в отношении пролиферации клеток молочной железы и метастазов подчеркивалась в целом ряде проведенных экспериментальных исследований [68–71]. Кроме воздействия на эпителиальные клетки молочной железы, представляется важным влияние прогестагенов на стромальные факторы. Существуют убедительные данные, что различные прогестагены, входящие в состав МГТ, способны по-разному влиять на молочную железу.

In vitro было изучено локальное образование в молочной железе самого активного эндогенного эстрогена, эстрадиола, синтезируемого из менее активных предшественников [72]. Два типа культур клеток молочной железы, MCF-7 и T47-D, подвергали действию эстрогена сульфата, основного источника эстрогена в клинических условиях. Определялась степень ингибирования образования эстрадиола из эстрогена сульфата под действием дидрогестерона и его главного (и биологически активного) метаболита, 20 α -дигидро-дидрогестерона (DHD). Дидрогестерон, и в особенности DHD, уменьшал образование эстрадиола, ингибируя сульфатазу и 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназу. Эффект DHD, который также является прогестагенным, имеет особое значение, так как его концентрация в плазме намного выше, чем концентрация дидрогестерона.

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии.

Профиль риска таких прогестагенов, как прогестерон и дидрогестерон, может отличаться от профиля риска «синтетических» прогестинов, это в полной мере подтверждается результатами, полученными в ходе французского обширного когортного исследования E3N.

У пациенток, получавших дидрогестерон (в комбинации с эстрогеном, вводимым перорально или трансдермально), относительный риск составил 1,16 (95% ДИ: 0,94–1,43) по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ. Имела место тенденция к повышению риска развития инвазивного рака молочной железы при длительном

применении комбинаций «синтетических» прогестагенов, которые часто используются при МГТ [73]. Однако для комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» тенденции к повышению риска развития инвазивного рака с увеличением продолжительности терапии не наблюдалось ($p = 0,16$). Еще раз необходимо подчеркнуть, что эффекты дидрогестерона и прогестерона очень похожи.

Положительные результаты, касающиеся влияния дидрогестерона на молочную железу, полученные в исследовании E3N, были воспроизведены в других проведенных обсервационных исследованиях [74, 75]. В обширном когортном исследовании на базе финской популяции, где проводилась оценка всех финских женщин старше 50 лет, которые получали комбинацию «эстрадиол/прогестаген» в течение не менее 6 месяцев ($n = 221\,551$), не наблюдалось повышенного риска развития рака молочной железы в случае применения дидрогестерона (ОР 1,13, 95% ДИ: 0,49–2,22) [74]. Другие прогестагены, наоборот, повышали риск при комбинировании их с эстрадиолом в последовательном режиме или в виде непрерывной терапии (ОР для > 5 лет 1,78, 95% ДИ: 1,64–1,90 и 2,07, 95% ДИ: 1,84–2,30 соответственно). Аналогично последние экспертные оценки по Базе данных семейных врачей Великобритании (UK General Practitioners Research Data Base – GPRD) не выявили повышенного риска при применении комбинаций эстрадиола и дидрогестерона, хотя углубленные анализы в сравнении с другими прогестагенами еще не опубликованы [75].

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии

Данные, полученные в исследованиях in vitro, позволяют предположить, что в отличие от некоторых других прогестагенов прогестерон и дигидрогестерон – отдельно или в комбинации с эстрадиолом – не оказывают пролиферативного эффекта на клетки рака молочной железы [76].

Учитывая вышесказанное, возможно предположить, что ультранизкие дозы комбинации Э/Д в составе МГТ обладают оптимальным профилем безопасности для молочной железы.

ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОМЕТРИЙ

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами [9]. Одной из вторичных целей двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования было установление профиля кровотечений, связанного с комбина-



Фемостон®
Дидрогестерон + Эстрадиол

для индивидуального подхода

[illegible]

по рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СМТ от 19.08.16 по состоянию на 26.07.2016.

* MI I – менопаузальная гормональная терапия

профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п.



RUFS160965a, 09.09.2016

цией Э 0,5/Д 2,5, который был оценен за период исследования в 12 месяцев в соответствии с требованиями Руководства Комитета по контролю за оборотом медицинской продукции, предназначенной для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [14]. Во всех группах вагинальные кровотечения были в целом слабыми, и у большинства женщин за все время исследования не наступало ни одного случая кровотечения. Тем не менее профиль кровотечений был несколько лучше в группе Э 0,5/Д 2,5, с меньшим числом дней с кровотечениями/мажущими выделениями на протяжении первых 8 циклов, чем в группе Э 1/Д 5. Общий процент отсутствия менструаций при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5 составлял 81% и увеличивался до 91% к 10–12-му месяцу.

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами

Более четырех эпизодов кровотечения/мажущих выделений было зафиксировано только у одной или двух женщин в каждой группе. Средний интервал времени без кровотечений составлял 259 ± 131 в группе Э 0,5/Д 2,5 и 223 ± 138 дней в группе Э 1/Д 5 [14].

Результаты открытого многоцентрового исследования подтверждают безопасность для эндометрия комбинированной МГТ сверхнизкими дозами с использованием 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона у женщин

в постменопаузе. После годового лечения у одной женщины (0,27%, 95% ДИ: 0,01–1,48%) развился неблагоприятный исход со стороны эндометрия в виде простой гиперплазии. Это находится в пределах диапазона рекомендаций CHMP для вынесения заключения о безопасности для эндометрия новых режимов МГТ, который требует, чтобы верхняя граница двустороннего 95% ДИ для частоты развития неблагоприятных исходов со стороны эндометрия не превышала 2% [77].

Таким образом, комбинированная МГТ ультранизкими дозами с использованием 0,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона продемонстрировала безопасность для эндометрия у женщин в постменопаузе в соответствии с рекомендациями CHMP вместе с благоприятным паттерном развития аменореи и хорошей переносимостью терапии большинством женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно заключить, что ультранизкая доза комбинации 17 β -эстрадиола с дидрогестероном в составе МГТ не только эффективно снижает вазомоторные симптомы, благотворно влияет на другие проявления климактерического синдрома и улучшает качество жизни женщин, но и обладает оптимальным профилем безопасности в отношении молочных желез и эндометрия, сердечно-сосудистой системы, а следовательно, удовлетворяет требованиям современных рекомендаций по ведению женщин в постменопаузе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stevenson JC, Teter P, Lees B. 17 β -Oestradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*, 2001, 38: 197–203.
2. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметникова. М.: Литера, 2006. 846 с.
3. Quereux C, Pernel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 β -oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas*, 2006, 53: 299–305.
4. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 β -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas*, 2001, 37: 191–199.
5. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. Core SmPC for Hormone Replacement Therapy. Updated: 2004.
6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2010, 17:242–255.
7. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19(2):109–150.
8. Ettinger B. Rationale for the use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, 2007, 57: 81–84.
9. Van de Weijer PHM, Mattsson L-A, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas*, 2007, 56: 231–248.
10. Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. *Adv Ther*, 2008, 25: 525–551.
11. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*, 2007, 10: 120–131.
12. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*, 2008, 59: 2–6.
13. Mueck AO, Seeger H, Böhling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2009, 65(1): 51–60.
14. Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 2010, 67: 227–32.
15. Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2006, 274: 74–80.
16. Репина М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном. *Фарматека*, 2008; 14: 39–44.
17. Kok AL, Burger CW, van de Weijer PH, et al. Micturition complaints in postmenopausal women treated with continuously combined hormone replacement therapy: a prospective study. *Maturitas*, 1999, 31: 143–9.
18. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric*, 2011, 14: 661–8.
19. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 2010, 13: 509–22.
20. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric*, 2007, 10: 320–34.
21. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата «Фемостон (1/5)». *ПМЖ*. 2003. 14. 808.
22. Utian, W.H. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*, 2005, 3: 47–56.
23. Röddström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*, 2002, 9: 156–161.
24. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51: 539–548.

25. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract*, 2006, 12: 315–337.
26. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003, 349: 523–534.
27. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber LJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000, 95: 726–731.
28. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause*, 2000, 7: 310–317.
29. Pauline MM. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*, 2008, 15(5): 848–856.
30. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006, 21: 817–28.
31. Christenson ES, Jiang X, Kagan R, et al. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecologica*, 2012, 64: 181–94.
32. Tobias JH, Clarke S, Mitchell K, et al. Analysis of the contribution of dydrogesterone to bone turnover changes in postmenopausal women commencing hormone replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86: 1194–8.
33. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, 12: 806–12.
34. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int*, 2001, 12(4): 251–8.
35. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*, 2013, 76: 10–21.
36. Ettinger B, Genant HK, Steiger P et al. Low-dosage micronized 17β-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, 166(2): 479–488.
37. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002, 288: 321–333.
38. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*, 2004, 291: 1701–1712.
39. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*, 2007, 115: 1481–1501.
40. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L et al. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric*, 2005, 8: 352–9.
41. Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P, et al. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas*, 2006, 53: 439–46.
42. Pernel B, Chevalier O, Netelenbos JC. Oral 17beta-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause*, 2002, 9: 171–8.
43. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 beta oestradiol and dydrogesterone (Femoston), results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997, 26: 125–32.
44. Goddard IF, Manassiev NA, Felton CV, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2004, 60: 541–9.
45. Manassiev NA, Goddard IF, Crook D, et al. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomized women. *Maturitas*, 2002, 42: 233–42.
46. М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, В.В. Казенашев. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах. Фарматека. 2006; №2(117):5–7.
47. Kaya C, Cengiz SD, Cengiz B, et al. Long-term effects of low-dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-h ambulatory blood pressure in healthy postmenopausal women: a 1-year, randomized, prospective study. *Gynecological Endocrinology*, 2007, 23(Suppl. 1): 62–7.
48. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, 12: 445–53.
49. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril*, 2006, 86: 1235–1242.
50. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*, 1996, 348: 977–80.
51. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, 292: 1573–80.
52. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010, 8: 979–86.
53. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007, 115: 840–5.
54. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C et al. Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril*, 1998, 69: 876–882.
55. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*, 2003, 10: 286–291.
56. Smolders RG, de Meer K, Kenemans P, Teerlink T, Jakobs C, van der Mooren MJ. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 117: 55–59.
57. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: ran-domised trial. *British Medical Journal*, 2012, 345: e6409.
58. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95: 1–66.
59. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, et al. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 1998, 48: 691–9.
60. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of post-menopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138: 1–9.
61. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, 8: 538–54.
62. Sztefko K, Rogatko I, Milewicz T, et al. Effect of hormone therapy on the enteroinular axis. *Menopause*, 2005, 12: 630–8.
63. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, et al. Updated IMS recommendations on post-menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011, 14: 302–20.
64. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progesterone breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2003, 289: 3243–53.
65. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*, 2006, 55: 103–15.
66. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, 291: 1701–12.
67. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012, 13: 476–86.
68. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effects of progesterone and synthetic progestogens on growth factor and estradiol treated human cancerous and non-cancerous breast cells. *Menopause*, 2005, 12: 468–474.
69. Seeger H, Rakov V, Mueck AO. Dose dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Horm Metab Res*, 2005, 37: 468–473.
70. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 98: 174–178.
71. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of estradiol and progestogens on TNF-alpha induced changes of biochemical markers for breast cancer growth and metastasis. *Gynecol Endocrinology*, 2008, 24: 576–579.
72. Chetrite GS, Thole HH, Philippe JC, Pasqualini JR. Dydrogesterone (Duphaston) and its 20-dihydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase and on 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Anticancer Res*, 2004, 24: 1433–1438.
73. Fournier A, Berrin F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 103–111.
74. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009, 113: 65–73.
75. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*, 2009, 1–11 ([Epub ahead of print]).
76. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas*, 2003, 46(Suppl. 1): 55–8.
77. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*, 2010, 66(2): 201–205.

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В статье представлены основные дефиниции, касающиеся лечения постменопаузального остеопороза, и некоторые разделы рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу (2016), посвященные назначению активных метаболитов витамина D (альфакальцидола).

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, активные метаболиты витамина D (D-гормон), витамин D, альфа-кальцидол (Альфа Д3-Тева®), бисфосфонаты.

O.V. YAKUSHEVSKAYA, PhD in Medicine,

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Russia's Ministry of Health, Moscow
ACTIVE VITAMIN D METABOLITES IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

The article presents the basic definitions related to the treatment of postmenopausal osteoporosis, and certain sections from the guidelines of the Russian Association on Osteoporosis (2016) dedicated to the prescription of active vitamin D metabolites (alfacalcidol).

Keywords: postmenopausal osteoporosis, active vitamin D metabolites (D hormone), vitamin D, alfacalcidol (Alpha D3-Teva®), bisphosphonates.

Остеопороз – одна из важных медико-социальных проблем в развитых странах мира. Частота заболевания увеличивается с возрастом, а связанные с ним осложнения растут с увеличением продолжительности жизни [1]. В Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, 34 млн человек имеют высокий риск переломов [2].

В структуре первичного остеопороза на долю постменопаузального приходится 85% случаев заболевания, и в 60–80% развитие остеопороза генетически детерминировано [3]. Женщины в 2 раза чаще имеют риск развития остеопороза и переломов, связанных с ним. Среди городского населения России 24% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют один остеопоротический перелом. По данным Всемирной организации здравоохранения, средняя продолжительность жизни женщин в России составляет 72 года. Около 20 лет приходится на период постменопаузы, т. е. на время высокого риска развития остеопороза и риска остеопоротических переломов, главным образом костей запястья, ребер, тел позвонков, шейки бедренной кости [4].

Ожидается, что к 2050 г. на фоне снижения общей численности населения Российской Федерации до 110 млн человек доля населения в возрасте 50 лет и старше увеличится до 56%, а 70 лет и старше – до 20%. Исходя из оценки мировой тенденции роста численности популяции пожилых людей, предполагается, что к 2050 г. количество только переломов шейки бедра в РФ возрастет в 2 раза [5].

«Золотым стандартом» терапии постменопаузального остеопороза является назначение бисфосфонатов или деносумаба. С точки зрения доказательной медицины эти классы препаратов эффективно снижают риск остеопоротических переломов и деформации скелета, существенно улучшают качество жизни пациентов. Для стабилизации процессов костного ремоделирования и прироста минеральной плотности костной ткани (МПК) продолжитель-

ность антирезорбтивной терапии должна составлять 3–5 лет [6]. Схема антирезорбтивной терапии должна быть разработана в комплексе с препаратами кальция и витамина D. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов [7].

Следует иметь в виду, что нативный витамин D (холекальциферол) является изначально неактивным веществом, образующимся в коже под действием ультрафиолетовых лучей, поступающим с пищей или в качестве витаминного препарата. В ряде последовательных превращений в печени, а затем в почках из части поступившего в кровь холекальциферола образуется D-гормон, с которым связаны все эффекты витамина D. Поэтому прием нативного витамина D при наличии патологии со стороны печени или почек не оказывает надлежащего результата в лечении остеопороза [8].

В последнее время многочисленные исследования, касающиеся влияния витамина D на костную ткань, и анализ его внескелетных эффектов способствовали разработке пролекарств, которые по сути своей являются синтетическими аналогами витамина D и для своей активации требуют прохождения более простых путей метаболизма. В повседневной клинической практике используются активные метаболиты витамина D – альфакальцидол и кальцитриол. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D, или 1,25(OH)2D) – самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам, вследствие чего получил название D-гормон. Он синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D, или 25(OH)D) путем гидроксилирования в почках. В кишечнике кальцитриол связывается с рецепторами витамина D быстро и легко, что способствует усилению абсорбции кальция. Высокий риск развития гиперкальциемии при приеме кальцитриола (до 40%) не позволяет использовать препарат в клинической практике достаточно широко [9]. Альфакальцидол является предшественником кальцитриола. Причем метаболизм до D-гормона осуществляется без

участия почечного фермента 1 α -гидроксилазы. Влияние альфакальцидола осуществляется через ядерные рецепторы витамина D в органах-мишенях, прежде всего в костях, кишечнике, паращитовидных железах и почках. Следует отметить, что альфакальцидол становится активным только после окончательной биотрансформации в печени. Особенности метаболизма позволяют препарату более длительное время находится в костях и ассоциированы с меньшим риском развития гиперкальциемии [9].

Период полувыведения 25(OH) – производного витамина D в сыворотке крови достигает 3 недель, что делает молекулу наиболее доступной для лабораторного анализа. Определение уровня активных метаболитов последнего не имеет большой диагностической ценности в связи с их коротким периодом полувыведения – около 4 часов, в соответствии с чем следствием дефицита витамина D является дефицит его активных метаболитов. Необходимо помнить, что нарушение метаболизма производных витамина D в организме может способствовать развитию недостаточности или дефициту D-гормона даже при нормальных значениях витамина D в сыворотке крови. Серьезными последствиями снижения уровня D-гормона могут явиться нарушение костного гомеостаза (рахит, остеопения) и развитие мышечной слабости. Кроме того, D-гормон стимулирует всасывание кальция в кишечнике, регулирует костный метаболизм, включая дифференцировку остеобластов и индукцию синтеза коллагена [8]. Мышечная ткань имеет рецепторы к D-гормону, и воздействие на них осуществляется через геномные (стимуляция и дифференцировка миоцитов) и негеномные механизмы (активация кальциевых каналов и фосфорилирование мембранных белков) [8].

Таким образом, в случае недостаточного поступления витамина D в организм с последующим развитием его дефицита или недостаточности целесообразно назначе-

ние препаратов нативного витамина D. Однако у пациентов с остеопорозом и сопутствующими соматическими заболеваниями, которые сопровождаются нарушением метаболизма витамина D, или при состояниях резистентности органов-мишеней для оптимизации нервно-мышечной функции и, соответственно, для снижения риска падений и переломов необходимо рассматривать назначение активных метаболитов витамина D [8].

У пациентов с остеопорозом и сопутствующими соматическими заболеваниями, которые сопровождаются нарушением метаболизма витамина D, или при состояниях резистентности органов-мишеней для оптимизации нервно-мышечной функции и, соответственно, для снижения риска падений и переломов необходимо рассматривать назначение активных метаболитов витамина D

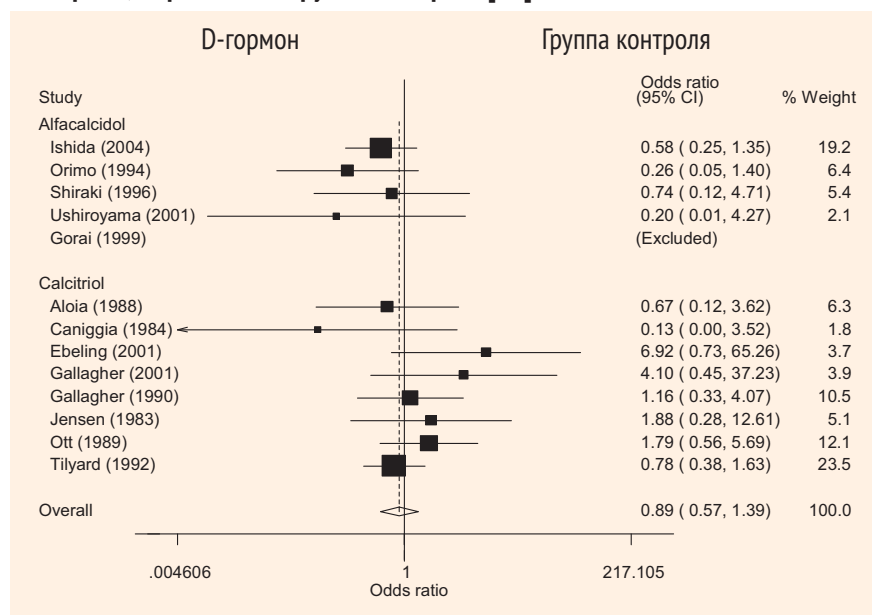
При применении активных метаболитов витамина D в клинической практике возникает вопрос, какой же препарат обладает наибольшими преимуществами и имеет достойный профиль безопасности. На сегодняшний день различные информационные базы данных широко представляют результаты исследовательских работ, посвященных сравнительному анализу активных метаболитов витамина D и его нативной формы.

В 2008 г. был проведен метаанализ, и двумя исследователями независимо друг от друга были получены идентичные результаты. Анализу подверглись 23 РКИ и 16 испытаний (n = 2 139), где вследствие объединения данных прием кальцитриола и альфакальцидола не сопровождался достоверным снижением риска вертебральных переломов. Однако при последующем разделении на

подгруппы было продемонстрировано статистически достоверное снижение риска позвоночных переломов именно на фоне приема альфакальцидола (OR – 0,5; 95% ДИ 0,25–0,98), но не на терапии кальцитриолом. При назначении последнего регистрировали более высокий риск развития гиперкальциемии (OR – 3,63; 95% ДИ 1,51–8,73) и тенденцию к гиперкальциурии. Риск позвоночных и внепозвоночных переломов на фоне приема D-гормона (альфакальцидол, кальцитриол) в сравнении с группой контроля (плацебо или препараты кальция) представлен на рисунках 1 и 2.

Объединение результатов проведенных испытаний, целью которых являлось установление эффектов кальцитриола/альфакальцидола в сравнении с плацебо или препаратами кальция, подтвердило значимое сокращение внепозвоночных пере-

Рисунок 1. Риск позвоночных переломов в группах пациентов, принимающих D-гормон, в сравнении с группой контроля [10]



ломов (OR = 0,51, 95% ДИ, 0,30–0,88) и риска падений (OR = 0,66, 95% ДИ, 0,44–0,98) (рис. 3) [10].

Кроме того, в некоторых работах была продемонстрирована взаимосвязь снижения риска падения пациентов на фоне приема альфакальцидола в зависимости от клиренса креатинина. При приеме препарата в дозе 1 мкг/сут и клиренсе креатинина < 65 мл/мин отмечается достоверное сокращение числа пациентов (на 71%), подверженных падениям (OR 0,26; 95% ДИ 0,08–0,8, $p = 0,019$), и снижение числа падений (OR 0,29; 95% ДИ 0,09–0,88, $p = 0,028$). Однако у пациентов с клиренсом креатинина > 65 мл/мин снижение риска падений было менее значимым. В этом же исследовании терапия альфакальцидолом

в дозе 1 мкг/сут способствовала более значимому приросту МПК и достоверному уменьшению риска позвоночных (OR=0,53, 95% ДИ 0,47–0,6) и периферических (OR = 0,34, 95% ДИ 0,16–0,71) переломов. Достоверной разницы в частоте нежелательных явлений у пациентов с клиренсом креатинина < 65 мл/мин и > 65 мл/мин как в группе терапии альфакальцидолом, так и в группе плацебо отмечено не было [11].

В Кокрановском обзоре, включающем 21 исследование, число участников которых достигало 17 124 (Aloia 1988; Avenell 2004; Bischoff 2003; Burleigh 2007; Chapuy 2002; Dukas 2004; Gallagher 2001; Gorai 1999; Harwood 2004; Law 2006; Menczel 1994; Orimo 1994; Ott 1989;

Peacock 2000; Prince 2008; RECORD 2005; Tilyard 1992; Ushiroyama 2001; Vital D; Witham 2010; Witham 2013), проводилась оценка риска гиперкальциемии. На фоне приема нативных форм витамина D ($n = 17\,124$) данный риск достигал 1,57 (ДИ 95% 0,8–3,05), альфакальцидола ($n = 672$) – 1,52 (ДИ 95% 0,85–2,72), кальцитриола ($n = 988$) – 4,41 (ДИ 95% 2,14–9,09). Таким образом, профиль безопасности терапии альфакальцидолом оказался сопоставимым с таковой нативными формами витамина D [12].

В Японском исследовании среди 13 550 амбулаторных пациентов с остеопорозом, которые в течение 6 лет и более принимали 0,5–1,0 мкг альфакальцидола ежедневно, серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано, а побочные эффекты, в т. ч. гиперкальциемия, суммарно выявлены лишь в 1,1%, гиперкальциемия – в 0,22% случаев. Повышения частоты нефролитиаза отмечено не было. Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что альфакальцидол обладает благоприятным профилем безопасности при лечении остеопороза [13].

Интересные данные относительно увеличения МПК и побочных эффектов были получены при сравнении альфакальцидола с нативным витамином D. 148 пациенток с постменопаузальным остеопорозом были разделены на 2 группы. Основная группа принимала 1 мкг альфакальцидола, контрольная – 880 МЕ нативного витамина D +1000 мг кальция ежедневно в течение 18 месяцев. К концу исследования у пациенток на терапии альфакальцидолом отмечалась суммарная прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,87%,

Рисунок 2. Риск внепозвоночных переломов в группах пациентов, принимающих активные метаболиты витамина D, в сравнении с группой контроля [10]

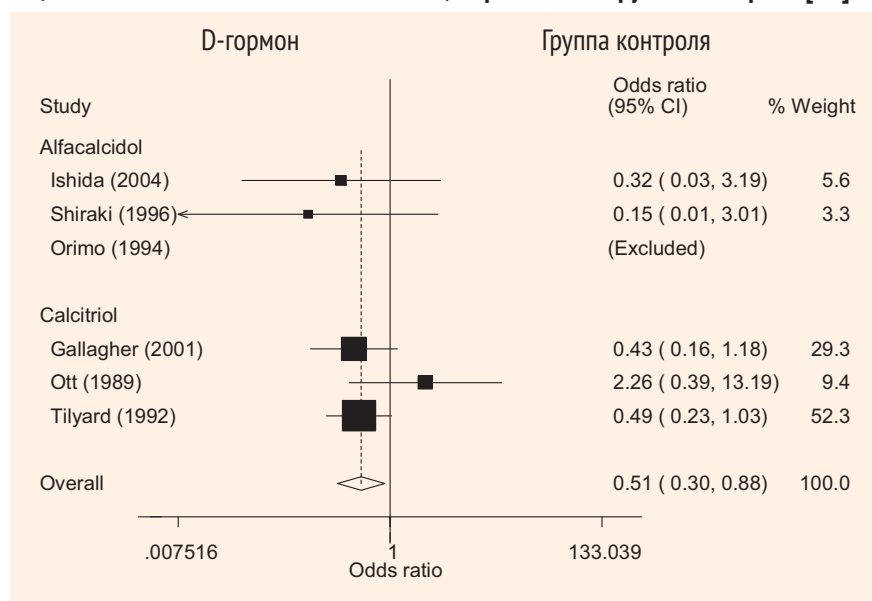
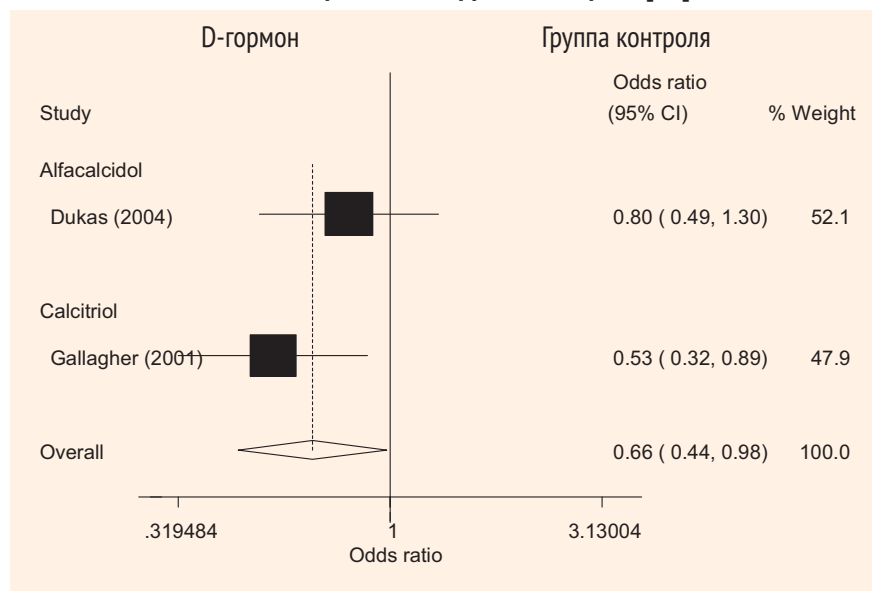


Рисунок 3. Риск падений в группах пациентов, принимающих активные метаболиты витамина D, в сравнении с группой контроля [10]



в группе контроля – на 0,7% ($p = 0,018$). По частоте возникновения побочных эффектов группы между собой достоверно не отличались. В исследовании были продемонстрированы явные преимущества альфакальцидола в сравнении с нативной формой витамина D в отношении динамики МПК [14].

При проведении ряда исследований было показано, что активные метаболиты витамина D более эффективны в плане повышения МПК и снижения риска переломов как в виде монотерапии, так и в комбинации с менопаузальной гормональной терапией, бисфосфонатами или деносуабоном по сравнению с нативными формами витамина D.

При оценке влияния комплексной антирезорбтивной терапии (альфакальцидол + алендронат) на риск переломов у постменопаузальных женщин ($n = 90$) было выявлено достоверное снижение такового для костей любой локализации [15].

В другом исследовании терапия алендронатом в сочетании с альфакальцидолом сопровождалась более значимым приростом МПК как в поясничном отделе позвоночника (L1-L4 (+9,6%)), так и в шейке бедренной кости (Neck (+3,8)) в сравнении с монотерапией бисфосфонатом (L1-L4 (+5,4) и Neck (+2,4%)) или альфакальцидолом (L1-L4 (+3,0) и Neck (+1,5%)) соответственно по локализации. Таким образом, по эффективности альфакальцидол уступал бисфосфонатам, в частности алендронату [16].

На сегодняшний день достоверно установлено, что комбинация бисфосфонатов и активных форм витамина D не только эффективна для профилактики переломов позвонков и периферических переломов, но и значительно снижает риск падений у пациентов с остеопорозом [15, 17].

Для лечения остеопороза у пациентов с хронической почечной недостаточностью имеется перспективная возможность использования комбинации альфакальцидола с деносуабоном. В настоящее время количественно исследований, касающихся оценки эффективности данной комбинации, ограничено, однако они подчеркивают ее преимущества [18]. На основании ретроспективного анализа результатов наблюдения пациенток с остеопорозом в менопаузе в течение 12 месяцев ($n = 127$) были получены интересные данные. Средний возраст участниц составил 75,6 года (58–93). Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе женщины получали антирезорбтивную терапию комбинацией деносуаба и нативного витамина D ($n = 60$), во 2-й – деносуаба и альфакальцидола ($n = 67$). Группы между собой были статистически сопоставимы. В период наблюдения исходно и каждые 6 месяцев проводился контроль МПК, биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР) и новых случаев патологических переломов. Через 12 месяцев терапии отмечалась схожая динамика МПК в обеих группах: в поясничном отделе позвоночника (6,4 vs 6,5%) и в бедре (3,3 vs 3,4%) в отличие от шейки бедренной кости (1,0 vs 4,9%) и лучевой кости (-0,8 vs 3,9%), $p < 0,001$. Характер снижения

Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз – это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².



Торговое название: Альфа D₃-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин D, кальциевый метаболит. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный), остеодистрофия при хронической почечной недостаточности, гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз, рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания, гипопаратиреоз, витамин D-резистентный рахит и остеомаляция, псевдодефицитный (гиперкальциемический) рахит и остеомаляция, синдром Фанкони (недостаточный почечный вывод сывороточного кальция, гиперкальциемия, почечный рахит и дефицит паратгормона), почечный аутоцит. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия; гиперфосфатемия (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипернатриемия; гипервитаминоз D; детский возраст до 3 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Таблетки. Рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапию можно проводить от 3–5 месяцев до 3 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области затылка, запор, диарея, незначительное повышение активности печеночных ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, повышение артериального давления (АД), мышечная слабость, умеренная боль в мышцах, костях, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение липидов крови, повышение функции почек, возможно развитие гиперфосфатемии. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/03 и П N012070/10.

Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.
*Под омоложением костей и мышц понимается процесс: увеличения минерализации и повышение упругости тканей, увеличение упругости мышечной массы, улучшение функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E, Ringel D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012;32:207–215).

1. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Eligen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. J Calcif Tissue Int. 2005; Vol. 78, pp.276–286.
2. Под исследованиями остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richy, J. et al., The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures, J. Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(3): 273–284.

Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) выпускается в следующих формах выпуска: 0,25 мкг N90 и N60, 0,5 мкг N90 и N60, 1 мкг N30. Рег. Номер: П N012070/10, П N012070/03.

Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Вавилова д.35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

ALPD-RU-0004-DOK-PHARM-DISTR-INT-16052018

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми.

ТЕВА

БМКР в обеих группах был сходным. Однако уровень ПТГ в сыворотке крови был значительно ниже во 2-й группе (47,6 vs 30,4 пг/мл, $p < 0,001$). Статистически достоверной разницы в частоте переломов отмечено не было (8,3 vs 4,5%). Авторы исследования отмечают, что именно комбинация деносумаба с альфакальцидолом имеет больше преимуществ, чем таковая с нативным витамином D [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог вышеизложенного, необходимо еще раз отметить, что опыт применения альфакальцидола у пациентов с различными типами остеопороза основан на результатах клинических испытаний, целью которых явилось определение влияния последнего на МПК и риск переломов. Эффекты альфакальцидола на мышечную и нервную системы способствуют снижению частоты падений и имеют некоторые преимущества по сравнению с кальцитриолом в отношении частоты нежелательных явлений и продолжительности действия в связи с тем, что для перехода в D-гормон существует потребность только в одном гидроксировании в печени. При этом альфакальцидол имеет сопоставимый профиль безопасности с нативным витамином D. Препарат Альфа Д3-Тева® может быть применен как в виде монотерапии, так и в сочетании с бисфосфонатами, деносумабом и менопаузальной гормональной терапией.

В 2016 г. опубликованы рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу. В настоящее время альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) официально зарегистрирован в России для лечения остеопороза различного генеза (в т.ч. постменопаузального, сенильного, стероидного). Начинать лечение рекомендуется с минимальной дозы – 0,5 мкг/сут, контролируя 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в плазме крови. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. При достижении минимальной эффективной дозы рекомендуется продолжать контролировать содержание кальция в плазме крови каждые 3–5 нед. [20]. Помимо этого, активные метаболиты витамина D обладают аддитивным действием в схемах лечения антирезорбтивными препаратами и могут быть назначены в период так называемых «лекарственных каникул» [8]. Согласно европейским клиническим рекомендациям альфакальцидол можно назначать в схемах монотерапии глюкокортикоидного остеопороза [21]. Следует иметь в виду, что активные метаболиты витамина D не должны использоваться с целью коррекции недостаточности или дефицита витамина D, т.к. их все метаболические превращения не касаются 25(OH)D и не способствуют повышению его концентрации.



ЛИТЕРАТУРА

- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». М., 2009.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопения*, 2011, 2: 3–6.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., 1997. С. 429.
- Михайлов Е.Е., Меньшикова М.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России. Материалы Российского конгресса по остеопорозу. М., 2003. С. 44.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопения*, 1998, 2: 2–6.
- European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation. 2012.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *Clin. Endocr. Metab.*, 2002, 87: 1586–1592.
- Лесняк О.М. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу: профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 12.
- Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 10: 18–24.
- O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley D, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26: 531–542.
- Ducas L. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteop Int.*, 2005, 16(2): 198–203.
- Avenel A. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2005, 20(3): CD000227.
- Orimo H. Clinical application of 1α(OH)D3 in Japan. *Actual Rheumatol.*, 1994, 89: 27.
- Nuti R., Bianchi G, Brandi ML. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Reum Int.*, 2006, 26(5): 445–453.
- Ringe JD. Superiority of combined treatment of Alendronate and alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheum Int.*, 2007, 27: 425–434.
- Ones K, Schacht E, Dukas L, Caglar N. Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on BMD and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years, randomized, multiarm, controlled trial. *The Int Jor of Epid.*, 2007, 4(1).
- Orimo H. Effect of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patient with a high risk of fracture: the Japanese osteoporosis intervention trial (JOINT)-2. *Cur med res and opin*, 2011, 27(6): 1273–284.
- Jose FF, Pi'a G, Sesma P. Comment on: Vitamin D analogs in denosumab-treated patients with kidney failure. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2014, 14(1): 137–138.
- Ebina K, Kashii M, Hirao M, Hashimoto J, Noguchi T, Koizumi K. Comparison of the effects of denosumab between a native vitamin D combination and an active vitamin D combination in patients with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2016. PubMed: 27830384 DOI: 10.1007/s00774-016-0792-5.
- Инструкция по применению препарата Альфа Д3 Тева®.
- Lekamwasam S, Adachi J, Agnusdei J. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteopor. Int.*, 2012, 23(9): 2257–2276.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35.
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-совет.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			-
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)		

0

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



Л.П. ГУЛИЕВА¹, С.В. ЮРЕНЕВА², д.м.н.¹ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ:

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Предменструальный синдром (ПМС) – это сложный, циклический, полиэтиологичный, многофакторный комплекс соматических и психических нарушений, которые возникают у некоторых женщин репродуктивного возраста во второй, лютеиновой фазе менструального цикла и, в свою очередь, негативно сказываются на привычном для женщины образе жизни. Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) – это тяжелая форма ПМС, при которой превалирует психоневрологическая симптоматика.

Для постановки диагноза ПМДР Американской психиатрической ассоциацией были разработаны специальные критерии DSM-5, согласно которым наличие пяти и более симптомов у женщины в течение недели, предшествующих менструации, и их исчезновение через несколько дней после начала менструации подтверждают данный диагноз. Эти симптомы должны присутствовать по крайней мере в двух циклах.

Лечение женщины с ПМС/ПМДР прежде всего должно начинаться с нормализации образа жизни, включения регулярных умеренных физических нагрузок в повседневную деятельность. Эффективность назначения витаминов B6, E и кальция в проведенных исследованиях не была доказана.

В качестве медикаментозной терапии препаратами первой линии являются СИОЗС или комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон, а затем агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, комбинированные оральные контрацептивы.

L.P. GULIYEVA¹, S.V. YURENEVA², MD¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov² Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov.

PREMENSTRUAL SYNDROME: CLINICAL PATTERN, DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC APPROACHES

Premenstrual syndrome (PMS) is a complex, cyclical, polyethiological, multifactorial combination of physical and mental disorders that occur in some women of reproductive age in the second - luteal - phase of the menstrual cycle and negatively affect the woman's usual lifestyle.

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a severe form of PMS in which psychoneurological symptoms prevail.

For the diagnosis of PMDD, the specific DSM-5 criteria were developed by the American Psychiatric Association according to which the diagnosis is confirmed by the presence of five or more symptoms in women during the week prior to menstruation and their disappearance a few days after the onset of menstruation. These symptoms are observed for at least two cycles.

Treatment of women with PMS/PMDD, first of all, should start with the lifestyle adjustment, inclusion of regular moderate physical activity into daily activities. The effectiveness of vitamins B6, E and calcium has not been confirmed in studies.

First-line drug therapy includes SSRIs or combined oral contraceptives containing drospirenone are prescribed first, then agonists of gonadotropin-releasing hormone.

Keywords: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, combined oral contraceptives.

Предменструальный синдром (ПМС) является распространенной причиной физических, психологических и социальных проблем у женщин репродуктивного возраста. Согласно эпидемиологическим исследованиям, ПМС страдают около 75% женщин с регулярным менструальным циклом (МЦ). В данной статье приведен обзор последних исследований, касающихся диагностики и лечения ПМС.

ПМС – это симптомокомплекс, возникающий у некоторых женщин репродуктивного возраста, характеризующийся соматическими, психоэмоциональными, когнитивными и поведенческими (аффективными) расстройствами, которые возникают во второй (лютеиновой) фазе МЦ

и негативно сказываются на качестве жизни, социальной и практической деятельности женщины.

Более тяжелый вариант течения ПМС – предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР). Согласно определению Американской психиатрической ассоциации (АПА), ПМДР – это тяжелая форма ПМС, при которой на первый план выходит нервно-психическая симптоматика (раздражительность, гнев, внутренняя напряженность).

В настоящее время ведутся дискуссии в отношении этиологических причин ПМС/ПМДР. Существует множество теорий, пытающихся объяснить происхождение данных патологических состояний.

Основной особенностью ПМС, отличающей его от других соматических, эндокринных или психосоматических заболеваний, является то, что женщины с ПМС испытывают разнообразные, циклически возникающие, соматические, эмоциональные, поведенческие и когнитивные симптомы, которые начинаются в лютеиновой фазе (второй половине МЦ) и полностью исчезают вскоре после наступления менструации (фолликулярная фаза) или в первые ее дни.

Проспективный анализ симптомов у обследуемых женщин с ПМДР позволил предположить, что аффективные и соматические симптомы (табл. 1), как правило, наиболее тяжело протекают и сопровождаются функциональными нарушениями за четыре дня до начала и в первые два-три дня после начала менструаций [1].

Таблица 1. Проявления ПМС

Аффективные проявления ПМС	Соматические проявления ПМС
Перепады настроения	Вздутие живота
Раздражительность, напряженность	Нагрубание и болезненность молочных желез
Печальное или подавленное настроение Депрессия	Головные боли, головокружение
Повышенный аппетит/тяга к пище	Приливы
Снижение интереса к какой-либо деятельности	Чувство крайней усталости

В литературе описано более 150 соматических, поведенческих, эмоциональных и когнитивных симптомов, возникающих у женщин при ПМС. Однако имеется ряд симптомов, наблюдаемых чаще всего [2–5].

Наличие приливов у женщин, не находящихся в послеродовом, пери- или постменопаузальном периоде, позволяет заподозрить ПМС или ПМДР. Приливы также происходят циклически в лютеиновую фазу и физиологически похожи на климактерические приливы [6].

Симптомы ПМС могут начаться в любое время после наступления менархе и, как правило, продолжаются в течение всего репродуктивного периода (при отсутствии лечения) [7]. Полностью прекращаются проявления ПМС после наступления менопаузы, а транзиторно во время беременности или каких-либо сбоях в овуляторных циклах [8].

Некоторые женщины, испытывающие наиболее тяжелые симптомы в позднем репродуктивном возрасте, и женщины с предменструальными расстройствами, по-видимому, имеют повышенный риск развития аффективных расстройств в период менопаузального перехода [9].

При диагностике ПМС или ПМДР каких-либо специфических изменений при физикальном осмотре или в лабораторных анализах не обнаруживается.

Диагностику следует начинать с тщательного изучения МЦ, т. е. для постановки диагноза должна быть подтверждена связь между возникающими симптомами и фазой цикла.

Необходимо опросить пациентку на предмет приема гормональных препаратов. Выяснить у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), имелись ли у них до начала терапии КОК симптомы ПМС или они возникли после.

Требуется исключить эндокринные заболевания, которые могут вызывать подобные симптомы, например гипер- или гипотиреоз, избыток кортизола.

Если у женщины наблюдаются симптомы, схожие с ПМС/ПМДР, при условии исключения патологии других органов и систем, пациентке предлагают записывать все ее симптомы в течение 2 месяцев в специальный дневник для подтверждения диагноза.

Наиболее часто проводится анкетирование с помощью ежедневной записи тяжести симптомов (Daily Record of Severity of Problems). Эта анкета состоит из 17 часто встречающихся симптомов ПМС, 11 из которых являются диагностическими критериями, прописанными в 5-м издании руководства по диагностике и статистическому учету психических расстройств АПА (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)).

Международным обществом по предменструальным расстройствам (ISPMO) были определены ключевые критерии клинически значимого ПМС, которые включают по меньшей мере один симптом – психологический или поведенческий. Эти симптомы должны ухудшать состояние женщины и исчезать сразу после начала менструации или в течение первых нескольких дней [10].

Диагноз ПМДР ставится на основании критериев, прописанных в руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств, утвержденных АПА ('DSM-5 criteria' below. Монреальские критерии) [11].

Минимум 5 симптомов (среди которых хотя бы один должен быть дисфорический) должны присутствовать в течение недели, предшествующей менструации, и разрешаться через несколько дней после начала менструации (табл. 2). Симптомы должны присутствовать в большинстве МЦ в течение последнего года (ретроспективное подтверждение) и по крайней мере в 2 циклах как проспективное подтверждение. Они должны оказывать влияние на рабочую, социальную деятельность и на взаимоотношения с окружающими. Также необходимо исключить обострение других аффективных, панических или личностных расстройств, хотя ПМДР может накладываться на эти заболевания.

Некоторые женщины, испытывающие наиболее тяжелые симптомы в позднем репродуктивном возрасте, и женщины с предменструальными расстройствами, по-видимому, имеют повышенный риск развития аффективных расстройств в период менопаузального перехода

Учитывая полиэтиологичность и многофакторность ПМС, тактика лечения зависит от наличия и преобладания тех или иных клинических проявлений ПМС.

Таблица 2. Критерии, на основании которых ставится диагноз ПМДР

По DSM – 5 критериев

Обязательное наличие одного или более из следующих симптомов:

- Перепады настроения, внезапная грусть
- Гнев, раздражительность
- Чувство безысходности, угнетенное настроение, самокритичность
- Напряженность, тревожность

Один или более из следующих симптомов должны присутствовать, чтобы достичь в общей сложности 5 симптомов:

- Сложность концентрации внимания
- Существенное изменение аппетита
- Снижение интереса к повседневной активности
- Быстрая утомляемость, снижение энергии
- Подавленность и потеря контроля над происходящим
- Болезненность молочных желез, вздутие живота, увеличение веса или боли в суставах/мышцах
- Сонливость или бессонница

Тактика ведения женщин с легкой формой ПМС, при которой не происходит нарушения нормального функционирования, в первую очередь должна быть направлена на нормализацию образа жизни, снижение уровня стресса, соблюдение режима труда и полноценного отдыха. Рекомендуются регулярные умеренные физические нагрузки, которые снимают стресс и, вероятно, увеличивают выработку эндорфинов.

Имеются предположительные данные, что гимнастика и упражнения, направленные на релаксацию, могут облегчить течение ПМС, хотя не было проведено клинических контролируемых исследований, подтверждающих их лечебное действие [12–14]. Также остается неясным, является ли воздействие этих методов большим, чем эффект плацебо. Эффективность назначения витаминов, таких как B6, E, кальция, также не была доказана [15–21].

Известно, что различные симптомы предменструальных расстройств вызваны разными причинами, но пусковым механизмом развития ПМС является овуляция, поэтому одно из направлений лечебных воздействий предусматривает ее подавление

При умеренной или тяжелой форме ПМС препаратами первой линии являются **селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)**. Результаты множества клинических испытаний подтвердили этот факт [22–25].

Обзор 31 рандомизированного плацебо-контролируемого испытания показал высокую эффективность терапии СИОЗС по сравнению с приемом плацебо-препаратов. Назначение СИОЗС представляется особенно эффективным при симптомах раздражительности, а также других психологических, соматических и функциональных расстройств у женщин с ПМС [26].

Американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение флуоксетина, сертралина и пароксетина с контролируемым высвобождением женщинам для лечения ПМДР.

Согласно рекомендациям, терапию следует начинать с назначения флуоксетина и сертралина в следующих дозах:

- Флуоксетин 20 мг ежедневно 3 месяца.
- Сертралин 50–150 мг/сут [27, 28] 3 месяца.
- Пароксетин 20–30 мг [29] или пароксетин с контролируемым высвобождением 25 мг ежедневно [30] 3 месяца.
- Циталопрам 20–30 мг ежедневно [30, 31].

Тактика ведения женщин с легкой формой ПМС, при которой не происходит нарушения нормального функционирования, в первую очередь должна быть направлена на нормализацию образа жизни, снижение уровня стресса, соблюдение режима труда и полноценного отдыха

Примерно 60–70% женщин реагируют на данное лечение, и симптомы ПМС купируются, но у 30–40% женщин эффекта от терапии не наступает. Для некоторых женщин, которые не реагируют на один препарат из СИОЗС, может быть эффективен другой препарат из той же группы, поэтому при неэффективности лечения стоит попытаться менять препараты СИОЗС. Кроме того, женщинам, у которых не наблюдается эффект от терапии СИОЗС при их приеме только в лютеиновую фазу, может помочь ежедневный прием препаратов, и наоборот.

Примерно у 15% пациенток развиваются побочные эффекты СИОЗС, которые становятся наиболее частой причиной прекращения терапии. Последствиями приема препаратов могут быть тошнота, головная боль, снижение либидо, трудность достижения оргазма или аноргазмия. Женщины должны быть проинформированы о возможном возникновении данных симптомов. Для предотвращения побочных эффектов оправданным считается снижение начальной дозы препарата или переход на другой препарат из той же группы.

СИОЗС могут назначаться в качестве непрерывной терапии в течение всего МЦ либо только в период лютеиновой фазы. Хотя циклический прием СИОЗС только во вторую фазу МЦ является более удобным для женщины [32] и менее дорогостоящим, проведенный метаанализ 29 клинических испытаний свидетельствует о том, что такая терапия является менее эффективной, чем непрерывное лечение препаратами [33].

Если пациентке необходима контрацепция или она страдает тяжелой формой ПМДР, не осложненной другими заболеваниями, и не отвечает на лечение СИОЗС, ей рекомендуется терапия КОК.

Известно, что различные симптомы предменструальных расстройств вызваны разными причинами, но пусковым механизмом развития ПМС является овуляция, поэтому одно из направлений лечебных воздействий пред-



Плюс

451 мкг Метафолина^{®1}

каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин^{®1}):

- режим приема 24+4²
- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О ДЕТЯХ В БУДУЩЕМ^{*,2}

Джес® Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат (Метафолин[®]) (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат (Метафолин[®]) (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению:** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания:** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время

или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к

противопоказаниям; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутраченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 14.11.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

^{*}Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки³. **1.** Левомефолат кальция (Метафолин[®]) зарегистрирован и поставляется компанией Merck KGaA, Швейцария. Метафолин[®] – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 14.11.2016 г. **3.** Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.



усматривает ее подавление. С целью подавления овуляции используется ряд препаратов: КОК, даназол, агонисты гонадолиберина.

Наиболее эффективным подходом к применению гормональных оральных контрацептивов при ПМС является использование препаратов, содержащих в качестве гестагенного компонента дроспиренон.

Метафолин является стабильной формой природного фолата и в организме сразу расщепляется на биологически активное вещество и кальций в отличие от фолиевой кислоты, которой для этого требуется ряд ступенчатых преобразований с участием нескольких ферментов

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [34, 35] и метаанализ [36] обнаружили достоверную эффективность КОК, содержащих прогестин дроспиренон с безгормональным интервалом в 4 дня вместо 7, в отношении уменьшения симптомов у женщин с ПМДР по сравнению с женщинами, принимающими плацебо. Во многих странах, включая США, лекарственный препарат из группы КОК Джес, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в одной таблетке, зарегистрирован к применению для лечения тяжелой формы ПМС.

Повышение веса, связанное с приемом КОК (в результате задержки жидкости), является частой причиной отказа от этих препаратов. В отличие от большинства синтетических прогестагенов дроспиренон обладает антиминералокортикоидными эффектами, свойственными натуральному прогестерону, и поэтому противодействует минералокортикоидному влиянию этинилэстрадиола в составе КОК. Отсутствие прибавки веса на фоне дроспиренон-содержащих КОК имеет дополнительную привлекательность в глазах женщин.

Поскольку некоторые микронутриенты, особенно фолаты, играют важную роль в функционировании центральной нервной системы, нельзя не упомянуть о КОК с «добавками» фолатов в контексте рассматриваемой проблемы. Исследования, проводившиеся на протяжении последних трех десятилетий, показали, что лица с дефицитом фолатов или с пограничными показателями их содержания в сыворотке и в эритроцитах (депо этих веществ в организме) более склонны к психологическим нарушениям, особенно к депрессии [37, 38]. В крупном популяционном исследовании в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) в США повышение симптомов депрессии обратно пропорционально коррелировало с фолатным статусом, особенно у женщин [39].

К сожалению, у значительной части женщин репродуктивного возраста уровень фолатов в эритроцитах ниже рекомендуемого [40]. Основные источники фолатов в пище – свежие фрукты и овощи, однако организм способен усваивать только 50% фолатов, содержащихся в

натуральных продуктах, а при тепловой обработке теряется до 90% этих важных веществ. КОК являются идеальным носителем фолатов для достижения адекватного фолатного статуса, в связи с чем был разработан препарат Джес Плюс, в котором, помимо этинилэстрадиола и дроспиренона в вышеуказанных дозах, содержится метафолин (левомефолат кальция). Метафолин является стабильной формой природного фолата и в организме сразу расщепляется на биологически активное вещество и кальций в отличие от фолиевой кислоты, которой для этого требуется ряд ступенчатых преобразований с участием нескольких ферментов.

Используя КОК с фолатом, женщина получает рекомендуемую ежедневную дозу этих важных веществ и поддерживает их необходимое содержание в организме, что дополнительно поможет снизить эмоциональные «взлеты и падения», характерные для пациенток с ПМС.

Кроме того, в России зарегистрирован в качестве лечения тяжелой формы ПМС препарат Джес во флекскартридже + прибор «Клик» (Clyk) для дозирования таблеток с гибким пролонгированным режимом приема. Продолжительность приема таблеток составляет от 24 до 120 дней с 4-дневным перерывом. В результате многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы, которое проводилось в течение 2 лет, выявлены безопасность, надежная контрацепция, а также хорошая переносимость гибкого пролонгированного режима приема КОК [41].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона эффективны для облегчения симптомов ПМС тяжелой формы.

Терапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормона следует назначать только после доказанной неэффективности лечения СИОЗС и КОК вследствие выраженных побочных эффектов (приливы, снижение минеральной плотности костной ткани).

Длительно действующий гонадотропин-рилизинг гормон подавляет выработку яичниками стероидов, что приводит к «лекарственной менопаузе» и тем самым облегчает течение ПМС.

Терапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормона следует назначать только после доказанной неэффективности лечения СИОЗС и КОК вследствие выраженных побочных эффектов (приливы, снижение минеральной плотности костной ткани)

В качестве дополнительной терапии рекомендуется назначение низких доз перорального эстрадиола (1 мг) и микродозированного прогестерона (100 мг) ежедневно.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что добавление эстрогена и прогестина не приводит к снижению эффективности лейпролида при лечении ПМДР [42–44]. Однако важно, чтобы прием эстрогена и прогестина был непрерывным, а не циклическим.



ЛИТЕРАТУРА

- Hartlage SA, Freels S, Gotman N, Yonkers K. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69: 300.
- Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E, et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23: 123.
- Freeman EW, Halberstadt SM, Rickels K, et al. Core symptoms that discriminate premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20: 29.
- Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie JA. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord*, 2005, 85: 275.
- Mortola JF, Gorton L, Beck L, Yen SS. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 302.
- Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot flushes associated with the premenstrual syndrome. *Fertil Steril*, 1987, 47: 341.
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2009, 9: 157.
- Di Giulio G, Reissing ED. Premenstrual dysphoric disorder: prevalence, diagnostic considerations, and controversies. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2006, 27: 201.
- Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*, 2004, 103: 960.
- O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPM-D Mon-treal consensus. *Arch Womens Ment Health*, 2011, 14: 13-21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, 2013.
- Goodale IL, Domar AD, Benson H. Alleviation of premenstrual syndrome symptoms with the relaxation response. *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 649.
- Steege JF, Blumenthal JA. The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *J Psychosom Res*, 1993, 37: 127.
- Aganoff JA, Boyle GJ. Aerobic exercise, mood states and menstrual cycle symptoms. *J Psychosom Res*, 1994, 38: 183.
- Stewart A. Vitamin B6 in the treatment of the premenstrual syndrome—review. *Br J Obstet Gynecol*, 1991, 98: 329.
- Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 444.
- Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol*, 1991, 78: 177.
- Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, et al. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health*, 1998, 7: 1157.
- London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 1987, 32: 400.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 1999, 318: 1375.
- Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A et al. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1246.
- Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharm Bull*, 1991, 26: 331.
- Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52: 290.
- Wood SH, Mortola JF, Chan YF, et al. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*, 1992, 80: 339.
- Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 332: 1529.
- Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6: CD001596.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA*, 1997, 278: 983.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheim SI, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 932.
- Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 1995, 12: 167.
- Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD001596.
- Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18: 390.
- Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs* 2004; 18:453.
- Shah NR, Jones JB, Aperi J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2008, 111: 1175.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*, 2005, 106: 492.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*, 2005, 72: 414.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD006586.
- Lazarou Ch, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2010;16:161–166
- According to the data provided by most studies so far, it seems that, 15–38% of adults who have been diagnosed with severe depression, have also. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev* 2008;13(3):216–26
- Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults. *Psychosom Med*. 2010 Nov;72(9):862-73
- Shuaibi AM, House JD, Sevenhysen G P. Folate Status of Young Canadian Women after Folic Acid Fortification of Grain Products. *J Am Diet Assoc* 2008;108(12): 2090–4
- Klipping C, Duijkers I, Fortier MP et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicenter, randomized, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2012, 38: 73-83.
- Mortola JF, Gorton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72: 252A.
- Mezrow G, Shoupe D, Spicer D, et al. Depot leuprolide acetate with estrogen and progestin add-back for long-term treatment of premenstrual syndrome. *Fertil Steril*, 1994, 62: 932.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. The effectiveness of GnRH with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, 2004, 111: 585.

МИНЗДРАВ ПОДГОТОВИЛ ЗАКОНОДАТЕЛЬНУЮ БАЗУ ДЛЯ ВЕДЕНИЯ РЕЕСТРА ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Министерство здравоохранения разработало поправки в законодательство, позволяющие ведомству вести регистр пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи и наркотических обезболивающих. Об этом рассказал замминистра здравоохранения Татьяна Яковлева. Ранее состоялось заседание Совета при правительстве по попечительству в социальной сфере, в повестке которого был план мероприятий на 2017 г. по повышению информированности медработников в вопросах назначения наркотических анальгетиков. Минздраву России было поручено разработать федеральный регистр паллиативных пациентов, а также создать модуль для системы электронных медицинских карт, включающий информацию о паллиативных пациентах, нуждающихся в наркотических обезболивающих. «Сегодня мы такой законопроект уже сделали, поправку в законопроект «Об охране здоровья» вносим, чтобы Минздрав России имел возможность вести реестры, в том числе обезболивающих средств», – сказала Яковлева.

А.Л. УНАНЯН, д.м.н., профессор, И.С. СИДОРОВА, академик РАН, д.м.н., профессор, Ю.И. ЧУШКОВ, к.м.н., А.Д. НИКОНЕЦ, Д.В. БАБУРИН
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ТЕРАПИИ ДИСМЕННОРЕИ

Статья посвящена актуальной для женщин репродуктивного возраста теме – дисменорее. Оказывая влияние не только на состояние здоровья женщин, но и на различные стороны их жизнедеятельности, дисменорея является и медицинской, и социальной проблемой. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при данном состоянии – эффективное средство патогенетической терапии, значительно повышающее качество жизни женщин.

Ключевые слова: дисменорея, первичная дисменорея, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам, амелотекс.

A.L. UNANYAN, MD, Prof., I.S. SIDOROVA, academician of RAS, MD, Prof., Y.I. CHUSHKOV, PhD in medicine, A.D. NIKONETS, D.V. BABURIN

Sechenov First Moscow State Medical University

MODERN VIEWS ON THE ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PATTERN AND TREATMENT OF DYSMENORRHEA

The article is devoted to the subject of topical interest to women of reproductive age. Affecting not only the health of women, but also various aspects of their life, dysmenorrhea is a medical and social problem. The use of nonsteroidal anti-inflammatory agents in this condition is an effective means of pathogenetic therapy that significantly improves the quality of life of women.

Keywords: dysmenorrhea, primary dysmenorrhea, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, amelotex.

Дисменорея – наиболее распространенное гинекологическое заболевание женщин репродуктивного возраста. Различают первичную и вторичную дисменорею: первичная характеризуется болезненными спазмами маточного происхождения непосредственно перед и/или во время менструации при отсутствии какой-либо выраженной макроскопической тазовой патологии, вторичная возникает вследствие ряда патологических состояний, из которых наиболее частыми являются эндометриоз, аденомиоз, миома матки и воспалительные заболевания органов малого таза [1–5]. Данная патология оказывает негативное влияние на различные стороны жизни женщин: семейные и личные отношения, профессиональную деятельность, социальную адаптацию и др. [6–7]. Она является одной из частых причин временной утраты трудоспособности, что обуславливает экономические потери. Таким образом, дисменорея – не только медицинская, но и социальная проблема [8].

По данным литературы, частота встречаемости первичной дисменореи варьирует в диапазоне от 45 до 95%, при этом тяжелая ее форма встречается у 10–25% женщин репродуктивного возраста. Показатели ее распространенности часто занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство не обращаются за медицинской помощью [9]. Вариабельность показателей распространенности дисменореи связана также с отсутствием стандартизированных критериев диагностики и использованием различных ее определений (от случайных менструальных спазмов до боли, нарушающей повседневную деятельность и/или требующей медикаментозного подавления) [9].

Следует отметить, что количество исследований, посвященных данной проблеме, невелико. Berkley KJ отмечает,

что поиск в PubMed и ScienceDirect (04.04.2011) с использованием ключевых слов «дисменорея» или «боль» (отдельные запросы) показал, что только 0,1% статей о «боли» составляют статьи, посвященные дисменорее [10].

Важными факторами риска развития первичной дисменореи являются: ранний возраст менархе, большая продолжительность менструального цикла, предшествующая семейная история дисменореи и курение, по крайней мере, одной сигареты в день [11]. Кроме того, проспективное исследование с участием 9 688 женщин, длившееся 13 лет, позволило прийти к выводу, что и ожирение, и дефицит массы тела являются факторами риска развития данного заболевания [12].

Женщины с дисменореей характеризуются большей чувствительностью к экспериментальной мышечной боли и большей ее продолжительностью (оценка боли по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с женщинами без данного заболевания [13], отмечаются более низкие пороги болевой чувствительности к стимуляции экспериментальной боли в области живота и/или поясницы (в пределах отраженной менструальной боли) и в области конечностей (за пределами отраженной менструальной боли) [13–14]. Женщины с более выраженной менструальной болью, как правило, испытывают и ортодонтическую боль большей интенсивности и продолжительности [15].

На протяжении всего менструального цикла женщины с дисменореей имеют повышенную чувствительность к болезненным стимулам, однако окончательно не установлено, чем является повышенная чувствительность – причиной или следствием повторяющейся менструальной боли [13].

8-летнее проспективное наблюдательное исследование с участием 3 694 женщин с первичной дисменореей позволило установить, что после первых самопроизволь-

ных родов происходит значительное уменьшение степени выраженности менструальной боли, что, по мнению авторов, обусловлено более низкой продукцией простагландинов в эндометрии и возможным подавлением адренергической иннервации матки [16].

Использование оральных контрацептивов (OR = 0,65, 99% ДИ: 0,60, 0,71) и более высокий паритет (OR = 0,64, 99% ДИ: 0,57, 0,72) были связаны со снижением риска развития дисменореи [9].

Существует множество факторов, играющих роль в патогенезе данного заболевания. Главными из них являются сверхсинтез простагландинов, чрезмерная сократимость матки и нарушение ее кровоснабжения [3].

Простагландины характеризуются наличием биологических воздействий на большое число физиологических и патологических процессов, включая боль, воспаление, температуру тела и регуляцию сна [17]. Степень тяжести менструальной боли и ассоциированные симптомы дисменореи прямо пропорциональны количеству продуцируемых простагландинов [18]. К тому же введение экзогенных простагландинов приводит к маточному сокращению и зачастую создает те же системные симптомы, которые нередко сопровождают дисменорею, включая тошноту, рвоту и диарею [19].

Усиленное выделение простагландинов от разрушающихся клеток во время эндометриальной десквамации, как полагают, вызывает миометриальное гиперсокращение, приводящее к ишемии и гипоксии миометрия, и в конечном счете к боли. Повышенная продукция не только простагландинов, но и лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов является характерной особенностью женщин с первичной дисменореей [20].

В норме во время лютеиновой фазы имеет место более высокий по сравнению с фолликулярной фазой уровень простагландинов, а у пациенток с дисменореей по сравнению с женщинами без данной патологии зарегистрированы значительно более высокие уровни PGF_{2a} и PGE₂ во время менструации. Наибольшие значения концентрации простагландинов у этих женщин отмечают в течение первых 48 ч менструации [19].

Следует отметить, что PGE₂ может привести как к миометриальному сокращению, так и к расслаблению, в то время как PGF_{2a} всегда вызывает сильное сокращение миометрия и сужение его кровеносных сосудов. Также существуют доказательства того, что PGF_{2a} снижает порог болевого восприятия, способствуя сенсibilизации нервных окончаний к боли [21].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление (более 120 мм рт. ст.), а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных [18]. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрия во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, с болью [22].

Экспериментально вызванная жгутом ишемическая боль подтверждает роль С-волокон (немиелинизированных С-нервных волокон) в передаче боли, тогда как проводи-

мость А-волокон, как считают Loram LC, Mitchell D, Skosana M, разрушается во время ишемического состояния [23].

Другие исследования продемонстрировали существенные различия между головным мозгом в целом здоровых женщин, которые испытывали умеренно-сильную менструальную боль, и мозгом женщин без дисменореи, включая различия в центральной активности, вызванной болевым стимулом кожи [14], метаболизмом мозга [24] и церебральной структурой [25]. В частности, у женщин с первичной дисменореей по сравнению с контрольной группой женщин более низкий объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в передачу боли, и более высокий уровень сенсорной обработки, а также больший объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в модуляцию боли и эндокринную функциональную регуляцию [25]. У них также отмечен высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (IL1B, TNF, IL - 6, и IL8) и низкий уровень экспрессии TGF-β (Bmp4, BMP6, GDF5, GDF11, Lefty2, NODAL и MSTN), в норме характеризующегося противовоспалительной активностью [26].

Симптомы первичной дисменореи обычно проявляются в подростковом возрасте, как правило, спустя 6–24 месяца после менархе. Боль имеет четкий и предсказуемый временной паттерн, возникая перед или в начале менструации (наиболее выражена в первый или второй день), длится, как правило, в течение 8–72 ч, зачастую имеет место иррадиация боли в область спины и бедер. Болезненные менструальные спазмы могут быть весьма схожими с болью при почечной колике [7]. Нередко отмечаются такие системные симптомы, как тошнота, рвота, диарея, повышенная утомляемость и бессонница, головная боль и головокружение. Депрессия и тревога также тесно связаны с менструальной болью [2–5].

Показатели распространенности дисменореи часто занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство не обращаются за медицинской помощью

Хроническая боль является одной из основных причин снижения качества жизни [27]. Дисменорея снижает качество сна, а накапливающаяся усталость, испытываемая женщинами, способна усилить негативное влияние боли на жизнедеятельность в дневное время, на настроение [28]. Интенсивная циклическая боль обуславливает ограничение физической активности [29], она отрицательно влияет на эмоциональную составляющую, усугубляет психологический стресс, а он, в свою очередь, может усугубить боль [30]. Повторные болезненные менструации могут привести к развитию центральной сенситизации боли, которая характеризуется ненормальным увеличением боли при нормальных периферийных входах, нарушением механизмов восприятия внутри ЦНС [31].

Первичная дисменорея – диагноз исключения, а исключать приходится целый ряд как гинекологических,

так и экстрагенитальных заболеваний, что делает эту проблему междисциплинарной, затрагивающей интересы невропатологов, хирургов, урологов, психиатров и многих других специалистов [32].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление, а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрия во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, с болью

Существующая большая вариативность эффективности различных фармакологических и нефармакологических стратегий дает основание полагать, что действенность методов терапии сугубо индивидуальна: один способ может обеспечивать относительное облегчение боли одной больной, но не может гарантировать того же другой.

Было доказано, что бег и различные физические упражнения на растягивание и расслабление мышц являются эффективным способом подавления выраженности дисменореи при условии, если они выполняются регулярно [33]. Недостаточно доказательств в отношении эффективности акупунктуры, йоги и массажа в улучшении результатов лечения [2]. С другой стороны, эффективность иглоукалывания при лечении больных с первичной дисменореей может зависеть от точного определения конкретных акупунктурных точек в соответствии с традиционными принципами иглоукалывания [34].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о положительном эффекте гипноза на качество жизни женщин с данной патологией [35].

Внутриматочные гормональные устройства способны уменьшать интенсивность маточного кровотечения и частично подавлять боль, но их использование у нерожавших женщин является относительно низким [38]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют овуляцию и, снижая толщину эндометрия, уменьшают объем менструальной десквамации, синтез простагландинов и, как следствие, степень выраженности боли [39–41]. Однако необходимо отметить, что у молодых женщин нередко возникает боязнь прибавки в весе на фоне приема КОК, и это одна из наиболее частых причин отказа от их применения [42].

Наиболее распространенным фармакологическим средством для лечения дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), которые классифицируются как ингибиторы простагландинсинтазы [43].

Первичная дисменорея интерпретируется как асептическое воспалительное заболевание с повышенной активностью нейтрофилов, а также со сниженной анти-

оксидантной защитой. Применение НПВС способно положительно влиять как на воспалительный процесс, так и на уровень антиоксидантной защиты [44].

Анализ 73 рандомизированных контролируемых исследований показал, что НПВС значительно эффективнее борются с болью по сравнению с плацебо (ОР 4,50, 95% ДИ: 3,85, 5,27) и парацетамолом (ОР 1,90, 95% ДИ: от 1,05 до 3,44). НПВС целесообразно принимать за один-два дня до предполагаемого начала менструации и продолжать прием в течение двух-трех дней [45].

Прием НПВС, в отличие от плацебо, может быть ассоциирован с побочными эффектами (ОР 1,37, 95% ДИ: 1,12–1,66). Однако в целом они хорошо переносятся, тем не менее осторожности требует их применение в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта [46].

Следует отметить, что около 15% женщин с дисменореей могут не реагировать на НПВС или у них отмечается непереносимость [47].

Sherif B.Q., Al-Zohyri A.M., Shihab S.S с целью изучения влияния некоторых НПВС на овуляцию и уровень прогестерона исследовали 39 женщин репродуктивного возраста, которые в течение 10 дней принимали диклофенак (100 мг 1 р/сут), или напроксен (500 мг 2 р/сут), или эторикоксиб (90 мг 1 р/сут), кроме того, была 4-я группа контроля, которая не принимала указанные НПВС. Было выявлено значительное снижение уровней прогестерона и ингибирование овуляции у больных, принимавших диклофенак, напроксен, эторикоксиб, причем наиболее стойкое подавление овуляции отмечалось у женщин, принимавших диклофенак, а у одной трети пациенток к концу периода лечения были выявлены функциональные кисты [48].

Первичная дисменорея интерпретируется как асептическое воспалительное заболевание с повышенной активностью нейтрофилов, а также со сниженной антиоксидантной защитой. Применение НПВС способно положительно влиять как на воспалительный процесс, так и на уровень антиоксидантной защиты

В 2015 г. на российском рынке появилась новая форма хорошо известного НПВС – Амелотекс® (действующее вещество – мелоксикам) в виде ректальных суппозиториях в дозировках 7,5 и 15 мг. Ректальные суппозитории рекомендуется применять в дозе 7,5 мг 1 р/сут. В более тяжелых случаях возможно использование суппозитория в дозе 15 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. Перед применением суппозитория рекомендуется опорожнить кишечник. Препарат обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина,

защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и принимающего участие в регуляции кровотока в почках [49]. Хорошо знакомый препарат Амелотекс (мелоксикам) – малотоксичное НПВС, обладающее хорошим профилем общей безопасности. Минимальный риск возникновения побочных реакций при сохранении клинического действия позволяет счи-

тать его одним из эффективных препаратов в лечении больных с первичной дисменореей.

В заключение отметим, что своевременное и патогенетически обоснованное лечение не только сохраняет качество жизни женщин и положительно сказывается на их психоэмоциональном состоянии, но и является залогом стабильного репродуктивного здоровья.



ЛИТЕРАТУРА

- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*, 2015 Nov-Dec, 21(6): 762-78.
- Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 2014 Mar 1, 89(5): 341-6.
- Mrugacz G, Grygoruk C, Siczynski P, Grusza M, Botkun I, Pietrewicz P. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj*. 2013 Jan-Mar, 17(1): 85-9.
- Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152: 73-77.
- Wong LP. Attitudes towards dysmenorrhoea, impact and treatment seeking among adolescent girls: a rural school-based survey. *Aust J Rural Health*, 2010, 19: 218-223.
- Pitanguí AC, Gomes MR, Lima AS, Schwingel PA, Albuquerque AP, de Araujo RC. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26: 148-152.
- Ayan M, Sogut E, Tas U, Erdemir F, Sahin M, Surem M, Kaya Z, Demirturk F. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286: 403-409.
- Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*, 2004, 100: 40-43.
- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*, 2014, 36: 104-13.
- Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*, 2011, 152: 1940-1941.
- Pejčić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*, 2016 Jan-Mar, 52(1): 98-103.
- Ju H, Jones M, Mishra G. A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study. *PLoS One*, 2015 Jul 28, 10(7).
- Iacovides S., Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain*, 2013 Oct, 14(10): 1066-76.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*, 2011, 152: 1966-1975.
- Ye R, Wang S, Li Y, Wu R, Pei J, Wang J, Zhao Z. Primary dysmenorrhea is potentially predictive for initial orthodontic pain in female patients. *Angle Orthod*, 2014 May, 84(3): 424-9.
- Juang CM, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Yu HC, Chen CY. Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006 Mar, 92(3): 221-7.
- Hayaishi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol*, 1995, 5: 211-216.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*, 2006, 108: 428-441.
- Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 1999, 60: 489-496.
- Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids*, 1991, 4(3): 137-41.
- Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17: 75-79.
- Altunuyurt S, Gol M, Altunuyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med*, 2005, 50: 251-255.
- Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res*, 2007, 56: 80-85.
- Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Chen LF, Hwang RJ, Yeh TC, Hsieh JC. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage*, 2009, 47: 28-35.
- Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Chen LF, Chen YS, WuYT, Yeh TC, Lirng JF, Hsieh JC. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain*, 2010, 150: 462-468.
- Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, Su S, Guo J, Qian D, Tang Y. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One*, 2013, 8.
- Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93: 213-217.
- Driver HS, Baker FC. Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev*, 1998, 2: 213-229.
- Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain*, 2009, 10: 38-46.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2433-2445.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37: 339-352.
- Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Williams AC. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*, 2013 Sep, 64(3): 431-9.
- Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC, Murguía-Cánovas G, Jaramillo-Díaz AP. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015 Nov, 194: 24-9.
- Yu S, Yang J, Yang M, Gao Y, Chen J, Ren Y, Zhang L, Chen L, Liang F, Hu Y. Application of acupuncture and meridians for the treatment of primary dysmenorrhea: a data mining-based literature study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 752194.
- Shah M, Monga A, Patel S, Shah M, Bakshi H. The effect of hypnosis on dysmenorrhea. *Int J Clin Exp Hypn*, 2014, 62(2): 164-78.
- Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG*, 2005 Apr, 112(4): 466-9.
- Zekavat OR, Karimi MY, Amanat A, Alipour F. A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhea in adolescent females. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015 Aug, 55(4): 369-73.
- Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod*, 2013, 28: 1953-60.
- Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001.
- Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25: S21-S31.
- Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2012, 38: 94-101.
- Albright M, Rani S, Gavagan T. HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain? *J Fam Pract*, 2015 Jun, 64(6): 371-2.
- Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*, 2010, 81: 185-196.
- Kaplan Ö, Naziroğlu M, Güney M, Aykur M. Non-steroidal anti-inflammatory drug modulates oxidative stress and calcium ion levels in the neutrophils of patients with primary dysmenorrhea. *J Reprod Immunol*, 2013 Dec, 100(2): 87-92.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Jan 20, (1): CD001751.
- Langford RM, Evans N. Developments in specific cyclooxygenase therapy for acute pain. *Acute Pain*, 2002, 4: 1-4.
- Campbell MA, McGrath PJ. Non-pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Clin J Pain*, 1999, 15: 313-320.
- Sherif BQ, Al-Zohyri AM, Shihab SS. Effects of Some Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain (A Clinical Study) IOSR. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 2014 Jul-Aug, 9(Issue 4 Ver. IV): 43-49 www.iosrjournals.org.
- Инструкция к применению препарата Амелотекс http://www.sotex.ru/production/catalog/detail.php?ELEMENT_ID=4268

И.О. БОРОВИКОВ¹, к.м.н., И.И. КУЦЕНКО¹, д.м.н., профессор, Е.И. КРАВЦОВА¹, к.м.н., В.П. БУЛГАКОВА²¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар² ООО «ВИП Клиник Групп», Краснодар

МЕСТО АКТИВИРОВАННОЙ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В результате проведенных микробиологических исследований цервико-вагинальной зоны при латентных формах папиллома-вирусной инфекции выявлены факторы локального гомеостаза, способствующие прогрессированию процесса с поражением шейки матки в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Проведен сравнительный анализ профилактического использования препарата активированной глицирризиновой кислоты в комплексе с эубиотиком в целях профилактики ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки.

Ключевые слова: латентная форма ПВИ, влагалищный микробиоценоз, активированная глицирризиновая кислота, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

I.O. BOROVNIKOV¹, PhD in Medicine, I.I. KUCENKO¹, MD, Prof., E.I. KRAVCOVA¹, PhD in Medicine, V.P. BULGAKOVA²¹ Kuban state medical university, Russia² VIP Clinic Groups, Krasnodar, Russia

THE PLACE OF «EPIGEN SPRAY» IN THE TREATMENT AND PREVENTION HPV-ASSOCIATED LESIONS OF THE CERVIX

Because of the conducted microbiological research cervic-vaginal zone with carriers of human papilloma virus identified local factors homeostasis that contribute to the progression of the process with a cervical lesion as cervical intraepithelial neoplasia. The comparative analysis of prophylactic use of eubiotiks and acid glycyrrhizinic drug for the prevention of HPV-associated lesions of the cervix.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, latent form of HPV, vaginal microbiocenosis, acid glycyrrhizinic.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время папиллома-вирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных в мире, инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составляет от 38 до 82% [1, 2]. Поражения шейки матки в виде цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) – это наиболее частое заболевание, ассоциированное с данным вирусом, являющееся предвестником канцерогенеза [3]. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии [4, 5]. При этом именно бессимптомное ВПЧ-носительство представляет наибольшую актуальность в начальном аспекте патогенеза, поскольку именно понимание механизма возникновения и прогрессирования процесса на данной стадии дает нам возможность предупредить развитие метастатических процессов в цервикальной зоне [6]. Многие авторы приходят к выводу, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ – необходимое, но недостаточное событие для возникновения неоплазий [7].

В настоящее время активно обсуждаются различные иммунные и оксидативные нарушения в генезе предраковых заболеваний цервико-вагинальной зоны [8–10]. Персистенция вируса с длительной активной экспресси-

ей вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии. За последнее время отмечены существенные достижения в проблеме изучения различных аспектов заболеваний шейки матки. Установлена роль ВПЧ в генезе рака шейки матки, вместе с тем остается дискуссионным вопрос о тактике ведения больных с выявленным носительством ВПЧ: от пассивного наблюдения до агрессивной иммунотропной и противовирусной терапии. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов не решило проблемы перехода от ВПЧ-носительства к заболеванию. Это связано с отсутствием их направленного назначения и ограниченностью представлений о реакции иммунных и оксидативных механизмов слизистых на их воздействие.

Результаты ряда исследований дают основание считать, что заболевания шейки матки сопровождаются изменениями в иммунной и оксидативной системе. При этом все больше внимания уделяется механизмам компрометации организма, способствующим активации вирусов, и в частности нарушениям вагинального микробиоценоза. Состояние биоценоза влагалища (БЦВ) поддерживается четким взаимодействием микрофлоры с иммунной и эндокринной системами организма, тем самым обеспечивая его нормальный гомеостаз. В настоящее время БЦВ принято рассматривать как важную

составляющую организма, выполняющую свойственные ей функции. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза может привести к активации неопластических процессов в цервика-вагинальной зоне [11]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости коррекции дисбиотических вагинальных расстройств у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством. Вместе с тем изучение иммунных и цитобиохимических дисфункций позволит определить патогенетические особенности ВПЧ-ассоциированных CIN I и совершенствовать методы лечения данной патологии.

Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов инициирует многостадийный процесс, в результате которого клетки эпителия шейки матки претерпевают изменения, способствующие опухолевой прогрессии

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка состояния микробиоценоза влагалища при бессимптомном ВПЧ-носительстве, разработка схемы профилактики поражения шейки матки в виде цервикальной неоплазии у данного контингента пациенток с применением препарата активированной глицирризиновой кислоты (ГК) в комплексе с эубиотиком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения работы было обследовано 254 пациентки, находившиеся на обследовании в базовой акушерско-гинекологической клинике КубГМУ, женских консультациях №4 и 5 г. Краснодара, ГБУЗ ККБ №2, Краевом перинатальном центре ГБУЗ ДККБ, а также лаборатории ООО «ВИП Клиник Групп» г. Краснодара, у которых в ходе исследования было выявлено бессимптомное носительство вирусов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68) (латентная форма ПВИ), и 62 больных с легкой степенью цервикального интраэпителиального поражения (CIN I). Наблюдение за пациентками проводилось в течение 3 лет. Проведено клиническое, кольпоскопическое, цитогистологическое и микробиологическое исследование. Диагноз бессимптомного ВПЧ-носительства и CIN I устанавливался на основании клинико-микробиологического и цитологического обследования (жидкостная цитология – технология ThinPrep®, Pap-smear test). Диагностику инфицированности различными типами ВПЧ проводили с помощью ВПЧ-Digene-теста (система «HPV Digene-test®»). Диагностика влагалищных дисбиозов включала pH-метрию отделяемого влагалища и прямые методы лабораторной диагностики состояния вагинальной микрофлоры: микроскопический (бактериоскопический) метод, полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-PB, ООО «НПО ДНК-Технология», Москва – Фемофлор 16). Проводилась количественная оценка урогенитальной

биоты в абсолютных и относительных показателях. В абсолютных значениях выражали следующее: контроль взятия материала (КВМ), общую бактериальную массу (ОБМ), содержание *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. (*urealyticum*+*parvum*), *Candida* spp. Диагностически значимый показатель для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. был принят 10^4 ГЭ/мл, *Candida* spp. – 10^5 ГЭ/мл. Для количественной оценки нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) предлагалось использовать относительные показатели, которые рассчитывали как разницу логарифмов по основанию 10 по формуле

$$\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y.$$

Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. Интерпретация результатов ПЦР-PB: 1) абсолютный нормоценоз (состояние вагинальной микрофлоры клинически здоровых женщин) – содержание нормофлоры в составе микробиоценоза было более 80%, а условно-патогенной микрофлоры – менее 20% в составе микробиоценоза, *Candida* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp. менее 10^4 ГЭ/мл; 2) условный нормоценоз – доля нормофлоры более 80% в составе микробиоценоза, *Candida* spp., *Ureaplasma* spp. или *Mycoplasma* spp. более 10^4 ГЭ/мл; 3) умеренный дисбиоз – содержание нормофлоры в составе микробиоценоза было более 20–80%, а условно-патогенной микрофлоры – более 20%; 4) выраженный дисбиоз – снижение нормофлоры менее 20% и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры более 80%.

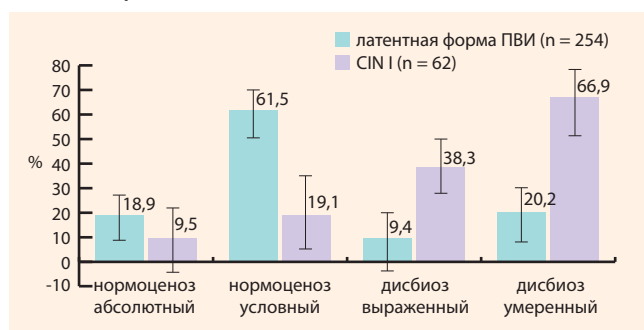
Результаты ряда исследований дают основание считать, что заболевания шейки матки сопровождаются изменениями в иммунной и оксидативной системе. При этом все больше внимания уделяется механизмам компрометации организма, способствующим активации вирусов, и в частности нарушениям вагинального микробиоценоза

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных взаимосвязей отдельных изучаемых параметров использовали коэффициент Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее простыми в исполнении методами первичного выявления дисбиотических нарушений влагалища являются pH-метрия его отделяемого и аминотест. Средние значения влагалищной pH в группе женщин с латентными формами ПВИ были $5,6 \pm 0,2$, а в группе пациенток с CIN I (микробиологический контроль) – $7,1 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). При исследовании микрофлоры влагалища методом ПЦП-PB в

Рисунок 1. Общая оценка состояния микробиоценоза влагалища



группе пациенток с CIN I обнаружено, что у 71,4% обследованных пациенток есть те или иные нарушения микробиоты цервика-вагинальной зоны, отвечающие понятиям дисбиоза, что в определенной степени подтверждает факт об участии микрофлоры влагалища в механизме запуска неопластических процессов в присутствии ВПЧ. При общем (качественно-количественном) микробиологическом анализе состояния влагалищной микрофлоры всей когорты пациенток с CIN I получены следующие результаты (рис. 1). Наибольшее количество таких пациенток по состоянию микробиоценоза влагалища отвечало понятию умеренного дисбиоза – в среднем $66,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$). Состояние условного нормоценоза при CIN I выявлено в $19,1 \pm 1,4\%$ случаев ($p < 0,05$), а абсолютного – в $9,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание почти одинаковое количество воспалительных изменений во влагалище при латентных формах ПВИ и CIN I ($12,4 \pm 1,3\%$ и $13,0 \pm 1,1\%$ соответственно) ($p < 0,01$).

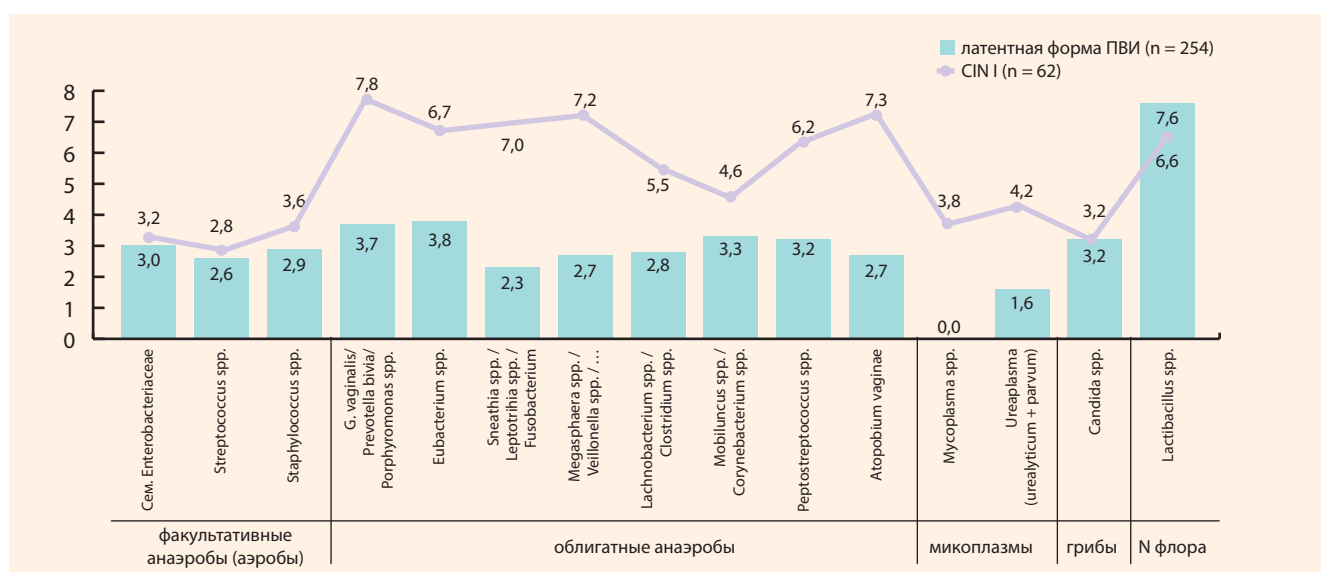
Эпидемиологический анализ состояния микробиоценоза влагалища у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством показал, что дисбиотические нарушения

диагностировали у $19,6 \pm 1,1\%$ женщин ($p < 0,01$) (при этом выраженный дисбиоз выявлен в $9,4 \pm 0,5\%$ случаев). Понятиям абсолютного и условного нормоценоза отвечало $70,4 \pm 2,6\%$ пациенток ($p < 0,05$).

Структура БЦВ различалась у обследованных групп (рис. 2). У пациенток с CIN I выявили существенные изменения в составе вагинальной микрофлоры по сравнению с группой бессимптомного ВПЧ-носительства. Общая бактериальная масса при CIN I на $19,7 \pm 1,9\%$ превышала ОБМ при ВПЧ-носительстве. Условный нормоценоз, ассоциированный с *Candida* spp., присутствовал у $11,6 \pm 1,2\%$ женщин с CIN I и у $12,1 \pm 1,3\%$ с ВПЧ-носительством, а обусловленный одновременным присутствием *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. – у $5,8 \pm 0,4\%$ пациенток с CIN I и у $15,6 \pm 0,9\%$ группы бессимптомных ВПЧ-носителей ($p < 0,01$). Выявленные случаи выраженного дисбиоза в 90,1% случаев были обусловлены доминированием облигатных анаэробов в составе микробиоценоза, в то время как при умеренном дисбиозе имели значение также и факультативные анаэробы. Количество всех облигатных анаэробов было статистически выше в основной группе, чем в контрольной. Зато по количеству грибов рода *Candida* обе группы практически не отличались. Также мы произвели оценку значения отдельных микроорганизмов в формировании дисбиоза влагалища у наших пациенток. У женщин обеих групп при анаэробном дисбиозе *Gardnerella vaginalis* присутствовала в составе микробиоценоза влагалища в 93,7% случаев. При аэробно-анаэробном дисбиозе роль *G. vaginalis* была незначительна, т. к. основными участниками микробиоценоза в этом случае являлись *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. из числа факультативных анаэробов и *Megasphaera* spp., *Clostridium* spp. и *Atopobium vaginae* из числа облигатных анаэробов, а также *Ureaplasma* spp.

В ходе проведенного исследования выявлено, что в структуре влагалищных микробиоценозов у женщин с CIN I преобладали варианты со сниженным количеством

Рисунок 2. Количественный состав (Lg ГЭ/мл) биоценоза влагалища



нормофлоры, в то время как у женщин с бессимптомным ВПЧ-носительством преобладали варианты биоценоза с относительно сохранной нормофлорой. При этом становится ясно, что дисбиотические нарушения, встречающиеся у женщин как с бессимптомным носительством ВПЧ,

Пролиферирующий зрелый эпителий влагалища накапливает в себе гликоген, необходимый для функционирования лактобацилл, которые, в свою очередь, вырабатывают молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (рН 3,8–4,5), что создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов

так и с цервикальной неоплазией, требуют коррекции для предотвращения прогрессирования процесса. На основании клинико-микробиологического обследования, для оценки эффективности профилактики возникновения ВПЧ-поражения шейки матки методом случайной выборки все пациентки с бессимптомным ВПЧ-носительством (254 человека) были разделены на четыре репрезентативные группы:

■ I группа (90 пациенток) – латентная форма ПВИ с относительным или условным нормоценозом, в течение 3 лет проводилось лишь наблюдение;

■ II группа (90 пациенток) – латентная форма ПВИ с относительным или условным нормоценозом, проводилась топическая терапия препаратом активированной ГК Эпиген Интим в форме 0,1%-ного спрея, который применялся 5 раз в сутки на область наружных половых органов и интравагинально в течение 14 дней 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет;

■ III группа (37 пациенток) – латентная форма ПВИ с умеренным или выраженным дисбиозом, после деконтаминации в комплекс профилактики был включен препарат, содержащий эубиотик и эстроген (Гинофлор® Э по 1 вагинальной таблетке на ночь интравагинально в течение 12 дней);

■ IV группа (37 пациенток) – латентная форма ПВИ с умеренным или выраженным дисбиозом, после деконтаминации с контаминацией препаратом Гинофлор® Э проводили топическую терапию препаратом Эпиген Интим в форме 0,1%-ного спрея по вышеперечисленной схеме. Спрей Эпиген Интим назначали сразу после прекращения контаминации.

Действующим веществом препарата Эпиген Интим является активированная ГК, получаемая из растительного сырья (корень солодки). Известно, что ГК оказывает противовоспалительное и репаративное действие вследствие инактивации простагландина E2. Антивирусная активность ГК была обнаружена в последние годы. Было показано, что ГК способна ингибировать ДНК- и РНК-вирусы. В исследованиях на культуре клеток, зараженных различными вирусами, выявлено, что ГК в концентрациях, хорошо переносимых неинфицированными клетками, ингибирует рост и цитопатическую активность

вирусов, причем некоторые вирусы ингибируются необратимо [12]. Полученные результаты позволили считать, что ГК взаимодействует со структурой вирусов (вероятно, с белками), вызывая различные изменения в стадиях вирусного цикла, что сопровождается инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном латентном состоянии вне клеток, блокированием внедрения активированных вирусных частиц через клеточную мембрану внутрь клетки, нарушением способности вируса к синтезу новых цитопатических частиц внутри клетки [13]. Как было показано в последних исследованиях, молекулярный механизм противовирусного действия ГК заключается в ингибировании киназы Р, что приводит к подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Таким образом, ГК относится к классу киназных ингибиторов, развитие толерантности вирусов к которым затруднено [13]. Кроме того, активированная ГК является выраженным иммуностимулятором, влияя как на гуморальные, так и клеточные факторы иммунитета. Иммуностимулирующий эффект проявляется индукцией выработки собственных интерферонов, повышением активности Т-лимфоцитов, уменьшением концентрации иммуноглобулинов класса G и увеличением концентрации иммуноглобулинов класса A и M [14].

В состав препарата Гинофлор® Э входят ацидофильные лактобактерии (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий) и эстриол (0,03 мг). Обе активные субстанции участвуют в физиологическом механизме поддержания нормального БЦВ. *Lactobacillus acidophilus* – одни из доминирующих микроорганизмов влагалища здоровой женщины, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Эстриол является эстрогеном короткого действия, оказывает защитное трофическое действие на влагалищный эпителий и не имеет системного воздействия на организм женщины. Пролиферирующий зрелый эпителий влагалища накапливает в себе гликоген, необходимый для функционирования лактобацилл, которые,

Эпидемиологический анализ состояния микробиоценоза влагалища у пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством показал, что дисбиотические нарушения диагностировали у $19,6 \pm 1,1\%$ женщин ($p < 0,01$) (при этом выраженный дисбиоз выявлен в $9,4 \pm 0,5\%$ случаев)

в свою очередь, вырабатывают молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (рН 3,8–4,5), что создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов. Кроме молочной кислоты, *Lactobacillus acidophilus* продуцируют перекись водорода и бактериоцины, также угнетающие развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Интравагинальное применение Гинофлора Э улучшает состояние эпителия влагалища и восстанавливает его нормальную флору. Лактоза, которая содержится в

вагинальных таблетках как наполнитель, также может быть ферментирована лактобациллами в молочную кислоту. In vitro показано, что *Lactobacillus acidophilus* в течение нескольких часов приводят к необходимому снижению pH, а эстриол при продолжительности лечения 6–12 дней обеспечивает пролиферативный трофический эффект на эпителий влагалища.

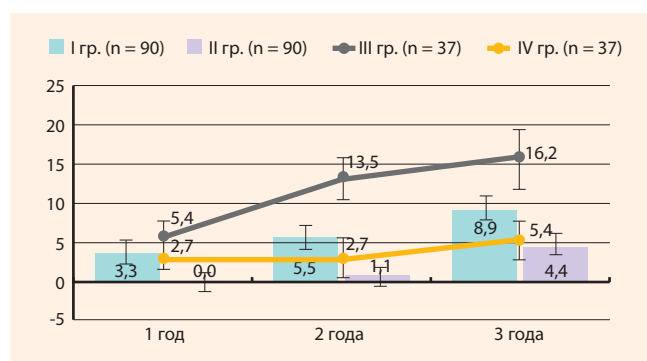
У пациенток с CIN I выявили существенные изменения в составе вагинальной микрофлоры по сравнению с группой бессимптомного ВПЧ-носительства. Общая бактериальная масса при CIN I на $19,7 \pm 1,9\%$ превышала ОБМ при ВПЧ-носительстве

В ходе проведенного клинко-микробиологического анализа в исследуемых группах в течение трех лет выявлено, что реализация бессимптомного носительства ВПЧ в CIN напрямую зависит как от микробиоценоза вагинальной зоны, так и от проводимой профилактики (рис. 3).

В группе с бессимптомным ВПЧ-носительством и нормоценозом, где проводился лишь динамический осмотр (I), при наблюдении в течение 3 лет выявлена следующая динамика: в первый год наблюдения неопластические процессы в шейке матки обнаружены у

3,3% пациенток, в последующие 2 года их количество увеличилось на 5,5 и 12,2% соответственно. В аналогичной группе, но с профилактическим применением препарата на основе активированной ГК (Эпиген Интим, 0,1%-ный спрей) (II) на первом году наблюдения реализация в CIN не наблюдалась, на втором году легкая цервикальная неоплазия была обнаружена лишь у одной пациентки (1,1%), через 3 года наблюдения 4,4% женщин имели CIN I. В группе пациенток с бессимптомным ВПЧ-носительством и вагинальным дисбиозом (III), которым проводили контаминацию препаратом Гинофлор® Э, через год количество женщин с выявленной CIN I было 5,4%, в последующие 2 года легкая неоплазия обнаружена в 13,5 и 16,2% случаев. В аналогичной группе женщин, которым проводилась комплексная топическая терапия (Гинофлор® Э и Эпиген Интим) (IV), в первый и второй год CIN I диагностированы в 2,7%, на третьем году наблюдения их количество возросло до 10,8%. Случаев цервикальной неоплазии среднетяжелой и тяжелой степени не наблюдалось ни в одной из групп. Таким образом, суммарное количество реализаций бессимптомного носительства в CIN у пациенток с вагинальным нормоценозом составило 23,2% (17,7% в I и 5,5% во II группе). Суммарное количество CIN I при вагинальных дисбиозах за 3 года наблюдения составило 37,8% (27,0% в III и 10,8% в IV группе).

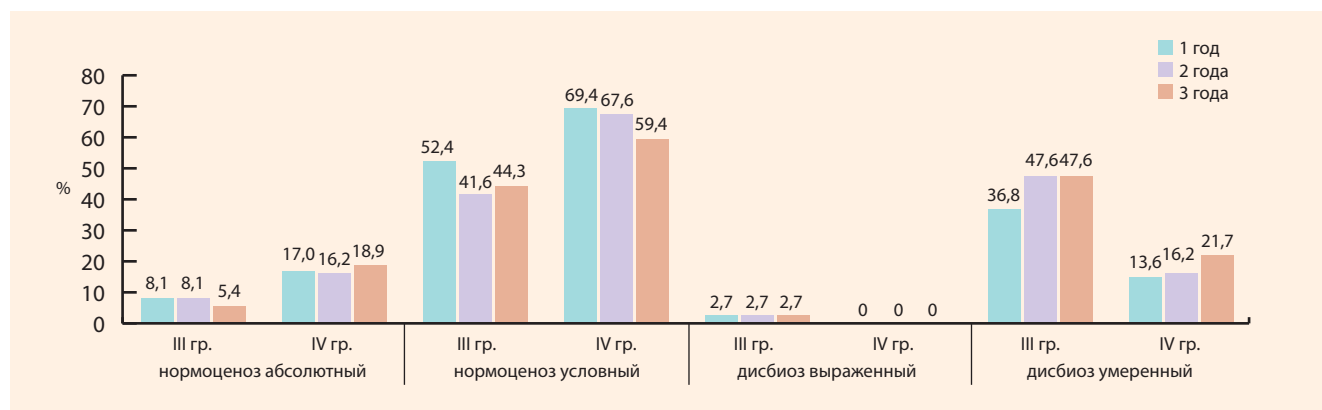
Рисунок 3. Реализация вирусоносительства в CIN



В ходе проведенного исследования выявлено, что в структуре влагалищных микробиоценозов у женщин с CIN I преобладали варианты со сниженным количеством нормофлоры, в то время как у женщин с бессимптомным ВПЧ-носительством преобладали варианты биоценоза с относительно сохранной нормофлорой

При динамическом анализе состояния микрофлоры в группах с нарушениями вагинального микробиоценоза (III–IV группы) выявлены значительные улучшения на фоне контаминации с использованием препарата Гинофлор® Э, при этом наибольшие изменения были

Рисунок 4. Динамика изменений вагинального микробиоценоза в группах с дисбиозом



достигнуты, когда его применение сопровождалось использованием активированной ГК (рис. 4). Так, в первый год наблюдения в III группе количество пациенток, у которых в ходе лечения выявлен нормоценоз (абсолютный или условный), составило 60,5%, а в IV группе достигло 86,4%. В течение последующих двух лет цифры женщин с нормоценозом в III группе несколько снизились – до 49,7%, а в IV группе они практически остались неизменными – 83,8 и 78,3%. При этом в IV группе не осталось ни одной пациентки с выраженным дисбиозом.

Таким образом, профилактическое применение препарата активированной ГК (Эпиген Интим, 0,1%-ный спрей) у пациенток с бессимптомным носительством ВПЧ позволяет снизить количество реализованных CIN в 3,2 раза при вагинальном нормоценозе и в 2,5 раза – при нарушениях микробиотоза после коррекции эубиотиком (Гинофлор® Э). Вышеперечисленные исследования позволяют рекомендовать топическое применение препарата Эпиген Интим у пациенток с латентными формами ПВИ как метод профилактики неопластических процессов в шейке матки, а соответственно, и рака шейки матки. MC

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А. Папиллома-вирусная инфекция гениталий у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 32 с.
2. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: «МЕДпресс-информ», 2013. 383 с.
3. Роговская С.И. Папиллома-вирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: (руководство практикующего врача). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
4. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папиллома-вирусная инфекция и патология шейки матки. *Гинекология*, 2013, 3(3): 77-81.
5. Kaufman R, Adam E, Vonka N. HPV-infection and cervical carcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2013, 43(2): 363-380.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 92(9): 690-698.
7. Киселев В.И. Папиллома-вирусная инфекция. М., 2013. 36 с.
8. Perez LA. Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention. *Clinical Lab. Sci.*, 2001, 14(3): 183-186.
9. Bosch F, Manos M, Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, 87: 796-802.
10. Chen T, Pecoraro G, Defendi V. Genetic analysis of in vitro progression of human papillomavirus-transfected human cervical cells. *Cancer Res.*, 2011, 53: 1167-71.
11. Hohn H, Julch M, Pilch H, Kortsik C et al. Definition of the HLA-A2 restricted peptides recognized by human CD8+ effector T cells by flow-assisted sorting of the CD8+ CD45RA+ CD28- T cell subpopulation. *Clin Exp Immunol*, 2013 Jan, 131(1): 102-10.
12. Вишневский Л.С. и соавт. Оценка эффективности применения эпигена при комбинированном лечении папиллома-вирусной инфекции шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*, 2005, 5: 50-53.
13. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. Дискуссионные вопросы лечения папиллома-вирусной инфекции шейки матки. *Практическая онкология*, 2012, 3(3): 166-172.
14. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса. *Вопр. онкол.*, 2010, 46(3): 340-343.

ЛИНИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ

На основе активированной глицирризиновой кислоты (экстракт корня солодки)

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ¹ МОЛОЧНИЦЫ И ДРУГИХ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ²

- Применяется для профилактики и лечения генитальных вирусных инфекций³; в составе комплексной терапии неспецифического вульвовагинита, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза
- Обладает комплексным действием: противовирусным, иммуностимулирующим, противовоспалительным, противозудным, регенерирующим
- Разрешен в период беременности и лактации



СПРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО
И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 0,1%

П N011741/02 от 22.07.2008

www.epigen.ru

БЕЗУПРЕЧНЫЙ УРОВЕНЬ ИНТИМНОГО УХОДА

- Для ежедневного применения
- Поддерживает интимную микрофлору⁴
- Снимает раздражение, покраснение в интимной зоне⁵



ГЕЛЬ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ
ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

RU.77.99.29.001.E.004958.10.16
от 28.10.2016

¹ Дополнительно оказывает иммуностимулирующее воздействие.

² Перечень вагинальных инфекций и состав терапии указаны в инструкции по применению, лечение молочницы проводится в составе комплексной терапии.

³ Вызванных вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса I и II типов, вирусом Varicella Zoster, цитомегаловирусом в составе комплексной терапии.

⁴ Поддерживает необходимый физиологический уровень pH.

⁵ После эпиляции, прокладок, стрингов и т.д.

ЭПИГЕН ИНТИМ ГЕЛЬ: "ХЕМИГРУП ФРАНС", Франция для ООО "ИНВАР", Россия, тел.: 8 (495) 544-51-54, 8 (800) 333-60-02, www.invar.ru.

ЭПИГЕН ИНТИМ СПРЕЙ: производство по заказу "Хемигрупп Франс С. А.", Франция для ООО "ИНВАР", Россия. На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЧОЧУЕВА¹, А.С. САИДОВА¹, к.м.н., Е.А. ГОРБУНОВА¹¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщин и 44% мужчин. М-холиноблокаторы являются первой линией препаратов, основным методом лечения ГМП. Однако побочные эффекты, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают женщин отказываться от приема данных препаратов. Известно, что активация бета-3-адренорецепторов способствует снижению тонуса детрузора – мышцы мочевого пузыря. Это привело к разработке мирабегрона (Mirabegron, Бетмига, Astellas Pharma Europe, Нидерланды) – первого препарата новой фармакологической группы (бета-3-адреномиметики) для лечения ГМП. Являясь селективным бета-3-адреномиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, адренорецепторы, мускариновые рецепторы, М-холиноблокаторы, бета-3-адреномиметик, мирабегрон, urgency.

I.A. APOLIKHINA^{1,2}, MD, A.S. CHOCHUEVA¹, A.S. SAIDOVA¹, PhD in Medicine, E.A. GORBUNOVA¹¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow² First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

MODERN POSSIBILITIES OF MEDICAL TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN

Overactive bladder (OAB) is a serious urination disorder which affects at least 17% of the population above 40 years old, of which 56% are women and 44% are men. M-cholinoblockers are the first line therapy and the main treatment for OAB. However, their side effects, along with low efficacy, force women to stop taking the drugs. Activation of beta-3-adrenergic receptors is known to reduce the tone of detrusor muscle in the bladder. This resulted in the invention of mirabegron (Mirabegron, Betmiga, Astellas Pharma Europe, Netherlands), the first drug of a new pharmacologic group (beta-3 adrenergic agonists) for the treatment of OAB. A selective beta-3 agonist, mirabegron has no side effects such as dry mouth, increased intraocular pressure or constipation. Numerous clinical studies demonstrated a reduction in the number of episodes of urinary incontinence and frequent urination in the mirabegron group compared to the placebo group.

Keywords: overactive bladder, adrenergic receptors, muscarinic receptors, M-cholinoblockers, beta-3 agonists, mirabegron, urgency.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – клинический синдром с симптомами учащенного (чаще ночью) и ургентного мочеиспускания, с ургентным недержанием мочи или без него [1, 2], возникающий независимо от пола, возраста, характера трудовой деятельности и образа жизни [3]. В соответствии с рекомендациями Комитета по стандартизации терминологии Международного общества по удержанию мочи (ICS) диагноз ГМП устанавливается при доказанном отсутствии инфекции и/или других явных патологических состояний, вызывающих перечисленные выше симптомы (опухоль, камень мочевого пузыря и др.) [4].

Обязательным и ведущим симптомом ГМП является ургентность, т. е. внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить. Установлено, что лишь каждый третий пациент с ГМП имеет ургентное недержание мочи, поэтому ургентное недержание мочи не является обязательным условием для постановки диа-

гноза ГМП, так как примерно у половины пациентов отмечаются только «сенсорные» симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, ургентные позывы. Этот вариант симптомокомплекса получил название «сухого» гиперактивного мочевого пузыря. В случае присоединения ургентного недержания мочи принято говорить о «мокром» гиперактивном мочевом пузыре [1].

Актуальность проблемы диагностики и лечения ГМП подтверждена многими эпидемиологическими исследованиями. По данным ICS, этим заболеванием страдают 50–100 млн человек в мире. В США диагноз ГМП опережает по частоте сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, находясь в числе 10 самых распространенных заболеваний. Установлено, что 17% взрослого населения 6 стран Европы имеют симптомы ГМП [5]. Полагают, что императивное мочеиспускание наблюдают у 16–19% взрослого населения России [3]. В общей популяции ГМП чаще имеет место у женщин, чем у мужчин. Эта закономерность сохраняется у женщин в возрасте до 60 лет. У женщин старше 60 лет

отмечается снижение частоты заболеваемости ГМП, а у мужчин определяется тенденция к постоянному росту заболеваемости.

ГМП – скрытая проблема, поскольку лишь 1,5–2% пациентов обращаются за помощью. Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение. Врачи, в свою очередь, не всегда назначают пациентам с ГМП адекватную терапию из-за недостаточных знаний в диагностике и лечении этого страдания.

Как происходит процесс мочеиспускания? Нижние отделы мочевых путей, иннервируются вегетативной нервной системой, состоящей из симпатических и парасимпатических отделов. Фаза наполнения в цикле мочеиспускания в мочевом пузыре регулируется прежде всего симпатической нервной системой, которая представлена адренорецепторами альфа и бета. Альфа-адренорецепторы (в основном подтипы A1A и A1D) преимущественно находятся в проксимальной части уретры, шейке и основании мочевого пузыря. При блокаде этих рецепторов происходит расслабление шейки мочевого пузыря и увеличение его накопительной функции [6, 7]. Бета-адренорецепторы мочевого пузыря человека представлены рецепторами первого, второго и третьего типов. В работах последних лет наибольшее внимание уделяется бета-3-адренорецепторам, которые обнаружены в дне и теле мочевого пузыря [8], они составляют не менее 95% от всех рецепторов в мочевом пузыре [9, 10]. Норадреналин связывается с данными рецепторами в детрузоре, способствуя его расслаблению [11]. Напротив, опорожнение мочевого пузыря стимулируется высвобождением ацетилхолина в парасимпатических нервных окончаниях. При накоплении в мочевом пузыре около 200 мл мочи происходит передача импульсов в спинной, а затем головной мозг, где формируется решение совершить акт мочеиспускания. При положительном решении парасимпатические нервы высвобождают ацетилхолин, который связывается с мускариновыми рецепторами детрузора, приводят к его сокращению и мочеиспусканию. В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых М-холинорецепторов (в основном подтипы M2 и M3). M2-рецепторы подавляют симпатическую стимуляцию и способствуют релаксации детрузора, M3-рецепторы стимулируют сократительную деятельность детрузора.

ЭТИОЛОГИЯ

Основная причина развития ГМП – это нарушение баланса нервных сигналов, поступающих из центральной нервной системы и периферических нервных центров к мочевому пузырю и обратно. Передача импульсов в спинной, а затем головной мозг происходит уже при частичном или неполном накоплении мочевого пузыря. В результате уменьшается функциональная емкость мочевого пузыря и появляются urgentные позывы на мочеиспускание.

На современном этапе существуют три основные этиопатогенетические концепции возникновения ГМП. Согласно миогенной концепции для развития ГМП необходимы структурные изменения гладкой мускулатуры мочевого пузыря, что, в свою очередь, приводит к появлению непроизвольных сокращений детрузора. В результате любое локальное сокращение участка детрузора распространяется по всей стенке мочевого пузыря.

Нейрогенная концепция предполагает повреждение центральных ингибиторных центров или сенсibilизацию периферических афферентных нервных окончаний мочевого пузыря, что, в свою очередь, растормаживает мочеиспускательный рефлекс. Дегенерация нервных клеток является одним из механизмов развития ГМП, подтверждением этому служат научные данные последних лет, указывающие на взаимосвязь симптомов ГМП с содержанием фактора роста нервов в моче (м-ФРН), а также изменения содержания м-ФРН после лечения м-холиноблокаторами и ботулиническим токсином типа А [12, 13].

Концепция автономного мочевого пузыря предполагает модульное строение детрузора, где каждый модуль – это участок, иннервируемый собственным интрамуральным ганглием мочевого пузыря, который образует миовезикальное сплетение. Деятельность миовезикального сплетения синхронизирована. Дисбаланс импульсов происходит либо путем усиления входящего сигнала, либо неспособностью подавить эти сигналы, что проявляется увеличением автономной активности и возникновением гиперактивности детрузора.

Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение

У большинства пациенток установить точную причину развития ГМП не представляется возможным (идиопатическая форма). Если причиной непроизвольных сокращений детрузора является какое-либо неврологическое заболевание (инсульт, деменция, рассеянный склероз, травмы позвоночника), то используют термин «нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря».

Высокая частота распространенности расстройств мочеиспускания у женщин инициировала появление большого количества научных исследований и публикаций, связанных с этой проблемой. Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП [14].

Рецептор серотонина 1A (5HT1A) является наиболее экспрессируемым рецептором серотонина в мозге [15]. Изменение активности этих рецепторов проявляется в изменении поведения в сторону повышенной возбуди-

мости. Рецептор серотонина 2A (5HT_{2A}) широко распространен в организме в периферических тканях. Переносчик серотонина (5HTT) участвует в регуляции серотонергической системы и ее рецепторов через регуляцию внеклеточной концентрации серотонина [16].

Таким образом, различные патологические изменения, возникающие как в мочевом пузыре, так и в периферической и центральной нервной системе, могут приводить к развитию симптомов гиперактивного мочевого пузыря, которые включают [17, 18]: 1) императивные (ургентные) позывы на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания); 2) поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание, > 8 раз в сутки); 3) ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время); 4) императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве). В тяжелых случаях заболевание может приводить к развитию неврозов, депрессий, нарушений сна, сексуальных расстройств.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день существуют три основных направления в лечении ГМП: фармакотерапия, поведенческая терапия, физиотерапия и крайне редко оперативное лечение. Преимущества фармакотерапии заключаются в том, что она доступна, дает быстрый эффект, экономит время врача. Для пациентов медикаментозная терапия привлекательна тем, что не требует от них значительных усилий. Ее целью является устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением функции детрузора: снижением его активности, увеличением функциональной емкости.

Препараты для фармакологической коррекции ГМП должны отвечать следующим требованиям: быть селективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, хорошо переноситься, чтобы обеспечить возможность длительной терапии, эффективно воздействовать на основные симптомы ГМП, в том числе на недержание мочи. Идеальный препарат для лечения ГМП, обеспечивая оптимальный баланс между эффективным облегчением симптомов и минимальными нежелательными явлениями, позволяет добиться приверженности лечению и продлить терапию.

М-холиноблокаторы. В настоящее время в России используются следующие М-холиноблокаторы: солифенацин, оксibuтинин, тропия хлорид, толтеродин. Блокада М-холинорецепторов сопровождается реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания. Антимускариновые препараты назначают в среднетерапевтических дозах курсами 3 и более месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания. Мускариновые рецепторы играют ведущую роль в про-

цессе нормального акта мочеиспускания и при патологически измененном мочевом пузыре [19]. В уротелии мочевого пузыря число мускариновых рецепторов в 2 раза больше по сравнению с гладкими мышцами детрузора [20, 21]. Из всех подтипов мускариновых рецепторов, найденных в мочевом пузыре, рецепторы M₂ и M₃ имеют наибольшее значение. Так как помимо мочевого пузыря M₂-рецепторы обнаруживаются в ЦНС, сердце, а M₃-рецепторы – в слезной железе глаза, слюнных железах, ЖКТ и гладкой мускулатуре сосудов, блокирование М-рецепторов во всех тканях может сопровождаться сухостью во рту, запорами, трудностями аккомодации, сонливостью.

Кроме того, М-холиноблокаторы способны вызывать когнитивные нарушения, которые могут быть особенно выражены у пожилых людей. С 1980-х гг. стало возможным определять уровень антихолинергической активности сыворотки крови. Первое исследование по определению кратковременной когнитивной дисфункции, связанной с приемом антихолинергических препаратов, было проведено в 2003 г. В исследовании были определены уровни антихолинергической активности среди 200 пациентов, средний возраст составил 78,2 года. Была обнаружена значительная корреляционная зависимость между высоким уровнем антихолинергической активности и низкими результатами интеллектуальных тестов [22].

Эти явления, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают больных отказываться от приема препаратов [5, 23]. Частота случаев долгосрочного прекращения терапии в первые 30 дней составляет 43–83% [24].

Бета-3-адреномиметик. Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активирующие бета-3-адрено-рецепторы мочевого пузыря [10, 25].

Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП

Бета-адренорецепторы обнаружены в жировой ткани, сердечно-сосудистой системе и мочевом пузыре. При изучении патофизиологии ГМП было выявлено 3 подтипа бета-адренорецепторов в детрузоре и уротелии мочевого пузыря. Бета-3-подтип был обнаружен в 1989 г. и является преобладающим типом адренорецепторов в мочевом пузыре, активация которых стимулирует расслабление детрузора, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями.

Терапевтический эффект агонистов β -адренорецепторов выражается в способности подавлять спонтанную активность мочевого пузыря и индуцировать расслабление детрузора. Бета-адренорецепторы расположены по всей поверхности мочевого пузыря с преимущественной локализацией в детрузоре. Норадреналин, выделяемый симпатическими нервными волокнами мочевого пузыря, путем активации β -адренорецепторов способен вызывать расслабление детрузора.

Молекула мирабегрона была разработана японскими учеными и изначально имела условное название YM178 [26]. Первые пилотные исследования по применению β -адреномиметиков были инициированы в 1980-х гг. для тербуталина [27] и кленобутерола [28]. Создание селективного бета-3-адреномиметика мирабегрона потребовало проведения в общей сложности 41 клинического исследования, в том числе 23 – на людях, и многих лет работы.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание (или urgentным недержанием мочи).

Препарат доступен в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, для приема 1 р/сут в дозировке по 50 и 25 мг. Последняя дозировка предназначена для больных с почечной или печеночной недостаточностью.

После перорального применения он всасывается в кровотоки и достигает C_{max} в плазме крови в промежутке времени между 3 и 4 часами после приема. В исследованиях выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29 до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. Он циркулирует в плазме в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты и других неактивных метаболитов. Мирабегрон очень липофилен и метаболизируется в печени цитохромом P450. В общей сложности 55% препарата выводится с мочой и 34% выделяется с фекалиями в неизменном виде. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия при совместном приеме мирабегрона с солифенацином, тамсулозином, варфарином, метформином или комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел [16].

Концепция лечения ГМП мирабегроном была подтверждена в исследовании BLOSSOM, которое было опубликовано С. Charple et al. в 2013 г. [29]. Больные ГМП ($n = 262$) были случайным образом распределены в 4 группы и принимали соответственно плацебо, мирабегрон 100 мг 2 р/сут, мирабегрон 150 мг 2 р/сут или толтеродин замедленного высвобождения 4 мг 1 р/сут на протяжении 4 недель. Были выявлены значительные преимущества обеих доз мирабегрона по сравнению с плацебо в лечении поллакиурии. Среднее значение объема мочеиспускания дозозависимо увеличилось в обеих группах мирабегрона, и значительные изменения были достигнуты в

группе мирабегрон 150. Было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 5 ударов в минуту, но это не было связано с клинически значимым увеличением побочных эффектов. Препарат оказался безопасным и хорошо переносимым.

Затем было инициировано европейское исследование DRAGON, посвященное поиску оптимальной дозы мирабегрона, в которое было включено 928 больных [30]. Пациенты были распределены в 5 групп: плацебо, мирабегрон 25, 50, 100 и 200 мг. Лечение проводилось на протяжении 12 недель. Дозы 50, 100 и 200 мг продемонстрировали незначительные отличия в эффективности. Именно на основании этого исследования была определена стандартная доза препарата в 50 мг. Частота побочных реакций для мирабегрона в данном исследовании не превышала таковую для плацебо.

Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активирующие бета-3-адренорецепторы мочевого пузыря

Еще одним большим исследованием по изучению мирабегрона стало североамериканское и канадское исследование ARIES [31]. Был проведен двойной слепой сравнительный анализ эффективности мирабегрона 50 и 100 мг и плацебо. 1 328 пациентов с ГМП были распределены в 3 соответствующие группы. По истечении 12 недель в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение эпизодов недержания мочи (-1,13, -1,47 и -1,63 для плацебо, 50 и 100 мг мирабегрона соответственно) и частого мочеиспускания (-1,05, -1,66 и -1,75, $p < 0,05$).

Сравнить бета-3-адреномиметик с М-холиноблокатором медленного высвобождения – следующая задача, поставленная исследователями. В качестве сравнения в этом исследовании эффективности мирабегрона V. Khullar выбрал толтеродин с медленным высвобождением (исследование SCORPIO) [32]. В него было включено 1 978 пациентов с ГМП из Европы и Австралии. Длительность лечения составила 12 недель, больные были распределены на 4 группы: плацебо ($n = 494$), мирабегрон 50 мг ($n = 493$), мирабегрон 100 мг ($n = 496$), толтеродин замедленного высвобождения 4 мг ($n = 495$). Несмотря на значительное улучшение состояния больных по всем симптомам ГМП, преимущества мирабегрона не достигали статистической значимости по сравнению с толтеродином. Но при этом было установлено, что мирабегрон оказался эффективен у больных, ранее получавших М-холиноблокаторы и прекративших их прием из-за недостаточного эффекта или выраженных побочных реакций.

Эффективность и безопасность мирабегрона при длительном приеме оценивалась в исследовании TAURUS, в

которое были включены 2 444 пациента из Северной Америки, Европы и других стран [33]. Больные были распределены по четырем группам: плацебо, мирабегрон 50 мг, мирабегрон 100 мг и толтеродин замедленного высвобождения 4 мг. Прием препаратов и плацебо продолжался в течение 12 месяцев. Именно длительный срок лечения обуславливает ценность полученных данных.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3 адренорецепторов

Пациенты обследовались через 1, 3 и 12 месяцев после начала лечения. На протяжении года терапии отмечалось стойкое снижение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий на фоне приема мирабегрона. Наиболее частыми побочными эффектами служили повышение АД, сухость во рту, запоры и головная боль. Все эти состояния одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и холинолитики, за исключением сухости во рту, которая намного чаще встречалась среди больных, получавших толтеродин, – 8,6% против 2,8% и 2,3% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно. Аритмия наблюдалась чаще на фоне толтеродина – 6,0% против 3,9% и 4,1% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно.

Профиль безопасности мирабегрона был предметом подробного изучения практически во всех клинических исследованиях. Так, в исследовании Yamaguchi [34] частота возникновения побочных реакций для мирабегрона составила 24,5%, для плацебо – 24%, а для толтеродина – 34,9%. Побочные реакции, такие как тахикардия, повышение АД, изменения ЭКГ, одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и плацебо. Сухость во рту намного чаще встречалась среди больных, получавших холинолитики (2,6, 2,9, 13,3% для мирабегрона, плацебо и толтеродина соответственно).

В исследовании ARIES частота побочных реакций для мирабегрона не превышала таковую для плацебо, сухость во рту наблюдалась менее чем у 2% пациентов во всех группах. Удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков не было отмечено. Сердечная аритмия регистрировалась при приеме мирабегрона в 2% (50 мг) и 2,3% (100 мг), а для плацебо – в 0,9%. Незначительное повышение АД, связанное с лечением, отмечали 7,1, 7,5 и 6,2% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно. Отмечено некоторое учащение сердечного ритма на фоне приема мирабегрона в дозе 100 мг (приблизительно на 3 удара в 1 минуту). Частота прекращения приема препаратов из-за побочных действий не превышает таковую для плацебо (3,7, 4,1, 4,4% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно).

В исследовании SCORPIO регистрировалось существенно меньшее количество эпизодов сухости во рту: для мирабегрона 50 мг – 2,8%, для мирабегрона 100 мг – 2,8%, для плацебо – 2,6%, в то время как для холинолитиков – в 10,1%. Случаев повышения АД было больше на фоне приема плацебо и толтеродина – 7,7 и 8,1% по сравнению с мирабегроном – 5,9% (50 мг) и 5,4% (100 мг). Частота учащения сердечного ритма для мирабегрона не превышала таковую для толтеродина и плацебо.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3 адренорецепторов.

Недавно был проведен систематический обзор литературы по влиянию агонистов бета-3-адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему [35]. Данные были объединены, и отмечены все побочные эффекты, такие как гипертензия, удлинение QT интервала, сердечная аритмия. Чаще всего наблюдалась гипертензия – в 8,7% на фоне приема мирабегрона в сравнении с плацебо – 8,5%. Пациенты с плохо контролируемой гипертензией, аритмией и сердечной недостаточностью были исключены из исследований. Можно сделать вывод о необходимости контроля уровня АД и пульса от начала терапии бета-3-адреномиметиками.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание

Помимо фармакотерапии, было показано, что изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря эффективны при ГМП. В обзоре литературы, включающем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, не было выявлено преимуществ системной терапии эстрогенами перед плацебо со стороны симптомов urgencyности, учащенности мочеиспускания и ноктурии, хотя вагинальное применение эстрогенов оказалось более эффективным, чем плацебо, в отношении urgencyности. Также есть данные, свидетельствующие, что может быть полезной комбинированная терапия с включением антимускариновых препаратов, а действующие руководства Международного совещания по недержанию (ICI) также полагают, что топическая терапия эстрогенами может иметь место [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперактивный мочевого пузыря – это часто встречающееся нарушение мочеиспускания у женщин, приводящее к снижению качества жизни, трудоспо-

способности, психоэмоциональным и сексуальным нарушениям. Лечение данного заболевания длительное и трудоемкое в связи с высокой частотой наступления рецидивов. Однако своевременная, правильно подобранная терапия позволяет добиться успешных результатов. На сегодняшний день мирабегрон (Бетмига) – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, доказавший высокую безопасность и эффективность в лечении ургентных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами. Мирабегрон эффективен для больных, у которых применение холинолитиков не сопровождается улучшением состояния. Являясь селективным бета-3-

адrenomиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. Мирабегрон не оказывает влияния на парасимпатическую стимуляцию сокращения детрузора и опорожнения мочевого пузыря и поэтому, в отличие от антимускариновых препаратов, может снизить риск острой задержки мочи. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо. Мирабегрон показан к применению первичным больным или же пациентам, ранее безуспешно принимавшим М-холиноблокаторы.



ЛИТЕРАТУРА

- Abrams P. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. and Urodyn*, 2002, 21: 167-178.
- Гаджиева Ж.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
- Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2003. 160 с.
- Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 2001, 87: 760-6.
- Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. М., 2004: 263, 176-183, 183-208.
- Moller LA, Lose G, Jorgensen T. Risk factors lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet. Gynecol.*, 2000, 96: 446-51.
- Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Neurology and Urodynamics*, 2009: 29-34.
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T et al. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288, 3: 1367-1373.
- Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M et al. Role of the beta(3)-adrenoceptor in urine storage in the rat: comparison between the selective beta(3)-adrenoceptor agonist, CL316, 243, and various smooth muscle relaxants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 293(3): 939-945.
- Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R et al. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008, 377(4-6): 473-481.
- Liu Hsin-Tzu, Chancellor MB, Kuo H-Ch. Urinary Nerve Growth Factor Levels are Elevated in Patients with Detrusor Overactivity and Decreased in Responders to Detrusor Botulinum Toxin-A Injection. *European urology*, 2009, 56: 700-707.
- Liu Hsin-Tzu, Chancellor MB, Kuo H-Ch. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*, 2009, 103(12): 1668-72.
- Lesch KP, Mersdorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*, 2000, 18: 581-604.
- Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1992, 44: 401-458.
- Michel M, Ochodnicki P, Homma Y and Igawa Y. β -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther*, 2011, 131: 40-49.
- Stenberg F, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*, 1995, 22(Suppl): 17-20.
- Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении. *Гинекология*, 2004, 4(3): 103-5.
- Groat WC. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, 194: 91-138.
- Abrams P and Wein. Overactive bladder and its treatments. *Urology*, 2000, 55(sup).
- Mukerji G et al. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *I. Urol.*, 2006, 176(1): 367-373.
- Mulsant B, Pollock B, Kirshner M, Shen C, Dodge H and Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 198-203.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts R, Thuroff J, Wein A. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.*, 2001, 87: 760-766.
- Wein AJ, Rackley R.R. *Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management* *J Urol*, 2006, 175(3 Pt 2): S5-10.
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for beta3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 288: 1367-1373.
- Sacco E, Tienforti D, D'Addessi A, Pinto F, Racioppi M, Totaro A, D'Agostino D, Marangi F, Bassi P. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *J. Urol.*, 2010, 2: 11-24.
- Gruneberger A. Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.*, 1984, 91: 275-278.
- FDA Summary of safety and efficacy as basis for Advisory Committee briefing document for mirabegron, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugs/AdvisoryCommittee/UCM298284.pdf>
- Chapple C, Amarencio G, Lopez Aramburu M, Everaert K, Lihne J, Lucas M et al. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2013a, 32: 1116-1122.
- Chapple C, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele J, Bosman B et al. (2013b) A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 24: 1447-1458.
- Nitti V, Herschorn S, Auerbach S et al. The selective [beta]3-adrenoreceptor agonist mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder syndrome. *J. Urol.*, 2011, 185(4): e783-e784.
- Khullar V, Amarencio G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur. Urol.*, 2013, 63(2): 283-295.
- Chapple C, Kaplan S, Mitcheson H et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder (OAB). *Eur. Urol.*, 2013, 62(2): 296-305.
- Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P and Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta(3)-adrenoceptor agonist (mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int*, 2015, 115: 32-40.
- Rosa G, Ferrero S, Nitti V, Wagg A, Saleem T and Chapple C. Cardiovascular safety of beta3-adrenoceptor agonists for the treatment of patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*, 2016, 69: 311-323.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A и рабочая группа IMS, 2016.

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ В МЕНОПАУЗЕ

Эпидемиологические исследования показали, что синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) входит в десятку самых распространенных заболеваний, опережая сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных ГМП. Распространенность синдрома ГМП колеблется от 12 до 22%, несмотря на значительное снижение качества жизни, лишь 4–6,2% пациентов обращаются за помощью к специалистам.

Ключевые слова: пролапс гениталий, недержание мочи, менопауза, постменопауза, ГМП, пессарий, солифенацина сукцинат.

A.G. IMELBAYEVA, A.G. YASCHUK, MD, Prof., I.I. MUSIN

Bashkir State Medical University, Russia's Ministry of Health

OVERACTIVE BLADDER IN WOMEN WITH GENITAL PROLAPSE DURING MENOPAUSE

Epidemiological studies showed that overactive bladder (OAB) syndrome is among the ten most common diseases, ahead of diabetes, gastric ulcer and duodenal ulcer. In addition, the number of patients with OAB is steadily growing every year. Prevalence of OAB ranges from 12 to 22%, and despite a significant decline in the quality of life, only 4–6,2% of patients seek the help of professionals.

Keywords: genital prolapse, urinary incontinence, menopause, postmenopause, OAC, pessary, solifenacin succinate.

Согласно определению Международного общества по проблеме недержания мочи (НМ) (International Continence Society), под синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) понимают urgentное (повелительное, императивное) мочеиспускание (в сочетании с urgentным НМ или без него), обычно учащенное (более 8 р/сут) и сопровождающееся ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения) [1]. Частота ГМП достаточно велика и среди всех взрослых достигает 30% [1, 2]. При этом значимость ГМП объясняется не только его высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни таких больных вследствие влияния практически на все стороны жизни человека – социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [3, 4].

Основные факторы риска ГМП у женщин – это дефицит половых стероидов и наступление климактерия [5]. Роль эстрогенного дефицита в развитии императивных нарушений мочеиспускания связывают со структурными изменениями в мочевом пузыре ишемией, атрофическими изменениями в уретерии. НМ многими женщинами воспринимается как неизбежное в период менопаузы (постменопаузы) [6]. Частота распространенности НМ у женщин старших возрастных групп увеличивается, но изменяется соотношение возникновения разных видов недержания. Это серьезная проблема, влияющая на качество жизни более чем у 22 млн человек [1]. Число случаев стрессового недержания по мере увеличения длительности постменопаузы в популяции уменьшалось благодаря хирургическому лечению, в то время как частота неотложного НМ увеличивалась при длительности постменопаузы [4].

Цель исследования: улучшение результатов консервативного лечения у женщин с гиперактивностью мочевого пузыря в сочетании с пролапсом гениталий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении профилактического медицинского осмотра и исследований на клинических базах ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России была сформирована выборка численностью 141 женщина в менопаузе с пролапсом гениталий III–IV ст. по классификации POP-Q, которым было предложено анкетирование с целью выявления признаков urgentного НМ.

Больные были разделены на группы:

- I группа была представлена 57 пациентками в менопаузе с пролапсом гениталий менее 5 лет и ГМП. Возраст пациенток составил $61,9 \pm 7,5$ года.
- II группу составили 84 пациентки в менопаузе с пролапсом гениталий более 5 лет и ГМП. Возраст – $64,9 \pm 8,3$ года.

Основные факторы риска ГМП у женщин – это дефицит половых стероидов и наступление климактерия [5]. Роль эстрогенного дефицита в развитии императивных нарушений мочеиспускания связывают со структурными изменениями в мочевом пузыре, ЗПТ ишемией, атрофическими изменениями в уретерии

Критерием включения в исследование являлись женщины с ГМП и смешанной формой НМ, возникшими во время менопаузы и продолжающимися в течение 2 лет. Критерии исключения из исследования: наличие в анамнезе острых воспалительных заболеваний органов малого таза, психические заболевания, болезнь Паркинсона, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения, ожирение II–III степени.

Таблица 1. Выраженность симптомов ГМП по данным дневников мочеиспускания (n = 141)

Показатель (суммарно за 3-и сут.)	Среднее значение, М ± m
Количество мочеиспусканий	35,9 ± 2,5
Количество ночных мочеиспусканий	7,0 ± 1,2
Количество императивных позывов в дневное время	2,1 ± 0,1
Количество императивных позывов в ночное время	2,1 ± 0,1
Количество эпизодов ургентного НМ в дневное время	3,1 ± 0,3
Количество эпизодов ургентного НМ в ночное время	0,5 ± 0,1

Таблица 2. Распределение больных с ГМП по степени тяжести симптомов (n = 141)

Степень тяжести симптомов ГМП	Количество больных	Средняя сумма баллов, М ± m
1-я (легкая)	30 (22,0%)	58,84 ± 3,66
2-я (умеренная)	39 (28,0%)	72,65 ± 6,97
3-я (тяжелая)	72 (50,0%)	105,38 ± 9,70

Для объективной оценки мочеиспускания пациентки заполняли дневник мочеиспускания (табл. 1). Было применено ультразвуковое сканирование мочевого пузыря. С целью фиксации данных тяжелых и скрытых форм ГМП применено комплексное уродинамическое исследование (КУДИ). Состояние промежности оценивалось по стандартизированной классификации пролапса гениталий POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

В дальнейшем был проведен анализ зависимости описанной пациентками клинической картины от степени тяжести ГМП. Результаты исследований выявили отчетли-

вую корреляцию анатомических нарушений и тяжести течения заболевания.

Результаты: Все пациенты в зависимости от степени тяжести симптоматики ГМП были разделены на 3 группы: с легкой, умеренной и тяжелой степенью выраженности симптомов в соответствии с системой оценки тяжести симптомов ГМП (табл. 2) [7]. Определение степени тяжести симптоматики ГМП проводилось в баллах по формуле:

$$S = 2 \times A + B + 1^*,$$

где S – оценка тяжести симптоматики ГМП в баллах; A – частота мочеиспускания за 3-и сут.; B – частота императивных позывов за 3-и сут.

При оценке интенсивности урогенитальных расстройств 26,7% женщин I группы отмечали крайне выраженные нарушения, влияющие на повседневную жизнь, при этом 29,5% женщин II группы жаловались на умеренные нарушения мочеиспускания.

При сравнении отдельных форм пролапса тазовых органов достоверных различий между группами не выявлено. Но мы считаем необходимым отметить, что частота несостоятельности мышц тазового дна в I группе в 2 раза выше (p = 0,06) по сравнению со II группой.

Сравнение форм пролапса в I и II группах с поражением одного отдела представлено в таблице 3.

Осложненные формы пролапса органов малого таза с нарушением функции мочевого пузыря недостоверно выше отмечались в I группе (p = 0,03) у 38 (49,3%) больных; во II группе – у 29 (34,5%).

Как видно из таблицы 4, достоверных различий между группами по длительности заболевания не выявлено. Во всех группах почти половина пациенток обратилась за хирургической помощью при длительности заболевания от 1 года до 10 лет.

Интересен факт, что у 30 (52,6%) женщин из I группы НМ возникало не одновременно с пролапсом гениталий,

* Прибавляется 1 балл, если у пациента имеется ургентное НМ.

Таблица 3. Формы пролапса тазовых органов

Группа	Цистоцеле		Ректоцеле		Энтероцеле		Опущение или выпадение матки	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I n = 57	41	53,3	19	24,7	2	2,6	40	52,0
II n = 84	44	52,3	25	29,8	4	4,8	22	26,2

Примечание. Различия достоверны (p < 0,05).

Таблица 4. Давность пролапса гениталий и недержания мочи

Группа	1–3 года		3–5 лет		5–10 лет		Более 10 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I n = 57	29	37,650	23	29,940	7	9,112	-	-
II n = 84	6	7,1	26	31	36	42,843	16	19,1

Примечание. Различия достоверны (p < 0,05).

а сначала развивалось НМ с последующим развитием пролапса тазовых органов.

При эхографическом исследовании определялись следующие параметры, согласно данным В.И. Краснополяского (2003): длина мочеиспускательного канала, ширина уретры на уровне шейки мочевого пузыря, величина уретровезикального угла [8]. Для удержания мочи длина мочеиспускательного канала должна соответствовать 2,7 см. Ширина проксимального отдела уретры не должна превышать 0,98 см. Уретровезикальный угол в покое находится в диапазоне 54–110°, в среднем 95°. Таким образом, ультрасонографическое исследование позволяет проводить диагностику стрессового НМ [9]. Данные представлены в *таблице 5*.

Таблица 5. Результаты ультразвукового исследования

Группа	Длина уретры (проба Вальсальвы)	Ширина уретры	Угол в покое	Угол при напряжении
I n = 57	1,2 ± 0,6	0,3 ± 0,3	167 ± 1,5	178 ± 6,2
II n = 84	0,8 ± 5,4	0,6 ± 0,2	169 ± 0,2	172 ± 1,9

Смещение уретровезикального сегмента является одной из причин развития пролапса тазовых органов и может быть легко выявлено при ультразвуковом исследовании.

КУДИ проводилось до лечения. Из *таблицы 6* видно, что наиболее частой причиной НМ при пролапсе тазовых органов являлось нарушение в виде гиперактивности детрузора или нестабильности уретры – у 8 (34,8%) пациенток из I группы и 2 (10,0%) пациенток из II группы. Клинически во II группе у этих женщин отмечались жалобы на императивные позывы и частое мочеиспускание.

Из наиболее характерных уродинамических симптомов у пациенток с НМ следует выделить уменьшение функциональной длины уретры, снижение максимального давления закрытия уретры, выявленные у 56 и 58% соответственно. А увеличение цистометрического объема

мочевого пузыря и количества остаточной мочи наблюдалось у 22,4 и 32,8% пациенток II группы с пролапсом тазовых органов.

Необходимо отметить особенности результатов уродинамического исследования при пролапсе тазовых органов в сочетании с НМ. Это отсутствие корреляции между степенью уродинамического нарушения и клиническими проявлениями заболевания, возможность получения ложноположительных результатов в 26,1% случаев, а также ложноотрицательных данных в 13,1% случаев.

Пациенткам I группы была предложена консервативная терапия с применением пессария и солифенацина сукцината в дозе 5 мг в течение 6 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, мочеиспускание становится более устойчивым, без признаков обструктивного мочеиспускания.

У 30 (52,6%) женщин через 3 месяца отмечен положительный эффект. В 5 (8,7%) случаях проведено оперативное лечение, нами это трактовалось как прогрессирование патологического процесса. У 2 (3,5%) женщин было отмечено ухудшение состояния в виде нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, которым в последующем было рекомендовано отказаться от приема солифенацина сукцината. У 20 (35%) пациенток отмечена положительная динамика, но данная группа продолжила прием солифенацина сукцината до 6 месяцев.

Можно предположить, что произвольные сокращения детрузора и утяжеление симптоматики гиперактивности мочевого пузыря зависят от длительности менопаузы и длительности течения пролапса тазовых органов

Можно предположить, что произвольные сокращения детрузора и утяжеление симптоматики гиперактивности мочевого пузыря зависят от длительности менопаузы и длительности течения пролапса тазовых органов.

Таблица 6. Показатели комплексного уродинамического исследования

Группа		Параметры КУДИ					
		Нормофлексия детрузора	Нестабильность уретры	Уменьшение функциональной длины уретры	Снижение максимального давления закрытия уретры	Увеличение цистометрического объема мочевого пузыря	Увеличение количества остаточной мочи (более 100 мл)
I n = 57	Абс.	18	2	18.	17	3	6
	%	78,331,6	8,73,5	78,331,6	73,930	13,1	26,110,5
II n = 84	Абс.	19	19	4	4	8	10
	%	95,022,6	95,022,6	20,04,8	20,04,8	40,0	50,011,9

Примечание. Различия достоверны (p < 0,05).

Пациенткам II группы было проведено оперативное лечение с последующей медикаментозной коррекцией ГМП с применением солифенацина сукцината в дозе 5 мг. От приема солифенацина сукцината отказалось 16 (19%) женщин, аргументируя это тем, что после оперативного лечения пропали признаки ургентного НМ.

ВЫВОДЫ

Можно утверждать, что в результате сопоставления анатомических и клинических нарушений возможна дифференциальная диагностика типов стрессовой инконтиненции. НМ при напряжении разделено на заболевание, связанное с дислокацией и ослаблением связочного аппарата, неизмененного мочеиспускательного канала и уретро-везикального сегмента, что относится к анатомическому НМ, а также связанное с изменениями в самом мочеиспускательном канале и сфинктерной системе, приводящими к нарушению функции замыкательного аппарата. Полученные данные способствовали выбору тактики ведения пациенток с пролапсом и ГМП продолжительностью более 10 лет. Мы считаем, что применение урогинекологического pessaria является возможным консервативным методом лечения при абсолютных противопоказаниях к оперативному лечению, т. к. проведенное исследование показало высокую эффективность совместного назначения медикаментозной коррекции проявлений синдрома ГМП с применением солифенацина сукцината в дозе 5 мг у женщин с пролапсом длительностью

менее 5 лет для лечения ГМП. Проведенная терапия привела к существенному снижению выраженности симптоматики ГМП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Hullfish K, Fenner D, Sorser SA, Visger J, Clayton A, Steers WD. Postpartum depression, urge urinary incontinence, and overactive bladder syndrome: Is there an association? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007, 18: 1121-1126.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(1): 4-20.
3. Tikkinen KA, Auvinen A, Tiitinen A, Valpas A, Johnson TM, Tammela TL. Reproductive factors associated with nocturia and urinary urgency in women: A population-based study in Finland. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(153): e1-12.
4. Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR, McIlwain M, Dahl NV. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the multicenter assessment of transdermal therapy in overactive bladder with oxybutynin trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 1730-1735.
5. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Деев А.Д. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*, 2005, 3: 32-36.
6. Hashim H, Abrams P. Is the bladder an unreliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol*, 2006, 175: 191-194.
7. Waetjen LE, Feng WY, Ye J, Johnson WO, Greendale GA, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow SD, Gold EB. Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstetrics and Gynecology*, 2008, 111: 667-677.
8. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д. Диагностика типов недержания мочи у женщин при пролапсе гениталий. *Вестник*, 1999, 3: 53-56.
9. Oelke V, Khullar H. Review on ultrasound measurement of bladder or detrusor wall thickness in women: techniques, diagnostic utility, and use in clinical trials. *World J Urol*, 2013, 31: 1093-1094.

МИНЭКОНОМРАЗВИТИЯ ПРЕДЛОЖИЛО НОВЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА ЛЕКАРСТВ

Минэкономразвития предложило расширить сферу применения информационно-аналитической системы (ИАС) мониторинга лекарственных препаратов: контролировать не только их средние цены, но и остатки препаратов в больницах, а также обоснованность назначения и доступность для пациентов.

Разработка ИАС ведется по поручению президента РФ. Ожидалось, что она должна быть запущена в тестовом режиме к началу марта, а в рабочем – с января 2018 г. Однако ее разработка затягивается: по словам источника издания в Белом доме, пока неясно, как себя поведет система – есть опасения, что ее запуск усложнит работу более общей единой информсистемы закупок (ЕИС).

Основная проблема с ИАС в том, что Минздравом не разработаны ключевые акты: правила определения начальной цены контрактов и описание лекарственных препаратов как объектов закупок. Проекты документов были представлены в декабре, но их финальные версии не утверждены. В Минздраве подтвердили, что сейчас готовятся нормативные правовые акты, необходимые для того, чтобы пользователи ЕИС могли вносить в нее сведения по заключенным контрактам.

СОВЕТ ФЕДЕРАЦИИ ОБЕСПОКОЕН РОСТОМ РАСХОДОВ РЕГИОНОВ НА ОМС НЕРАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ

Комитет Совета Федерации по бюджету и финансовым рынкам предложил обсудить возможность передачи полномочий по оплате страховых взносов на ОМС неработающих граждан, состоящих на учете в службе занятости, на федеральный уровень и оценить целесообразность предоставления субсидий регионам из федерального бюджета на софинансирование расходов по уплате страховых взносов на ОМС неработающего населения.

Рекомендации СФ связаны с ежегодным ростом расходов бюджетов субъектов РФ на обязательное медицинское страхование неработающего населения. «Высокая нагрузка на бюджеты субъектов Российской Федерации по уплате страховых взносов на ОМС неработающего населения приводит к дефициту средств региональных бюджетов на финансовое обеспечение территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в части оплаты медицинской помощи, не включенной в обязательное медицинское страхование», – уточняется в материалах Совета Федерации.



А.В. ЛЕДИНА¹, к.м.н., М.Б. ХАМОШИНА², д.м.н., Е.В. ЛЕДИН³, к.м.н.^{1, 2, 3} Российский университет дружбы народов, Москва¹ Группа компаний «Мать и дитя», клинический госпиталь «Лапино», Московская обл.³ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва

ЭКСТРАКТ РАСТЕНИЯ CIMICIFUGA RACEMOSA –

АЛЬТЕРНАТИВА ГОРМОНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В ЛЕЧЕНИИ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Эстрогендефицитные состояния, проявляющиеся возникновением вазомоторных симптомов, психологических и эмоциональных нарушений, урогенитальных расстройств, других осложнений, могут возникать вследствие возрастного (физиологического) угасания функции яичников, в связи с резким снижением продукции половых стероидов у женщин, получающих лечение по поводу рака молочной железы, что приводит к значительному снижению качества жизни и, как и в общей популяции женщин, требует терапии этого патологического состояния. В статье представлены современные данные о принципах менопаузальной гормональной терапии, основанные на положениях глобального консенсуса, возможностях и достижениях фитотерапии, дискуссионные вопросы лечения климакса.

Ключевые слова: эстрогенный дефицит, климактерический синдром, рак молочной железы, менопаузальная гормональная терапия, фитотерапия, цимицифуга рацемоза (*Cimicifuga racemosa*).

A.V. LEDINA¹, PhD in Medicine, M.B. KHAMOSHINA², MD, E.V. LEDIN³, PhD in Medicine.^{1, 2, 3} People's Friendship University of Russia, Moscow¹ Mother and Child Group of Companies, Lapino Clinical Hospital, Moscow region³ Medical Rehabilitation Center, Moscow, MoH RF

CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACT AS AN ALTERNATIVE TO HORMONE THERAPY IN THE MANAGEMENT OF ESTROGEN DEFICIENCIES

Estrogen deficiencies manifested by vasomotor symptoms, psychological and emotional disorders, urogenital disorders and other complications may be initiated by age-related (physiological) ovarian failure, or a sharp decline in the production of sex steroids in women treated for breast cancer. That results in a significant reduction in the quality of life of women, including general population, and requires treatment. The article tells about the current principles of menopausal hormone therapy based on the provisions of the global consensus, the potential and advancements in herbal medicine, and highlights debatable topics in the management of menopause.

Keywords: estrogen deficiency, menopausal syndrome, breast cancer, menopausal hormone therapy, herbal medicine, *Cimicifuga racemosa*.

Повышение качества жизни пациентов является приоритетным направлением деятельности акушеров-гинекологов, которые оказывают лечебно-консультативную помощь женщинам зрелого возраста. Известно, что в период возрастной перестройки нейроэндокринной системы на фоне прогрессирующего угасания функции яичников изменяются гормональные взаимоотношения в организме, нарушается физиологическое и метаболическое равновесие, адаптационные механизмы, что в значительной степени определяется резервными возможностями высших отделов центральной нервной системы, изменениями гипоталамических, гипофизарных структур и яичников, генетическими, социальными и другими факторами. Сложный период начала климактерия клинически проявляется возникновением характерных симптомов, зачастую оказывающих неблагоприятное влияние на социальную жизнь и здоровье женщины.

В развитии патологического климакса доказана значимость психоэмоционального стресса: более легкое, менее продолжительное течение климактерического

синдрома (КС) наблюдается, как правило, у практически здоровых женщин. Тяжелое течение связано со значительным снижением адаптационных возможностей организма, особенно у женщин с сопутствующей соматической патологией. Выраженные приливы, особенно проявляющиеся задолго до прекращения менструаций, относятся к неблагоприятным факторам, служат показателем повышения чувствительности организма женщины к эстрогенной недостаточности и являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и серьезных метаболических расстройств [1, 2], остеопороза [3].

Патологическое течение климакса, проявляющееся потерей костной массы, возникновением выраженных вазомоторных симптомов, психологических и эмоциональных нарушений, урогенитальных и сексуальных расстройств и других осложнений, приводит к значительному снижению качества жизни женщин и требует терапии этого патологического состояния.

Проблема лечения КС является чрезвычайно актуальной, в ее решении накоплен достаточно большой опыт,

который постоянно совершенствуется. Последнее десятилетие ознаменовалось фундаментальными и клиническими исследованиями в области безопасности, эффективности, оптимизации сроков назначения и длительности применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (т. н. окно благоприятного воздействия ЗГТ) [4].

В Париже в 2012 г. состоялся круглый стол, посвященный вопросам МГТ, на котором были сформулированы основные положения глобального консенсуса, термин «заместительная гормональная терапия» заменен на «менопаузальная гормональная терапия», что подчеркивает возрастную направленность терапии, изложены подходы к МГТ и сформулированы основные ее принципы.

Как было показано ранее, наиболее эффективным средством лечения вазомоторных симптомов, связанных с менопаузой в любом возрасте женщины, является гормональная терапия. В соответствии с положениями глобального консенсуса считается, что до 60 лет (или первые 10 лет после менопаузы) польза от МГТ, проводимой для лечения вегетососудистых симптомов, для профилактики остеопороза, снижения риска ишемической болезни сердца, превышает риски (окно благоприятного воздействия). Терапия может проводиться длительное время (5–10 лет) с периодической оценкой индивидуального баланса польза/риск для минимизации возможного неблагоприятного влияния на здоровье женщины [4].

МГТ является стандартом лечения КС. Она воздействует на большинство связанных с менопаузой патологических процессов, быстро улучшает состояние, однако при выборе препарата и режима необходимо учитывать возраст пациентки, анамнез, наличие экстрагенитальной патологии, принимать во внимание проведенные ранее операции, показания и противопоказания к лечению, его стоимость, возможность возникновения побочных эффектов и др.

При первичном обращении женщины для подбора терапии обязательным является обследование пациентки, которое начинается с тщательного сбора анамнеза и включает измерение артериального давления, гинекологическое и цитологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с тщательным исследованием состояния эндометрия, маммографию, гормональный и биохимический анализ крови.

Перед назначением МГТ необходимо уточнить состояние матки, длительность течения климактерия, основные жалобы больной, что необходимо для индивидуального выбора препарата и режима его приема.

Назначение МГТ даже после тщательно проведенного обследования может вызывать часто необоснованные опасения пациенток, и поэтому не все женщины соглашались на прием гормональных препаратов.

В этой связи все больший интерес представляют альтернативные негормональные виды лечения: фитотерапия, применение антиоксидантов, гомеопатических средств, методов физического воздействия, плазмаферез. Несмотря на то что их положительное влияние широко представлено, новые возможности, показания, аспекты применения активно изучаются.

Фитопрепараты нашли свое применение во всех областях современной медицины. Входящие в состав растений биологически активные компоненты – фитоэстрогены обладают эстроген- и антиэстрогенподобными эффектами. Оказывая сходное с эстрогенами действие, эти субстанции положительно влияют на патологические проявления климактерия. Фитопрепараты также эффективны при лечении предменструального синдрома, дисменореи, меноррагии.

Пищевыми источниками фитоэстрогенов являются бобовые, соя, ростки пшеницы, некоторые ягоды. Фитоэстрогены связываются с рецепторами эстрогенов в организме человека, конкурентно замещая эстрадиол и воздействуя на органы-мишени. Это замещение активной формы эстрогенов на менее активную фитопрепаратов снижает пролиферативную активность клеток и оказывает благоприятный эффект в отношении рака молочной железы (РМЖ), толстой кишки [5, 6], а у мужчин – и простаты [7].

В справочной литературе по традиционной медицине описано положительное влияние на течение климакса отваров, настоев и настоек, приготовленных из различных частей растений степного ревеня, зверобоя продырявленного, женьшеня, элеутерококка, аралии маньчжурской, боярышника кроваво-красного, вероники лекарственной, ежевики сизой, хмеля обыкновенного, пустырника, донника лекарственного и других трав. Они, как правило, являются эффективными средствами при лечении климактерических неврозов, вегетативных и сосудистых расстройств. Активные компоненты этих растений обладают гормономиметическим, слабым эстрогеновым, спазмолитическим, седативным, анксиолитическим действием. Также они традиционно применяются с целью повышения общего тонуса организма, повышения работоспособности, а также как антиоксиданты, адаптогены и иммуномодуляторы [8].

Назначение МГТ даже после тщательно проведенного обследования может вызывать часто необоснованные опасения пациенток, и поэтому не все женщины соглашались на прием гормональных препаратов

Из давня в народной медицине для лечения ряда заболеваний (например, ревматизм) использовалась *Cimicifuga racemosa*. Позднее препараты из этого растения стали применять для лечения женских болезней. *Cimicifuga racemosa* – black cohosh – воронец кистевидный – клопогон кистевидный – это многолетнее травянистое растение, активные вещества которого (органоселективные и высокоспецифические фитоэстрогены с выраженным допаминергическим, эстрогенподобным и органоселективным действием) избирательно воздействуют на переднюю долю гипофиза. Фитогормоны, выделенные из цимицифуги (гликозиды изофлавоноидов), преобразуются в кишечнике кишечными бактериями в соединения с эстрогеновой активностью – энтеролактон и энтеродиол.

Именно эти соединения, обладающие слабыми эстрогенными свойствами, влияют на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов (ароматаз), действуют на внегонадное образование эстрогенов, избирательно связываются с эстрогеновыми рецепторами, конкурентно вытесняя более активный эстрадиол и оказывая, таким образом, дополнительно антипролиферативный эффект [9].

Отсутствие стимулирующего влияния фитоэстрогенов цимицифуги на эндометрий подтверждено как в эксперименте на животных, так и клинической практикой [10].

Многие женщины в качестве адъювантного лечения получают тамоксифен – селективный модулятор рецепторов эстрогенов, что примерно в 80% случаев приводит к возникновению приливов, треть из которых оценивается женщинами как выраженные или тяжелые

В экспериментальных исследованиях на животных было показано положительное влияние препаратов *Vitis Agnus Castus* на костное ремоделирование [11]. При сравнительном анализе эффективности и воздействии на проявления КС и костные маркеры препаратов конъюгированных эстрогенов и цимицифуги в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что по своей способности облегчать климактерические симптомы фитопрепарат эквивалентен конъюгированным эстрогенам и значительно более эффективен, чем плацебо. Кроме того, было подтверждено, что оба лечебных средства оказывают благоприятное воздействие на процессы костного метаболизма [12, 13].

Вопрос сопутствующей терапии особенно актуален у женщин, страдающих РМЖ. Данная группа пациентов испытывает большее количество проблем с приливами, чем женщины из общей популяции, что обусловлено несколькими причинами. Одной из них является то, что женщины в перименопаузе могут относительно резко перейти в состояние дефицита эстрогена под воздействием химиотерапии или кастрации (хирургической или лучевой). Также многие женщины в качестве адъювантного лечения получают тамоксифен – селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), что примерно в 80% случаев приводит к возникновению приливов, треть из которых оценивается женщинами как выраженные или тяжелые. Частота и тяжесть приливов усиливается в периоде климактерия и при длительном приеме препарата. Данный фактор может ограничивать применение тамоксифена, что, в свою очередь, может влиять на результаты противоопухолевого лечения. Также на вероятность возникновения и тяжесть приливов может оказывать влияние наследственный фактор – генотип специфичных эстрогеновых рецепторов [14]. Более того, определены относительные противопоказания к проведению системной терапии эстрогенами у женщин, имеющих в анамнезе РМЖ.

По данным Hernández Munoz G, Pluchino S. (2003), Rostock et al. (2011), было установлено, что применение

препаратов на основе растения *Cimicifuga racemosa* способствует уменьшению этих проявлений и симптомов климактерия (горячие приливы, повышенная потливость, нарушения сна, настроения) при лечении женщин после перенесенного РМЖ [15–17]. Кроме того, установлено, что препараты цимицифуги оказывают цитотоксическое действие на клетки РМЖ и способствуют активации апоптоза [18, 19], а при одновременном приеме с тамоксифеном оказывают синергический эффект в отношении ингибирования роста опухолевых клеток [20].

Однако, по мнению ряда исследователей, основанному на метаанализах клинических исследований, эффективность цимицифуги при лечении проявлений эстрогенного дефицита у женщин, перенесших РМЖ, не всегда подтверждается, и возможности фитотерапии требуют дальнейшего изучения [21, 22].

Препараты цимицифуги могут назначаться также при дисменорее, для восстановления менструального цикла, при лечении бесплодия, в пубертатном возрасте при длительном становлении менструальной функции [23, 24].

Экстракт корневищ цимицифуги применяется для лечения КС. Основные показания к назначению – психоэмоциональные и вегетососудистые нарушения в перименопаузальный период, которые сопровождаются повышенной потливостью, приливами, нарушениями сна, депрессией, повышенной возбудимостью. Цимицифуга может быть рекомендована для лечения ранних проявлений КС, в т. ч. при сохраненном менструальном цикле, наличии противопоказаний к МГТ, отказе женщины от гормональной терапии, наличии пролиферативных изменений в молочных железах и гиперплазии эндометрия [25].

Противопоказаниями к назначению экстракта корневищ цимицифуги являются аллергические реакции, эстрогензависимые заболевания (поскольку клинические данные по использованию препаратов, содержащих экстракт корневищ цимицифуги, у данной категории больных отсутствуют). Кроме того, не рекомендуется назначать цимицифугу во время беременности и лактации. При приеме препарата побочные эффекты возможны, но крайне редки. Могут отмечаться временные боли в области желудка, аллергические реакции на компоненты препарата.

Эффективность экстракта цимицифуги рацемозы подтверждена многочисленными исследованиями, проведенными как в России, так и за рубежом [26, 27].

Лечение эстрогендефицитных состояний, и в большей степени КС, надо начинать с проведения беседы о необходимости коррекции образа жизни, соблюдения режима труда и отдыха, правильного питания

В частности, положительный результат при лечении 75 женщин с естественной и хирургической менопаузой (средний возраст 51,2 года) был описан В.Н. Прилепской и соавт. в 2007 г. [28]. Оценка эффективности лечения проводилась путем динамической регистрации индекса

Куппермана, который до лечения цимицифугой составлял 25,7 балла, к концу 3-го месяца лечения снизился до 14,6 балла ($p < 0,05$).

И.В. Рафаэлян и соавт. также показали высокую эффективность, достоверное уменьшение частоты и выраженности симптомов КС у 35 пациенток, принимавших экстракт цимицифуги рацемозы в течение 6 мес. Важным фактом оказалось то, что на фоне лечения были выявлены положительные изменения липидного спектра крови при отсутствии гепатотоксического эффекта, повышение уровня сывороточного серотонина, что было расценено как дополнительный положительный эффект препарата [29].

Для лечения депрессивных, психоэмоциональных расстройств, которые характерны для периода перименопаузы, в народной медицине используются настои, настойки, отвары травы боярышника, корня валерианы, цветки календулы и шалфей. Возможно применение различных сборов, например цветков бузины, травы гречихника, плодов аниса, травы фиалки трехцветной, корня тальника, коры крушины, цветков календулы, просвирника. Показаны также медицинские препараты белладонны и спорыньи.

Преимуществами альтернативной терапии в лечении КС, как и в других клинических ситуациях, является высокое качество, хорошая переносимость, эффективность фитопрепаратов, сравнимая с современными химиопрепаратами, возможность их применения в комплексной терапии и на протяжении длительного времени.

Лечение эстрогендефицитных состояний, и в большей степени КС, надо начинать с проведения беседы о необходимости коррекции образа жизни, соблюдения режима труда и отдыха, правильного питания. В качестве стартовой терапии эффективной может быть физиотерапия, которая имеет ряд преимуществ и при длительном патологическом течении климактерия.

Таким образом, подход к альтернативной терапии КС и эстрогендефицитных состояний должен быть индивидуальным, в сложных случаях требует консультирования у врачей смежных специальностей. Коррекцию состояния следует проводить с учетом пожеланий пациентки, результатов обследования, с оценкой риска и пользы от проводимой терапии, чтобы лечение достигло эффекта и способствовало улучшению качества жизни женщины.



ЛИТЕРАТУРА

- Юренина С.В., Дубровина А.В. Применение ультразвуковых доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии. *Проблемы репродукции*, 2015, 21(3): 132-136.
- Gast GC et al. Monopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2008, 51: 1492-1498.
- Martinez-Perez JA, Chavida F, Perz M. Severity of menopausal symptoms and cardiovascular and osteoporosis risk factors. *Climacteric*, 2013, 16(2): 226-234.
- Сметник В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование. *Акушерство и гинекология*, 2015, 7: 83-87.
- Alipour S., Jafari-Adli S., Eskandari A. Benefits and harms of phytoestrogen consumption in breast cancer survivors. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, 16(8): 3091-3096.
- Zhang Y et al. Genistein, a soya isoflavone, prevents azoxymethane-induced up-regulation of WNT/ β -catenin signalling and reduces colon pre-neoplasia in rats. *Br. J. Nutr.*, 2013, 14, 109(1): 33-42.
- Pavese JM, Krishna SN, Bergan RC. Genistein inhibits human prostate cancer cell detachment, invasion, and metastasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 100(Suppl 1): 431S-436S.
- Большая энциклопедия народной медицины. М.: Эксмо, 2006. 1088 с.
- Xi S et al. Effect of Isopropanolic Cimicifuga racemosa Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2014, 2014: 717686.
- Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). *Медицинский совет*, 2014, 7: 54-57.
- Li JX et al. Triterpenoids from Cimicifuga rhizoma, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. *Maturitas*, 2007, 20, 58(1): 59-69.
- Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*, 2006, 13(2): 185-196.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 2003, 14, 44(Suppl 1): S67-77.
- Jin Y et al. Estrogen receptor genotypes influence hot flash prevalence and composite score before and after tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5849.
- Rostock M et al. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints: a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(10): 844-848.
- Liske E et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifuga racemosa rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J. Womens Health Gend. Based. Med.*, 2002, 11(2): 163-174.
- Hernández Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas*, 2003, 44(Suppl 1): S59-S65.
- Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005, 90(3): 233-239.
- Hostanska K et al. Cimicifuga racemosa extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2004, 84(2): 151-160.
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*, 2015, 10(4): 65.
- L'Espérance S et al. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*, 2013, 21: 1461-1474.
- Fritz H et al. Black Cohosh and Breast Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*, 2014, 13(1): 12-29.
- Shahin AY et al. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients: a randomized trial. *Reprod. Biomed. Online*, 2008, 16(4): 580-588.
- Kamel HH. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013, 168(1): 60-63.
- Merchant S, Stebbing J. Black cohosh, hot flushes, and breast cancer. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 137-138.
- Mohammad-Alizadeh-Charandabi S et al. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Clin. med.*, 2013, 8(1): 20.
- Shahnazi M et al. Effect of black cohosh (cimicifuga racemosa) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J. Caring Sci*, 2013, 1, 2(2): 105-113.
- Прилещкая В.Н., Ледина А.В., Михайлова О.И. Материалы Международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». М., 2003. С. 206.
- Рафаэлян И.В. и соавт. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта Cimicifuga racemosa в терапии больных с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 6: 86-90.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ МИФЕПРИСТОНОМ

НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Цель исследования: оценка качества жизни пациенток с симптомной миомой матки размером до 12 недель беременности на фоне использования мифепристона 50 мг ежедневно непрерывным курсом в течение 3 месяцев.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с участием 141 пациентки с миомой матки, которым в качестве медикаментозной терапии назначали мифепристон (Гинестрил®) по 50 мг в непрерывном режиме в течение 3 месяцев. С целью оценки изменения количества маточных кровотечений каждая пациентка вела дневник самоконтроля, в котором отмечала количество использованных гигиенических прокладок. Оценка размеров матки и миоматозных узлов проводилась при эхографическом исследовании. Оценка интенсивности боли проводилась по визуально-аналоговой шкале (10-балльная шкала боли ВАШ). Оценка качества жизни пациенток и удовлетворенность ими проведенной терапией проводилась также по 10-балльной шкале ВАШ. Учет жалоб, данных объективного обследования, результатов эхографического исследования проводился до и сразу после окончания лечения (1-й и 2-й визиты).

Результаты исследования. Медикаментозная терапия пациенток с миомой матки препаратом Гинестрил® (мифепристон 50 мг) в течение 3 месяцев позволила получить статистически достоверное ($p < 0,001$) улучшение по всем оцениваемым параметрам: у подавляющего большинства пациенток удалось достичь контроля над менструальной кровопотерей (уменьшение длительности и объема кровотечения), причем у 85 пациенток (60,3%) достигнута обратимая медикаментозная аменорея и у 43 пациенток (30,5%) – олигоменорея; у подавляющего большинства пациенток удалось достичь уменьшения степени выраженности болевого синдрома по ВАШ, причем у 118 (83,7%) пациенток после проведенного лечения данный параметр оценен как «слабая боль/отсутствие боли». По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечено статистически значимое уменьшение количества визуализируемых миоматозных узлов (в среднем с 2,1 до 1,9), объема доминантного миоматозного узла (в среднем на 65% – с 37,34 до 13,27 см³) и самой матки (в среднем на 35% – с 182,71 до 118,09 см³). Кроме того, согласно мнению пациенток, высокая оценка качества жизни и удовлетворенность терапией достигнуты у подавляющего большинства – 99,9% пациенток.

Выводы. Таким образом, результаты данного исследования показали, что препарат Гинестрил® высокоэффективен, безопасен и перспективен в медикаментозной терапии миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, мифепристон 50 мг, Гинестрил®, качество жизни пациенток.

S.A. LEVAKOV, MD, Prof., N.A. SHESHUKOVA, MD, Prof.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

THE EFFECT OF TREATMENT WITH MIFEPRISTONE ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

Purpose of the study: evaluation of the quality of life of patients with symptomatic uterine myoma up to 12 weeks of gestation against a background of mifepristone 50 mg daily continuously for 3 months.

Material and methods. The prospective study involved 141 patients with uterine myoma who received treatment with mifepristone (Gynestril®) 50 mg continuously for 3 months. In order to evaluate changes in the volume of uterine bleeding, each patient kept a diary where she registered the number of sanitary napkins used. Sonographic examination was used to evaluate the size of the uterus and fibroids. The Visual Analogue Scale (10-point VAS scale) was used to assess the pain intensity. Quality of life of patients and their satisfaction with the therapy was also evaluated by a 10-point VAS scale. The complaints, physical examination data and results of sonographic studies were recorded before and immediately after the end of treatment (1st and 2nd visits).

Study results. Drug therapy with Gynestril® (mifepristone 50 mg) for patients with uterine myoma for 3 months helped to obtain a statistically significant ($p < 0.001$) improvement across all the evaluated parameters: in a large majority of patients, control of menstrual blood loss was achieved (decreased duration and volume of bleeding), while 85 patients (60.3%) achieved reversible drug-induced amenorrhea, and 43 patients (30.5%) - oligomenorrhea; a large majority of patients achieved reduction of pain severity according to VAS, while in 118 (83.7%) patients the parameter was estimated as "slight pain/no pain" after the end of treatment. According to the ultrasound results, a statistically significant decrease was achieved in the number of displayable fibroids (from 2.1 to 1.9 at an average), the volume of the dominant myoma node (on average by 65% from 37.34 to 13.27 cm³) and of the uterus (an average of 35% from 182.71 to 118.09 cm³). In addition, a vast majority of patients - 99.9% - evaluated the quality of life and satisfaction with treatment as high.

Conclusions. Therefore, the results of the study demonstrate that Gynestril® is highly effective, safe and promising in the pharmaceutical treatment of uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, mifepristone 50 mg, Gynestril®, quality of life of patients.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – самая часто встречающаяся доброкачественная моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. У 25% пациенток миома матки развивается медленно и не сопровождается выраженными клиническими признаками, т. е. протекает бессимптомно. Диагноз миомы матки в таких случаях ставится на основании увеличения матки и изменения ее формы при гинекологическом и эхографическом исследовании [1].

Однако более половины пациенток с миомой матки предъявляют активные жалобы на нарушение менструальной функции по типу меноррагий, менометроррагий, ациклических маточных кровотечений, нередко приводящих к анемии. Именно этот клинический симптом является одним из наиболее частых показаний к госпитализации женщин в стационар и проведению оперативных вмешательств.

У пациенток репродуктивного возраста миома матки встречается с частотой 20–40%, а у 1/3 женщин она становится симптомной [2]. В этой возрастной группе имеют место определенные трудности, с которыми врач сталкивается при выборе лечебной тактики и которые обусловлены желанием пациенток сохранить менструальную и репродуктивную функцию. Принимая во внимание высокую распространенность миомы матки среди молодых женщин, по-прежнему не теряет своей актуальности дальнейшее изучение различных подходов к лечению таких пациенток с целью сохранения их фертильности и улучшения качества жизни.

Выбор тактики лечения зависит от возраста пациентки, желания сохранить репродуктивную функцию, клинической картины заболевания. Современными тенденциями в лечении миомы матки являются активная тактика ведения больных; рост органосохраняющих операций; широкое применение медикаментозного лечения.

Учитывая, что существенную роль в возникновении и росте миомы играет прогестерон, а эстрогены выполняют лишь вспомогательную роль, регулирование уровня прогестероновых рецепторов может служить одним из необходимых компонентов в медикаментозном лечении миомы матки [3].

Медикаментозное лечение направлено на торможение роста опухоли, регресс клинических симптомов, сохранение репродуктивной функции у пациенток фертильного возраста. Применение агонистов ГнРГ у женщин репродуктивного возраста связано с некоторыми ограничениями, поскольку у данной группы препаратов имеет место наличие побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов. Антигестагены (в частности, мифепристон) – вещества, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов, но при этом отсутствуют изменения уровня эстрогенов.

Ранее в исследованиях было показано, что применение антигестагена мифепристон в дозе 50 мг ежедневно в течение 3 месяцев способствует сокращению размеров узлов до 58% [4]. У подавляющего числа больных наблюдается аменорея, что является благоприятным эффектом мифепристона у женщин, страдающих меноррагиями; прекращаются тазовые боли. Даже длительное применение мифепристона

не влияет на состояние минеральной плотности костной ткани и не вызывает других эстрогенобусловленных нежелательных явлений: приливов, сухости слизистых оболочек и др. А возможные изменения эндометрия, связанные с действием мифепристона, носят доброкачественный и обратимый характер, не требуют принятия мер и самостоятельно разрешаются после завершения курса лечения.

В нашей стране мифепристон в дозе 50 мг зарегистрирован под торговым названием Гинестрил®. Гинестрил® имеет существенные преимущества среди множества других методов лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста не только в качестве адъювантной терапии (по данным И.Ф. Фаткуллина [5], назначение препарата после миомэктомии способствует уменьшению частоты рецидивов миомы в 4,25 раза), но и в длительном режиме в качестве самостоятельной медикаментозной терапии миомы матки. Гинестрил® уменьшает размеры миоматозных узлов, препятствует прогрессированию заболевания, откладывая, а возможно, и предотвращая оперативное лечение.

Целью настоящего исследования явилось изучение качества жизни пациенток с симптомной миомой матки размером до 12 недель беременности на фоне использования мифепристона 50 мг ежедневно непрерывным курсом в течение 3 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование, в которое вошла 141 женщина с миомой матки. Обследованные пациентки в возрасте от 25 до 35 лет, средний возраст $28,2 \pm 2,9$ лет.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Репродуктивный возраст.
2. Желание женщины сохранить менструальную и репродуктивную функцию.
3. Наличие симптомной миомы матки: размеры узлов до 8 см, количество – 1–3; локализация – межмышечная и/или субмукозная, 2-й тип.
4. Неотягощенный соматический анамнез.
5. Отсутствие острого воспалительного процесса органов малого таза.
6. Отсутствие противопоказаний к назначению мифепристона.
7. Информированное согласие пациентки на проведение терапии препаратом Гинестрил®.

В исследование не были включены женщины с наличием сочетанной патологии матки и онкологическими заболеваниями в анамнезе.

У всех пациенток изучали анамнестические и объективные данные: наследственность, перенесенные инфекционные заболевания, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Кроме того, уточняли особенность и характер менструальной функции – возраст менархе, характер, болезненность, объем менструальной кровопотери.

С целью оценки изменения количества маточных кровотечений каждая пациентка вела дневник самоконтроля, в котором отмечала количество использованных гигиенических прокладок. Оценка интенсивности боли на фоне проводимой терапии проводилась по 10-балльной шкале боли (ВАШ), где 10–7 баллов – выраженная боль, 6–3 балла – умеренная боль, 2–0 баллов – боль слабая/отсутствует. Оценка качества жизни пациенток и удовлетворенность ими проведенной терапией проводилась также по 10-балльной шкале ВАШ, где от 0 до 2 баллов – низкая оценка качества жизни и неудовлетворенность проведенным лечением, 10 – высокая оценка пациенткой состояния своего здоровья и качества жизни, удовлетворенность проведенным лечением.

При эхографическом исследовании оценивались следующие параметры: линейные размеры матки (наибольший диаметр, непосредственно измеренный при УЗИ), мм; вычисленный объем матки, см³; количество визуализированных миоматозных узлов; размеры визуализированных миоматозных узлов (наибольший диаметр каждого узла, непосредственно измеренный при УЗИ), мм; вычисленные объемы визуализированных миоматозных узлов, см³; общий объем всех миоматозных узлов, см³; наибольший линейный размер доминирующего миоматозного узла, непосредственно измеренный при УЗИ, мм; вычисленный объем доминирующего миоматозного узла, см³.

Для вычисления объема матки и миоматозных узлов использовались следующие формулы:

■ формула объема эллипсоида: $\frac{1}{6} \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$, где d_1 , d_2 и d_3 – линейные размеры (диаметры) [6];

■ формула Brunn с эмпирическим коэффициентом: $0,479 \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$, где d_1 , d_2 и d_3 – линейные размеры [7];

■ формула Živković с использованием наибольшего и наименьшего размеров: $\frac{1}{12} \pi \cdot (d_1^3 + d_2^3)$ [8].

Всем пациенткам с миомой матки назначали мифепристон (Гинестрил®) по 50 мг в непрерывном режиме в течение 3 месяцев. Учет жалоб, данных объективного обследования, результатов эхографического исследования проводился до и сразу после окончания лечения (1-й и 2-й визиты).

Статистический анализ. Для показателей рассчитывалось среднее значение, стандартная ошибка среднего, медиана, 95%-ный доверительный интервал и 25%-ный и 75%-ный квартили. Доверительный интервал относительной частоты бинарных признаков рассчитывался с помощью t-критерия Стьюдента. Оценка распределений переменных на соответствие нормальному закону проводилась с помощью теста Шапиро – Уилка. Сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения проводился методами непараметрической статистики при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Проверка гипотезы о разности частот осуществлялась с помощью критерия χ^2 МакНемара. За уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Расчеты произведены при помощи программного обеспечения Statistica v.8.0 (StatSoft Inc., США) и NCSS 2004 (J.Hintze, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным анамнеза заболевания, средний возраст наступления менархе у пациенток составил $12,9 \pm 1,2$ лет. Длительность менструального кровотечения в среднем составила $5,7 \pm 1,2$. Длительность менструального цикла (МЦ) – $28,3 \pm 2,7$. Обильные менструации имели место у 90 женщин (63,8%; 95% ДИ: 55,1–72,5%), умеренные – у 39 (27,7%; 95% ДИ: 19,5–35,8%).

Сопутствующие гинекологические заболевания имели место у 65 пациенток, включенных в исследование (46,1%; 95% ДИ: 37,1–55,1%): заболевания шейки матки (эктопия, хронический цервицит) – у 26 (18,4%), хронический сальпингит – у 15 (10,6%), хронический эндометрит – у 7 (5,0%), бесплодие – у 7 (5,0%), дисбиотические нарушения влагалища – у 6 (4,3%), опухолевидные изменения яичников – у 6 (4,3%).

Данные менструальной и репродуктивной функции у обследуемых пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные менструального и репродуктивного анамнеза

	M ± SD *	95% ДИ *	Me *	Min-Max *	LQ-UQ *
Время наступления менархе, лет **	12,9 ± 1,2	12,7–13,1	13	10–16	12–14
Продолжительность месячных, дней **	5,7 ± 1,2	5,5–5,9	6	3–10	5–6
Длительность МЦ, дней **	28,3 ± 2,7	27,8–28,7	28	18–40	27–30
Количество беременностей **	2,7 ± 1,9	2,3–3,0	2	0–8	1–4
Количество родов **	1,3 ± 0,8	1,1–1,4	1	0–4	1–2
Количество аборт **	1,2 ± 1,4	0,9–1,4	1	0–7	0–2
Количество выкидышей **	0,2 ± 0,6	0,1–0,3	0	0–4	0–0

* Здесь и далее: M ± SD – среднее ± стандартное отклонение; Me – медиана; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; Min-Max – диапазон значений; LQ-UQ – диапазон «нижний квартиль – верхний квартиль»

** Распределение выборки не является нормальным (тест Шапиро – Уилка $p < 0,01$)

Ведущей жалобой обследованных пациенток на 1-м визите было нарушение МЦ. Согласно заполненному нами опроснику, исходные нарушения МЦ отмечались у 91 женщины (64,5%; 95% ДИ: 55,9–73,2%): менометроррагия в 89 случаях (63,1%; 95% ДИ: 54,4–71,9%); ациклические кровотечения – в 3 (2,1%); овуляторные кровотечения – в 2 (1,4%); олигоменорея – в 1 (0,7%) случае.

При анализе данных о количестве прокладок, использованных женщинами в течение менструации, менометроррагия (использовано более 10 прокладок) исходно отмечалась у 127 женщин (90,1%; 95% ДИ: 84,4–95,8%).

Следует отметить, что все пациентки предъявляли жалобы на наличие болевого синдрома различной степени выраженности во время менструальных кровотечений:

достаточно выраженная боль (более 7 баллов по ВАШ) отмечалась у 58 (41,1%) пациенток, умеренная боль (3–6 баллов по ВАШ) – у 64 (45,4%) пациенток, слабая боль (2–0 баллов по ВАШ) – у 19 (13,5%) женщин.

Характеристика МЦ (длительность, интенсивность, болезненность) до начала лечения приведена в *таблице 2, 3*.

После проведенного курса лечения нами осуществлена повторная оценка клинических симптомов заболевания и данных УЗИ.

Характеристика МЦ (длительность, интенсивность, болезненность) после проведенного лечения приведена в *таблице 4*, на *рисунках 1, 2*. Отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение длительности менструаций и интенсивности кровотечения, снижение выраженности болевого синдрома. На фоне лечения наступление аменореи отмечено у 85 женщин (60,3%; 95% ДИ: 51,4–69,1%). Среди пациенток, у которых аменорея не наступила, отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение длительности и интенсивности менструаций, снижение выраженности болевого синдрома.

Количество больных с жалобами на диспареунию на фоне проведенного лечения сократилось с 66 (46,8%; 95% ДИ: 37,8–55,8%) до 25 (17,7%; 95% ДИ: 10,7–24,8%) человек ($\chi^2 = 35,56$; $p < 0,001$). Динамика выраженности диспареунии после курса терапии приведена на *рисунке 3*.

Анализ результатов УЗИ до лечения и после 3 месяцев терапии показал следующее: на фоне лечения отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение линейных размеров и объема как миоматозных узлов, так

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у обследуемых пациенток до лечения

	M ± SD	95% ДИ	Me	Min-Max	LQ-UQ
Длительность менструации, сут. *	5,5 ± 0,8	5,4–5,7	6	3–7	5–6
Объем кровотечения (количество использованных прокладок) *	21,9 ± 10,0	20,2–23,6	20	3–49	15–29
Максимальная интенсивность болевого синдрома по ВАШ, баллов *	5,5 ± 2,5	5,0–5,9	6	0–10	4–7

* Распределение выборки не является нормальным (тест Шапиро – Уилка, $p < 0,01$)

Таблица 3. Выраженность болевого синдрома по ВАШ (до лечения)

	n	%	95% ДИ
Выраженная боль (7–10 баллов по ВАШ)	58	41,1	32,2–50,0%
Умеренная боль (3–6 баллов по ВАШ)	64	45,4	36,4–54,4%
Слабая боль/отсутствует (0–2 балла по ВАШ)	19	13,5	-
Всего	141	100,0	

Таблица 4. Характеристика менструаций у обследуемых пациенток после лечения

	M ± SD	95% ДИ	Me	Min-Max	LQ-UQ
Длительность менструации, сут. *	1,5 ± 2,0	1,2–1,8	0	0–6	0–3
Объем кровотечения (количество использованных прокладок) *	3,0 ± 4,6	2,2–3,8	0	0–22	0–6
Максимальная интенсивность болевого синдрома по ВАШ, баллов *	1,0 ± 1,6	0,7–1,2	0	0–7	0–2

* Распределение выборки не является нормальным (тест Шапиро – Уилка, $p < 0,01$)

Рисунок 1. Динамика длительности и интенсивности кровотечения на фоне проводимой терапии ($p < 0,001$)

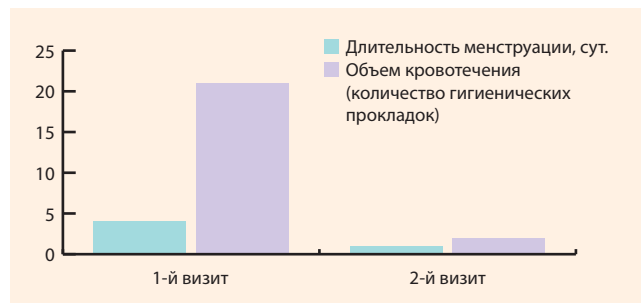


Рисунок 2. Динамика выраженности болевого синдрома в баллах по ВАШ ($p < 0,001$)

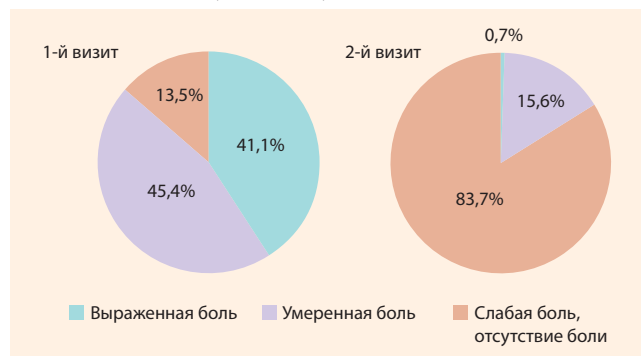
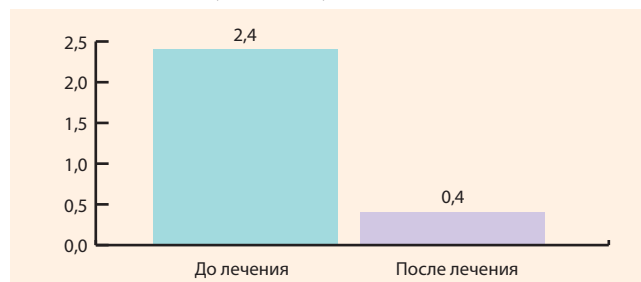


Рисунок 3. Динамика выраженности диспареунии в баллах по ВАШ ($p < 0,001$)



и самой матки. Количество визуализируемых узлов также статистически достоверно сократилось (рис. 4, табл. 5–7)

Нами проведена также оценка удовлетворенности женщин результатами лечения, которая оценивалась по 10-балльной ВАШ (рис. 5), где 0 – очень низкое качество жизни и неудовлетворенность проведенным лечением, 10 – высокая оценка пациенткой состояния своего здоровья и качества жизни, удовлетворенность проведенным лечением. Согласно мнению пациенток, высокая оценка качества жизни и удовлетворенность терапией достигнуты у подавляющего большинства пациенток (99,9%).

Анализ безопасности лечения показал, что основными побочными проявлениями терапии, наблюдаемыми лишь у 7,1% женщин, были тошнота, головокружение, головная боль, нарушения МЦ, которые не приводили к отмене курса лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, медикаментозная терапия пациенток с миомой матки препаратом Гинестрил® (мифепристон 50 мг) в течение 3 месяцев позволила получить статистически достоверное ($p < 0,001$) улучшение по всем оцениваемым параметрам:

- у подавляющего большинства пациенток удалось достичь контроля над менструальной кровопотерей (уменьшение длительности и объема кровотечения), причем у 85 пациенток (60,3%) достигнута обратимая медикаментозная аменорея и у 43 пациенток (30,5%) – олигоменорея;

- у подавляющего большинства пациенток удалось достичь уменьшения степени выраженности болевого синдрома по ВАШ, причем у 118 (83,7%) пациенток после проведенного лечения данный параметр оценен как «слабая боль/отсутствие боли»;

- количество пациенток с жалобами на диспареунию значительно сократилось с 66 (46,8%) до 25 (17,7%) женщин;

- по данным УЗИ отмечено статистически значимое уменьшение количества визуализируемых миоматозных узлов (в среднем с 2,1 до 1,9), объема доминантного миоматозного узла (в среднем на 65% – с 37,34 до 13,27 см³) и самой матки (в среднем на 35% – с 182,71 до 118,09 см³).

Кроме того, согласно мнению пациенток, высокая оценка качества жизни и удовлетворенность терапией

достигнуты у подавляющего большинства пациенток (99,9%). При этом нежелательные явления возникали лишь в 7,1% случаев и не требовали отмены препарата. Таким образом, результаты данного исследования показали, что препарат Гинестрил® высокоэффективен, безопасен и перспективен в медикаментозной терапии миомы матки.

Однако проведение дальнейших исследований в данном направлении целесообразно для определения частоты и сроков рецидивирования миомы матки, оценки наличия и/или выраженности клинических симптомов

Таблица 5. Динамика УЗ-характеристик матки

	1-й визит		2-й визит		p
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Наибольший линейный размер матки, мм	75,0	72,2–77,8	65,1	62,7–67,5	<0,001
Объем матки (по формуле эллипсоида), см ³	182,71	161,18–204,24	118,09	104,26–131,92	<0,001
Объем матки (по формуле Brunn), см ³	167,15	147,45–186,84	108,03	95,38–120,68	<0,001
Объем матки (по формуле Živković), см ³	193,27	170,75–215,78	125,86	110,82–140,89	<0,001

Таблица 6. Динамика УЗ-характеристик миоматозных узлов

	1-й визит		2-й визит		p
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Количество миоматозных узлов	2,1	1,9–2,3	1,9	1,7–2,1	<0,001
Линейный размер миоматозных узлов, мм	30,6	28,7–32,4	20,9	19,5–22,4	<0,001
Объем миоматозных узлов (по формуле эллипсоида), см ³	23,50	19,14–27,86	8,32	6,45–10,18	<0,001
Объем миоматозных узлов (по формуле Brunn), см ³	21,50	17,51–25,49	7,61	5,90–9,31	<0,001
Объем миоматозных узлов (по формуле Živković), см ³	24,93	20,22–29,63	9,10	6,90–11,30	<0,001
Общий объем миоматозных узлов, см ³	48,50	39,44–57,55	17,16	13,21–21,11	<0,001
Общий объем миоматозных узлов (по формуле Brunn), см ³	44,37	36,08–52,65	15,70	12,08–19,32	<0,001
Общий объем миоматозных узлов (по формуле Živković), см ³	51,44	41,74–61,15	18,78	14,16–23,39	<0,001

Таблица 7. Динамика УЗ-характеристик доминантного миоматозного узла

	1-й визит		2-й визит		p
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Наибольший линейный размер доминирующего узла, мм	37,8	34,98–40,62	26,6	24,42–28,73	<0,001
Объем доминирующего узла (по формуле эллипсоида), см ³	37,34	29,19–45,50	13,27	9,70–16,85	<0,001
Объем доминирующего узла (по формуле Brunn), см ³	34,16	26,70–41,62	12,14	8,88–15,41	<0,001
Объем доминирующего узла (по формуле Živković), см ³	39,79	30,94–48,64	14,67	10,41–18,94	<0,001

Рисунок 4. УЗ-динамика объема матки и доминантного миоматозного узла в см³ (по формуле эллипсоида)

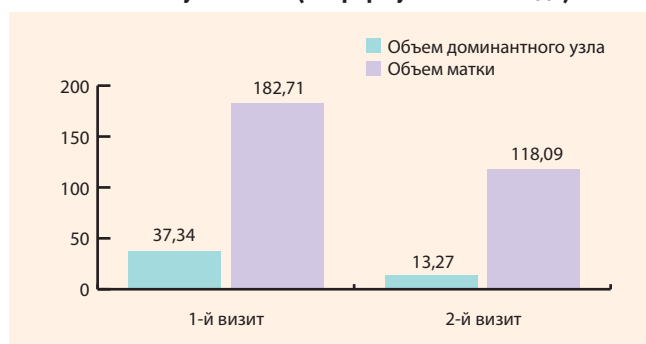


Рисунок 5. Оценка качества жизни и удовлетворенности пациентками проведенной терапией



заболевания и эхографического контроля в отдаленном после лечения периоде. Это позволит всем пациенткам с миомой матки, желающим сохранить фертильность и менструальную функцию, иметь возможность выбрать альтернативный хирургическому вмешательству способ лечения – медикаментозную терапию мифепристон 50 мг в непрерывном режиме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Шешукова Н.А. и др. Миома матки. Учебное пособие. М., 2015. 62 с.
2. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016.
3. Волков В.Г., Гусева Н.В., Горшкова И.А. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин. *Вестник новых медицинских технологий*, 2011, XVIII(1): 93.
4. Самойлова Т.Е., Аль-Сейкал Т.С. Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2004, 6: 35-42.
5. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р. Эффективность адъювантной терапии после консервативной миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста. *Приложение к «Доктор.Ру»*, 2011, 9(68): 6-10.
6. Wiener JJ, Newcombe RG. Measurements of uterine volume: A comparison between measurements by ultrasonography and by water displacement. *J Clin Ultrasound*, 1992, 20: 457-460; Вихляева Е.М. Лейомиомы матки: Руководство по диагностике и лечению. М., 2004. С.164.
7. Brunn J, Block U, Ruf G et al. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr*, 1981, 106: 1338-1340.
8. Živković N, Živković K, Despot A, Pačić J, Zelić A. Measuring the volume of uterine fibroids using 2- and 3-dimensional ultrasound and comparison with histopathology. *Acta Clin Croat*, 2012, 51: 579-589.

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования на 160 пациентках)⁴ и **предотвращает** появление новых¹
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный **пероральный** прием³



Способ применения и дозы:³

По 1 таблетке 1 раз в день.
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14-17 сентября 2004 г.
2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // *Гинекология* 2011, Том 13, №3, С. 62-68.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата ГИНЕСТРИЛ®, РУ Р N002340/02.
4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема // *Статус презенс* №6, 2015)



www.stada.ru

Дата выхода: 1 квартал 2017 г.

603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Саганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

Реклама

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

На исходе второго десятилетия XXI в. венозные тромбоэмболические осложнения продолжают оставаться одной из значимых, затрагивающих профессиональные интересы врачей многих клинических специальностей проблем, что обусловлено прежде всего высокими потенциальными рисками для здоровья и жизни (гораздо реже) пациентов [1, 2].

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, низкомолекулярный гепарин, бемипарин натрия.

G.F. TOTCHIEV, MD, Prof., F. TAREK

People's Friendship University of Russia

VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

At the end of the second decade of the twenty-first century, venous thromboembolic complications continue to be one of the most critical issues, affecting the professional interests of doctors in various clinical fields. This is primarily due to the high potential risk for the health and life (less frequently) of patients [1, 2].

Keywords: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, low molecular weight heparin, bemiparin sodium.

Общая регистрируемость венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране составляет ежегодно около 80 тыс. новых случаев данного заболевания; при этом связанная с непосредственной угрозой для жизни больного тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) отмечается с частотой 35–40 на 100 тыс. человек, а тромбоз глубоких вен (ТГВ) встречается у 200 из 100 тыс. пациентов, существенно учащаясь в пожилом и старческом возрасте [1].

Врачи акушеры-гинекологи сталкиваются с ВТЭО, возможно, чаще своих коллег ввиду увеличения в 5–6 раз риска венозных тромбозов при физиологической беременности, усугубления рисков – при беременности с осложненным течением (преэклампсия, послеродовые гнойно-септические заболевания); проведения многочисленных оперативных вмешательств (кесарево сечение, гинекологические операции).

ТЭЛА по-прежнему продолжает считаться одной из непредотвратимых причин материнской смертности в высокоразвитых странах, хотя все чаще появляются предположения о возможности предотвращения большинства случаев материнской смертности от ТЭЛА при качественной дородовой оценке степени тромбогенности состояния пациентки (дородовой, предоперационной) и проведении неспецифической и специфической противотромботической профилактики [3].

Факторами, по-прежнему недооцениваемыми на современном этапе, продолжают оставаться последствия острого периода: формируемая в отдаленном периоде после ТГВ посттромботическая болезнь нижней конечности (ПТБ) с высокой вероятностью развития трофических язв и хроническая постэмболическая легочная гипертен-

зия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла, вызывающая смертность у 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА.

Возможности достоверного прогнозирования ВТЭО существенно ограничены, а проведенные исследования показали бесперспективность рутинной профилактики такого рода осложнений у широкого круга пациенток. Актуальным можно считать обсуждение степени вероятности ВТЭО на основе имеющихся в клиническом случае предрасполагающих к тромботическим осложнениям в различных сочетаниях факторов риска, а также их шкальной оценки [2].

Оставаясь препаратом выбора для профилактики и терапии тромбоэмболических осложнений, гепарин за последние десятилетия уступил первенство низкомолекулярным гепаринам (НМГ), проявившим более эффективную противотромботическую активность и достоверно гораздо более низкую выраженность геморрагических осложнений и других побочных эффектов, характерных для нефракционированного гепарина (НГ) [4].

Длительное время дискутировавшийся вопрос о возможности трансплацентарного перехода НМГ снят с повестки дня. Расширившееся применение этой группы ЛС в акушерской практике, в особенности у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с антифосфолипидным синдромом и при ряде состояний, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови, обусловлено как раз накоплением данных о защитных свойствах плацентарного барьера в отношении препаратов данной группы.

Кроме того, дополнительные преимущества НМГ перед НГ (меньшая молекулярная масса и большая биодоступность, продолжительный противотромботический эффект в

БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU-ZIB-02-2016 Одобрено 15.06.2016.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

значительно меньших суточных дозах, преимущественное воздействие на фактор Ха и ингибция внешнего пути свертывания) определили приоритетное применение именно этих лекарственных средств, а также предопределяют весьма перспективные в будущем возможности использования НМГ с целью профилактики эндотелиальных изменений, свойственных преэклампсии.

Одним из представителей группы НМГ является бемипарин натрия – первый и единственный представитель второй генерации НМГ с уникальной, не имеющей аналогов, и оригинальной молекулой. Отличие бемипарина натрия от своих широко применяемых предшественников (надропарин, эноксапарин, далтепарин) состоит в фармакологическом профиле (низкий молекулярный вес, высокая селективность ингибирования Ха-фактора свертывания крови, длительный период полувыведения), что обеспечивает высокую эффективность в профилактике тромбозов у всех групп оперированных пациентов и высокую безопасность относительно развития кровотечений [4, 5].

ВЫВОДЫ

1. Улучшение качества диагностики, лечения и профилактики ВТЭО возможно исключительно на основании стандартизации профилактических мероприятий, бази-

рующихся на доказательной основе совокупного мирового опыта.

2. Избирательное применение НМГ (в группах риска по развитию ВТЭО) является обоснованным подходом к ведению пациенток с различным спектром акушерско-гинекологических заболеваний.
3. Весомым фактором в современных условиях финансирования лечебных учреждений, определяющих целесообразность проведения профилактических мероприятий по поводу ВТЭО, является минимизация финансовых расходов за счет предотвращения тяжелых последствий данных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 4(выпуск 2).
2. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016 Dec 2, 2016(1): 243-250.
3. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *Engl J Med.*, 2014 Apr 3, 370(14): 1307-15.
4. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline, 2015 April, 37a.
5. Navarro-Quilis A et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1(3): 425-32.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru