

Раздел 18: Гормоны и другие лекарственные средства, используемые в эндокринологии, и контрацептивы

- 18.1 Гормоны надпочечников и их синтетические аналоги
- 18.2 Андрогены
- 18.3 Контрацептивы
 - 18.3.1 Гормональные контрацептивы
 - 18.3.2 Внутриматочные контрацептивы
 - 18.3.3 Барьерные методы и спермициды
- 18.4 Эстрогены
- 18.5 Прогестогены
- 18.6 Индукторы овуляции
- 18.7 Инсулин и другие антидиабетические средства
- 18.8 Гормоны щитовидной железы и антитиреоидные средства

18.1 Гормоны надпочечников и их синтетические аналоги

Кортикостероиды (раздел 3.1) включают гормоны, синтезируемые корой надпочечников и их синтетические аналоги. В норме кора надпочечников синтезирует **гидрокортизон**, который обладает глюкокортикоидной активностью и слабой минералокортикоидной активностью. Кора надпочечников также синтезирует минералокортикоид альдостерон. К синтетическим глюкокортикоидам относятся бетаметазон, **дексаметазон** и **преднизолон**. Флудрокортизон [не включен в Модельный Список ВОЗ] обладает глюкокортикоидными свойствами, но характеризуется мощной минералокортикоидной активностью, которая и используется. Фармакология кортикостероидов сложна, их эффекты разнообразны. В физиологических (низких) дозах они восполняют дефицит эндогенных гормонов. В фармакологических (больших) дозах глюкокортикоиды уменьшают воспаление и подавляют иммунный ответ. В терапевтических дозах глюкокортикоиды подавляют высвобождение кортикотропина (адренкортикотропный гормон, АКТГ) гипофизом, вследствие чего кора надпочечников прекращает секрецию эндогенных кортикостероидов. Если подавляющие дозы назначаются на длительные периоды, кора надпочечников может атрофироваться, что может привести к надпочечниковой недостаточности при внезапной отмене препарата, снижении дозы или при таких ситуациях, как стресс или травма, когда потребность в кортикостероидах возрастает. После больших доз или длительной терапии отмена должна быть постепенной, темп отмены зависит от различных факторов, включая ответ пациента на терапию, дозу кортикостероида, продолжительность лечения и стадию заболевания. Подавляющее действие кортикостероидов на секрецию кортизола наименьшее при введении их утром. Кортикостероиды следует назначать единой дозой утром, чтобы минимизировать гипофизарно-надпочечниковую депрессию. Поскольку терапевтические эффекты кортикостероидов большей длительности, чем метаболические эффекты, интермиттирующая (прерывистая) терапия может позволить сохранить организму нормальный метаболический ритм при поддержании терапевтического действия. Однако, дозирование через день (альтернирующая терапия) может быть использовано только при некоторых состояниях и при использовании кортикостероидов с малой минералокортикоидной активностью и относительно короткой длительностью действия.

Гидрокортизон используется для заместительной терапии и кратковременно в виде внутривенных инъекций для неотложного купирования некоторых состояний. Он обладает слишком высокой минералокортикоидной активностью, чтобы использовать его длительно для подавления активности заболевания. У флудрокортизона минералокортикоидная активность также высока, а его противовоспалительный эффект не имеет клинической значимости. Он используется совместно с глюкокортикоидами при надпочечниковой недостаточности. У **преднизолона** преобладает глюкокортикоидная активность и он является кортикостероидом, наиболее часто назначаемым для длительного контроля активности заболевания (супрессивной терапии). Преднизолон является активным метаболитом преднизона, скорость конверсии которого в преднизолон варьирует, и поэтому преднизон не следует назначать взаимозаменяемо с преднизолоном. **Дексаметазон** обладает очень высокой глюкокортикоидной и незначительной минералокортикоидной активностью, что делает его наиболее подходящим препаратом при терапии высокими дозами в ситуациях, когда задержка жидкости нежелательна, например, при отеке мозга. Он также характеризуется длительным действием, что наряду с низкой минералокортикоидной активностью позволяет применять его при состояниях, когда требуется подавить секрецию кортикотропина, например, при врожденной надпочечниковой гиперплазии.

НЕДОСТАТКИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Передозировка или длительное применение может усиливать некоторые физиологические эффекты кортикостероидов, что приводит к развитию минералокортикоидных и глюкокортикоидных побочных эффектов.

К минералокортикоидным побочным эффектам относятся: гипертензия, задержка натрия и воды и потеря калия. Эти эффекты наиболее выражены у флудрокортизона, также значительны у гидрокортизона, мало выражены у преднизолона и пренебрежимо малы у дексаметазона.

К глюкокортикоидным побочным эффектам относятся сахарный диабет и остеопороз, что особенно опасно у пожилых, так как может вести к остеопоротическим переломам бедра и позвоночника. Высокие дозы также могут приводить к аваскулярным некрозам шейки бедра. Также происходит потеря мышечной массы и прослеживается слабая связь с развитием пептических язв. Случаются психические расстройства, такие как серьезные параноидные и депрессивные состояния с риском суицида, особенно у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе; также часто встречается эйфория. Высокие дозы могут приводить к развитию синдрома Кушинга (типичное лунообразное лицо, стрии, угри), который обычно обратим при прекращении терапии, что всегда следует проводить постепенно во избежание развития симптомов острой надпочечниковой недостаточности (см. также Отмена). У детей кортикостероиды могут приводить к задержке роста и введение кортикостероидов во время беременности может повлиять на развитие надпочечников у плода. Любое подавление функции надпочечников у новорожденного вследствие пренатального воздействия обычно разрешается самостоятельно после рождения и редко клинически значимо. Заживление ран может быть нарушено, могут развиваться инфекции и истончение кожи; распространение инфекций может быть следствием изменения реакции тканей.

УГНЕТЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Угнетение надпочечников происходит при длительной терапии кортикостероидами, с развитием атрофии надпочечников, которая может персистировать годами после прекращения терапии. Резкая отмена после длительного периода может привести к острой надпочечниковой недостаточности, гипотензии или смерти (смотри ниже - Отмена Системных Кортикостероидов). Отмена также может вызывать лихорадку, миалгию, артралгию, ринит, конъюнктивит, появление болезненных зудящих кожных узелков и потерю веса.

ПРИКРЫТИЕ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ СТРЕССЕ

Для компенсации сниженного ответа надпочечников, вызванного длительной кортикостероидной терапией, требуется временное повышение дозы кортикостероида или, если терапия уже прекращена, временное повторное введение кортикостероидной терапии, при любом значительном интеркуррентном заболевании, травме или хирургическом вмешательстве. Поэтому анестезиолог **должен** знать принимает или принимал ли пациент кортикостероид, чтобы избежать стремительного падения давления при проведении анестезии или в раннем послеоперационном периоде. Подходящим режимом замещения кортикостероидами у пациентов, принимавших более 10 мг преднизолона ежедневно (или эквивалент этой дозы) за 3 месяца до хирургического вмешательства, является следующий: Малое вмешательство под общей анестезией – обычная доза кортикостероида внутрь утром в день операции или гидрокортизон 25-50 мг внутривенно при индукции наркоза; после операции рекомендуется обычная доза кортикостероида внутрь. Обширное или большое вмешательство - обычная доза кортикостероида внутрь утром в день операции и гидрокортизон 25-50 мг внутривенно при индукции наркоза, с последующим внутривенным введением гидрокортизона 25-50 мг 3 раза в день в течение 24 часов после обширного операции или в течение 48-72 часов после большой операции; обычная дооперационная доза кортикостероида внутрь рекомендуется после прекращения инъекций гидрокортизона

ИНФЕКЦИИ

Длительные курсы кортикостероидов повышают восприимчивость к инфекциям и увеличивают их тяжесть; клинические проявления инфекции также могут быть не типичны. Серьезные инфекции, например, септицемия и туберкулез, развиваются до далеко зашедшей стадии, прежде чем из удастся распознать; могут активироваться или обостряться амебиаз или стронгилоидоз (их следует исключить до начала кортикостероидной терапии у пациентов групп риска или с предположительными симптомами). Грибковые или вирусные инфекции глаз также могут обостриться.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА. Если пациенты не перенесли ветряную оспу ранее, то при получении пероральных или парентеральных кортикостероидов не в целях заместительной терапии, они должны рассматриваться как группа риска тяжелой ветряной оспы. Проявления молниеносной формы включают пневмонию, гепатит и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; сыпь необязательно является ведущим проявлением. Необходима пассивная иммунизация иммуноглобулином ветряной оспы [не включен в Модельный Список ВОЗ] контактных неиммунных пациентов, получающих системные кортикостероиды, или тех, которые получали их за последние 3 месяца; иммуноглобулин ветряной оспы предпочтительно вводить в течение 3 дней от контакта, не позднее 10 дней. Подтвержденная ветряная оспа требует специализированной помощи и неотложного лечения. Кортикостероиды не следует отменять, может потребоваться повышение дозы. Менее вероятно связь применения топических, ингаляционных или ректальных кортикостероидов с риском тяжелой ветряной оспы.

КОРЬ. Пациентам, принимающим кортикостероиды, следует советовать тщательно избегать возможного контакта с корью и немедленно обращаться за медицинской помощью, если контакт произойдет. Может потребоваться профилактика внутримышечным нормальным иммуноглобулином [не включен в Модельный Список ВОЗ].

ДОЗИРОВАНИЕ И ВВЕДЕНИЕ

Побочные эффекты системного применения глюкокортикоидов, такие как подавление ГГН (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) оси, являются дозо-зависимыми и зависят от длительности их применения; поэтому, следует использовать минимальные клинически эффективные дозы в течение возможно более короткого периода времени. Ответ пациентов существенно варьирует, поэтому дозы следует подбирать индивидуально. При жизнеугрожающих заболеваниях могут быть необходимы высокие дозы, так как осложнения лечения менее опасны, чем само заболевание. При длительном лечении относительно доброкачественных хронических процессов, таких как ревматоидный артрит, побочные эффекты часто перевешивают пользу. Для того чтобы минимизировать побочные эффекты, поддерживающая доза должна быть настолько низкой, насколько это возможно и, если возможно, следует использовать однократные единые дозы по утрам или альтернирующую терапию (введение через день). Глюкокортикоиды могут улучшить прогноз при таких серьезных заболеваниях, как системная красная волчанка, височный артериит и узелковый периартрит; при таких заболеваниях, патологический процесс может быть подавлен и наступает симптоматическое облегчение, но само заболевание не излечивается. Глюкокортикоиды используются как местно, так и системно. При неотложных ситуациях гидрокортизон можно вводить внутривенно; при астме можно использовать ингаляции беклометазона (раздел 25.1). Во всех ситуациях, когда это только возможно, местное лечение кремами, внутрисуставными инъекциями, ингаляциями, глазными каплями, клизмами следует предпочесть системной терапии.

ОТМЕНА СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Скорость отмены системных глюкокортикоидов зависит от ряда факторов, таких как доза, длительность лечения, индивидуальный ответ пациента и вероятность рецидива заболевания. Если неясно, насколько подавлена ГГН ось, отмену следует проводить постепенно, чтобы

дать возможность надпочечникам восстановиться. Пациентам следует советовать не прекращать внезапно прием глюкокортикоидов без разрешения врача.

Постепенная отмена может проводиться у пациентов с низкой вероятностью рецидива и которые:

недавно получили повторные курсы терапии (особенно при длительности более 3 недель)
получили короткий курс в течение года после длительной терапии
имеют другие возможные причины подавления надпочечников
получали более 40 мг в день преднизолона (или эквивалентную дозу другого препарата)
получали повторные дозы вечером
получали лечение более 3 недель

Резкая отмена приемлема у тех, кто имеет невысокий риск рецидива, у тех пациентов, которые получали лечение в течение 3 недель и менее и у тех, кто не относится к группам, описанным выше.

При отмене кортикостероидов доза может быть быстро снижена до физиологической (эквивалентна 7.5 мг преднизолона в день), далее снижение следует проводить более медленно. Во время отмены нужно оценивать течение заболевания, чтобы не допустить рецидива.

Дексаметазон

Таблетки, дексаметазон 500 микрограммов, 4 мг [таблетки 4 мг не включены в Модельный Список ВОЗ]

Инъекции (Раствор для инъекций), дексаметазона фосфат (в виде дексаметазона натрия-фосфата) 4 мг/мл, ампулы 1-мл

Показания:

подавление воспалительных и аллергических процессов (см. также аллергия и аллергические расстройства, раздел 3.1); шок; диагностика синдрома Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников; отек мозга

Противопоказания:

см. выше; системные инфекции (если состояние не представляет угрозу для жизни и не назначена специфическая антимикробная терапия); следует избегать назначения живых вакцин тем, кто получает иммунодепрессивные дозы (снижен ответ сывороточных антител)

С осторожностью:

Угнетение надпочечников после продолжительного лечения, которое сохраняется на годы после прекращения терапии (см. выше); необходимо убедиться, что пациенты понимают важность приверженности к режиму дозирования и имеют информацию о предосторожностях, чтобы снизить риск; при длительной терапии необходим контроль веса, артериального давления, водно-электролитного баланса и уровня глюкозы крови; инфекции (большая восприимчивость, симптомы могут быть маскированы до достижения развернутой стадии; клиническая картина может быть нетипичной; повышен риск ветряной оспы и кори (смотри замечания выше); скрытый туберкулез – при длительном лечении кортикостероидами рекомендуется профилактическая химиотерапия; пожилые люди; дети и подростки (задержка роста, возможно обратимая); гипертензия, недавний инфаркт миокарда (есть данные о разрыве сердца), застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, включая семейный анамнез, остеопороз (может проявляться болями в спине, группа высокого риска - женщины в постменопаузе), глаукома, учитывая семейный анамнез, тяжелые аффективные расстройства (особенно при стероид-индуцированных психозах в анамнезе), эпилепсия, псориаз, пептические язвы, гипотиреоз, стероидная миопатия в анамнезе; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Подавление воспалительных и аллергических процессов, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ**, обычный диапазон – 0.5-10 мг день; *внутримышечно, или внутривенно медленно, или внутривенной*

инфузией (в виде дексаметазона фосфата), **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 0.5-20 мг день;
ДЕТЯМ 200-500 микрограммов/кг в день

Отек мозга, *внутривенно* (в виде дексаметазона фосфата), **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 10мг, затем 4 мг *внутримышечно* (в виде дексаметазона фосфата) каждые 6 часов, по потребности в течение 2-10 дней.

Диагностика синдрома Кушинга, следует обращаться к рекомендациям производителя

**ОБРАТИТЕ
ВНИМАНИЕ**

Дексаметазон 1 мг ~ дексаметазона фосфат 1.2 мг ~ дексаметазона натрия-фосфат 1.3 мг

Побочные эффекты:

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая диспепсию, пептические язвы (с перфорацией), вздутие живота, острый панкреатит, изъязвление и кандидоз пищевода; со стороны костно-мышечной системы – проксимальная миопатия, остеопороз, переломы позвоночника и длинных трубчатых костей, аваскулярный остеонекроз, разрывы сухожилий; эндокринные нарушения – подавление функции надпочечников, нерегулярные менструации и аменорея, синдром Кушинга (при применении высоких доз, обратим после отмены), гирсутизм, увеличение веса, отрицательный баланс азота и кальция, повышение аппетита, повышение восприимчивости к инфекциям и тяжелое течение инфекционных процессов; психические нарушения – эйфория, психическая зависимость, депрессия, бессонница, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва у детей (обычно после отмены), психозы и утяжеление течения шизофрении и эпилепсии; со стороны глаз – глаукома, отек диска зрительного нерва, задняя субкапсулярная катаракта, истончение роговицы или склеры и обострение глазных вирусных или грибковых заболеваний; также нарушение заживления ран, атрофия кожи, кровоподтеки, стрии, телеангиоэктазии, акне, после недавнего инфаркта миокарда – разрыв сердца, нарушения водно-электролитного равновесия, лейкоцитоз, реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию), тромбоэмболии, тошнота, недомогание и икота; после внутривенного введения фосфатных эфиров может быть раздражение промежности.

Гидрокортизон

Таблетки, гидрокортизон 10 мг [не включены в Модельный Список ВОЗ]

Инъекции (Порошок для приготовления раствора для инъекций), гидрокортизон (в виде натрия сукцината) 100 мг во флаконе

Показания:

надпочечниковая недостаточность, реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок (раздел 3.1); воспалительные заболевания кишечника (раздел 17.4); кожи (раздел 13.3); астма (раздел 25.1)

Противопоказания:

см. выше; системные инфекции (если состояние не представляет угрозу для жизни и не назначена специфическая антимикробная терапия); следует избегать назначения живых вакцин тем, кто получает иммунодепрессивные дозы (снижен ответ сывороточных антител)

С осторожностью:

Угнетение надпочечников после продолжительного лечения, которое сохраняется на годы после прекращения терапии (см. выше); необходимо убедиться, что пациенты понимают важность приверженности к режиму дозирования и имеют информацию о предосторожностях, чтобы снизить риск; при длительной терапии необходим контроль веса, артериального давления, водно-электролитного баланса и уровня глюкозы крови; инфекции (большая восприимчивость, симптомы могут быть маскированы до достижения развернутой стадии; клиническая картина может быть нетипичной; повышен риск ветряной оспы и кори (смотри замечания выше); скрытый туберкулез – при длительном лечении кортикостероидами рекомендуется профилактическая химиотерапия; пожилые люди; дети и подростки (задержка роста, возможно обратимая); гипертензия, недавний инфаркт миокарда

(есть данные о разрыве сердца), застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, включая семейный анамнез, остеопороз (может проявляться болями в спине, группа высокого риска - женщины в постменопаузе), глаукома, учитывая семейный анамнез, тяжелые аффективные расстройства (особенно при стероид-индуцированных психозах в анамнезе), эпилепсия, псориаз, пептические язвы, гипотиреоз, стероидная миопатия в анамнезе; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Заместительная терапия при надпочечниковой недостаточности **ВЗРОСЛЫМ**, *внутрь*, 20-30 мг в день в несколько приемов (обычно 20 мг утром и 10 мг ранним вечером); **ДЕТЯМ** 10-30 мг

Острая надпочечниковая недостаточность, *, внутривенно медленно, или внутривенной инфузией*, **ВЗРОСЛЫМ** 100-500 мг, 3-4 раза за 24 часа или по потребности; *внутривенно медленно* **ДЕТЯМ** до 1 года – 25 мг, 1-5 лет – 50 мг, 6-12 лет – 100 мг

РАЗВЕДЕНИЕ И ВВЕДЕНИЕ В соответствии с инструкциями производителя

Побочные эффекты:

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая диспепсию, пептические язвы (с перфорацией), вздутие живота, острый панкреатит, изъязвление и кандидоз пищевода; со стороны костно-мышечной системы – проксимальная миопатия, остеопороз, переломы позвоночника и длинных трубчатых костей, аваскулярный остеонекроз, разрывы сухожилий; эндокринные нарушения – подавление функции надпочечников, нерегулярные менструации и аменорея, синдром Кушинга (при применении высоких доз, обратим после отмены), гирсутизм, увеличение веса, отрицательный баланс азота и кальция, повышение аппетита, повышение восприимчивости к инфекциям и тяжелое течение инфекционных процессов; психические нарушения – эйфория, психическая зависимость, депрессия, бессонница, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва у детей (обычно после отмены), психозы и утяжеление течения шизофрении и эпилепсии; со стороны глаз – глаукома, отек диска зрительного нерва, задняя субкапсулярная катаракта, истончение роговицы или склеры и обострение глазных вирусных или грибковых заболеваний; также нарушение заживления ран, атрофия кожи, кровоподтеки, стрии, телеангиоэктазии, акне, после недавнего инфаркта миокарда – разрыв сердца, нарушения водно-электролитного равновесия, лейкоцитоз, реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию), тромбоэмболии, тошнота, недомогание и икота

Преднизолон

Преднизолон – типичный представитель кортикостероидов. Различные средства могут служить альтернативой

Таблетки, преднизолон 5 мг, 25 мг

Показания:

подавление воспалительных и аллергических реакций (см. также раздел 3.1); совместно с антинеопластическими средствами при острых лейкозах и лимфомах (раздел 8.3); при поражениях глаз (раздел 21.2); астме (раздел 25.1)

Противопоказания:

см. выше; системные инфекции (если состояние не представляет угрозу для жизни и не назначена специфическая антимикробная терапия); следует избегать назначения живых вакцин тем, кто получает иммунодепрессивные дозы (снижен ответ сывороточных антител)

С осторожностью:

Угнетение надпочечников после продолжительного лечения, которое сохраняется на годы после прекращения терапии (см. выше); необходимо убедиться, что пациенты понимают важность приверженности к режиму дозирования и имеют информацию о предосторожностях, чтобы снизить риск; при длительной терапии необходим контроль веса,

артериального давления, водно-электролитного баланса и уровня глюкозы крови; инфекции (большая восприимчивость, симптомы могут быть маскированы до достижения развернутой стадии; клиническая картина может быть нетипичной; повышен риск ветряной оспы и кори (смотри замечания выше); скрытый туберкулез – при длительном лечении кортикостероидами рекомендуется профилактическая химиотерапия; пожилые люди; дети и подростки (задержка роста, возможно обратимая); гипертензия, недавний инфаркт миокарда (есть данные о разрыве сердца), застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, включая семейный анамнез, остеопороз (может проявляться болями в спине, группа высокого риска - женщины в постменопаузе), глаукома, учитывая семейный анамнез, тяжелые аффективные расстройства (особенно при стероид-индуцированных психозах в анамнезе), эпилепсия, псориаз, пептические язвы, гипотиреоз, стероидная миопатия в анамнезе; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Подавление воспалительных и аллергических процессов *внутрь* **ВЗРОСЛЫМ** первоначально до 10-20 мг в день (при тяжелых заболеваниях до 60 мг в день), лучше принимать утром после завтрака, часто дозу можно снизить в течение нескольких дней, но может потребоваться продолжение лечения в течение нескольких недель или месяцев; **ДЕТЯМ** – можно использовать часть взрослой дозы (например, в 1 год – 25% взрослой дозы, в 7 лет – 50% и в 12 лет – 75%), но следует должным образом учитывать клинические факторы

Поддерживающая терапия, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 2.5-15 мг в день или выше; кушингоидные черты проявляются с возрастающей частотой при дозах выше 75 мг в день; **ДЕТЯМ** можно использовать доли взрослых доз (например, в 1 год 25% взрослой дозы, в 7 лет – 50% и в 12 лет – 75%), но следует серьезно учитывать клинические факторы

Миастения гравис, первоначально 10 мг через день, повышая ступенями в 10 мг через день до достижения дозы 1-1.5 мг/кг (максимально 100 мг) через день *или* первоначально 5 мг в день, повышая ступенями в 5 мг ежедневно до обычной дозы в 60-80 мг в день (0.75-1 мг/кг в день)

Побочные эффекты:

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая диспепсию, пептические язвы (с перфорацией), вздутие живота, острый панкреатит, изъязвление и кандидоз пищевода; со стороны костно-мышечной системы – проксимальная миопатия, остеопороз, переломы позвоночника и длинных трубчатых костей, аваскулярный остеонекроз, разрывы сухожилий; эндокринные нарушения – подавление функции надпочечников, нерегулярные менструации и аменорея, синдром Кушинга (при применении высоких доз, обратим после отмены), гирсутитзм, увеличение веса, отрицательный баланс азота и кальция, повышение аппетита, повышение восприимчивости к инфекциям и тяжелое течение инфекционных процессов; психические нарушения – эйфория, психическая зависимость, депрессия, бессонница, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва у детей (обычно после отмены), психозы и утяжеление течения шизофрении и эпилепсии; со стороны глаз – глаукома, отек диска зрительного нерва, задняя субкапсулярная катаракта, истончение роговицы или склеры и обострение глазных вирусных или грибковых заболеваний; также нарушение заживления ран, атрофия кожи, кровоподтеки, стрии, телеангиоэктазии, акне, после недавнего инфаркта миокарда – разрыв сердца, нарушения водно-электролитного равновесия, лейкоцитоз, реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию), тромбоэмболии, тошнота, недомогание и икота

18.2 Андрогены

Андрогены синтезируются яичками, более слабые андрогены – корой надпочечников и яичниками. У мужчин они отвечают за формирование и развитие половых органов,

вторичных половых признаков, нормальную репродуктивную функцию и выполнение сексуальных задач, а также стимулируют рост и развитие костно-мышечного скелета в пубертате. В больших дозах у нормального мужчины андрогены ингибируют секрецию гонадотропина и угнетают сперматогенез. **Тестостерон** используется для заместительной терапии при гипогонадизме при поражении гипофиза (вторичный гипогонадизм) или яичек (первичный гипогонадизм). Андрогены бесполезны для лечения импотенции или нарушения сперматогенеза, если они не связаны с гипогонадизмом; их не следует назначать до выяснения причин гипогонадизма и лечение должно проводиться только специалистом. При назначении пациентам с гипопитуитаризмом они могут способствовать нормальному половому развитию и потенции, но не фертильности. Для достижения фертильности обычно назначают гонадотропины или пульс терапию гонадотропин-релизинг гормоном, что стимулирует как сперматогенез, так и продукцию андрогенов. Андрогены не могут индуцировать фертильность у мужчин с первичным гипогонадизмом. Следует проявлять осторожность при лечении мальчиков с задержкой полового развития избыточными дозами тестостерона, поскольку это ускоряет закрытие эпифизарных зон роста и может привести к малому росту. Андрогены, включая тестостерон, также используются у женщин в постменопаузе для паллиативного лечения андроген-чувствительных поздних метастатических форм рака молочной железы; их следует назначать с осторожностью во избежание маскулинизирующего эффекта.

Тестостерона энантат

Тестостерона энантат является вспомогательным андрогенным средством

Масляные инъекции (Раствор для инъекций), тестостерона энантат 200 мг/мл, ампулы 1 мл; 250 мг/мл; ампулы 1 мл [ампулы 250 мг/мл не включены в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

гипогонадизм; паллиативное лечение развернутых форм рака молочной железы у женщин

Противопоказания:

Рак молочной железы у мужчин, рак предстательной железы; гиперкальциемия, беременность (Приложение 2), кормление грудью (Приложение 3), нефроз, первичные новообразования печени в анамнезе

С осторожностью:

Сердечная, почечная или печеночная недостаточность (приложение 5), пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, гипертензия, эпилепсия, мигрень, сахарный диабет, метастазы в кости скелета (риск гиперкальциемии), регулярное обследование предстательной железы во время лечения, мальчики в препубертате; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Гипогонадизм, *внутримышечно медленно*, **ВЗРОСЛЫМ** (мужчинам), первоначально 200-250 мг каждые 2-3 недели; поддерживающая терапия 200-250 мг каждые 3-6 недель

Рак молочной железы, *внутримышечно медленно*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 250 мг каждые 2-3 недели

Побочные эффекты:

аномалии простаты и рак предстательной железы, головная боль, депрессия, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, полицитемия, холестатическая желтуха, изменение либидо, гинекомастия, беспокойство, астения, генерализованные парестезии, электролитные нарушения, включая задержку натрия с отеками и гиперкальциемией; усиленный рост костей; андрогенные эффекты, такие как гирсутизм, облысение по мужскому типу, себорея, акне, приапизм, преждевременное половое созревание и закрытие эпифизов у мальчиков в препубертате, вирилизация у женщин и подавление сперматогенеза у мужчин

18.3 Контрацептивы

18.3.1 Гормональные контрацептивы

Гормональная контрацепция - один из самых эффективных методов обратимого контроля фертильности.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ. Комбинации эстрогена и прогестогена – наиболее широко используемые гормональные контрацептивы. Они вызывают контрацептивный эффект в основном посредством подавления гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к предотвращению овуляции; дополнительно изменения эндометрия делают его неспособным к имплантации.

Пролиферация эндометрия обычно сменяется его истончением или регрессией, что приводит к более скудной менструации. У рожавших женщин овуляция обычно восстанавливается в течение трех менструальных циклов после отмены пероральных контрацептивов, ановуляция и аменорея, продолжающиеся в течение шести месяцев и более требуют обследования и соответствующего лечения при необходимости.

К потенциальным не-контрацептивным положительным эффектам комбинированных пероральных контрацептивов относятся: лучшая регулярность менструального цикла, уменьшение кровопотери при менструации, уменьшение железодефицитной анемии и значительное уменьшение дисменореи. Длительное применение связано со снижением риска рака эндометрия и яичников и некоторых инфекций малого таза.

Выявлена связь между соотношением количества эстрогенов и прогестогенов в пероральных контрацептивах и повышением риска побочных сердечно-сосудистых эффектов.

Использование пероральных контрацептивов, содержащих такие прогестогены, как дезогестрел и гестоден, связано с несколько более повышенным риском венозных тромбозов по сравнению с пероральными контрацептивами, содержащими прогестогены – левоноргестрел или норэтистерон.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ ИЛИ ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ

К факторам риска *венозных тромбозов* относятся: семейный анамнез венозных тромбозов в первом поколении у родственников моложе 45 лет, ожирение, длительная иммобилизация и варикозная болезнь.

К факторам риска *поражения артерий* относятся: семейный анамнез заболеваний артерий в первом поколении у родственников моложе 45 лет, сахарный диабет, гипертензия, курение, возраст старше 35 лет (следует избегать у пациентов старше 50 лет), ожирение и мигрень. При наличии одного из факторов риска комбинированные пероральные контрацептивы следует использовать с осторожностью; при наличии 2-х и более факторов риска, либо венозной тромбозии, либо артериальной патологии от применения комбинированных пероральных контрацептивов следует воздержаться. Комбинированные пероральные контрацептивы противопоказаны при мигрени с аурой, при тяжелой мигрени без ауры, регулярно продолжающейся более 72 часов вопреки лечению и при лечении мигрени производными спорыньи.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА. Эстроген-содержащие пероральные контрацептивы предпочтительно отменить (и адекватные альтернативные контрацептивные мероприятия предприняты) за 4 недели до планового обширного хирургического вмешательства и всех хирургических вмешательств на ногах или вмешательствах, которые требуют длительной иммобилизации нижних конечностей. В нормальных условиях можно вновь начать использование этих контрацептивов при первой менструации, появившейся по меньшей мере через 2 недели после полной мобилизации. При невозможности отмены рекомендуется профилактика тромбозов (гепарином и трикотажными чулками с градуированной компрессией).

ПОКАЗАНИЯ Я ДЛЯ НЕМЕДЛЕННОЙ ОТМЕНЫ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Комбинированные эстроген-содержащие пероральные контрацептивы должны быть немедленно отменены с возобновлением приема только после консультации врача, в случае развития любого из перечисленных симптомов:

Внезапная сильная боль в груди (даже, если она не иррадирует в левую руку);

Внезапная одышка (или кашель с кровянистой мокротой);

Сильная боль в области голени одной ноги;

Сильная боль в желудке;

Серьезные неврологические симптомы, включая необычно сильные, длительные головные боли, особенно появившиеся впервые, или усиливающиеся, или внезапная частичная или полная потеря зрения, или внезапное нарушение слуха, или другие нарушения восприятия, или дисфагия, или тяжелый обморок или коллапс, или произошедший впервые, необъяснимый эпилептический припадок или слабость, двигательные нарушения, внезапное сильное онемение одной половины или одной части тела;

Гепатиты, желтуха, увеличение печени;

Систолическое артериальное давление более 160 мм рт.ст. и диастолическое – более 100 мм рт.ст.;

Выявление 2 или более факторов риска венозной тромбоэмболии или поражения артерий: смотри выше

КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОЛЬКО ПРОГЕСТОГЕНЫ

Только прогестоген-содержащие контрацептивы, такие как пероральный **левоноргестрел**, могут служить подходящей альтернативой, когда эстрогены противопоказаны; но только прогестоген-содержащие контрацептивы не предотвращают овуляцию в каждом менструальном цикле и характеризуются более высоким процентом неудач, чем комбинированные эстроген-содержащие контрацептивы. Содержащие только прогестогены контрацептивы дают меньший риск тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений, чем комбинированные пероральные контрацептивы и предпочтительны для применения у женщин с повышенным риском таких осложнений, например у курильщиц старше 35 лет. Они могут быть альтернативой эстроген-содержащим контрацептивам перед большими операциями. Пероральные контрацептивы, содержащие только прогестоген, могут быть применены через 3 недели после родов; у кормящих женщин – предпочтительно начать применение по меньшей мере через 6 недель после родов. Часто развиваются нарушения менструального цикла (олигоменорея, меноррагии, аменорея).

Инъекционные формы **медроксипрогестерона ацетата** или **норэтистерона энантата**. могут применяться внутримышечно. Они имеют длительный период действия, поэтому могут быть применены только после полного тщательного обследования и в соответствии с рекомендациям производителя.

НЕОТЛОЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Левоноргестрел используется для неотложной контрацепции. Левоноргестрел 1.5 мг единой дозой следует принять в течение 120 часов после незащищенного полового акта; альтернативно можно принять левоноргестрел 750 микрограммов в течение 72 часов после незащищенного полового акта с последующим приемом через 12 часов следующих 750 микрограммов. При соблюдении этих условий левоноргестрел предотвращает около 86% беременностей, которые случились бы при отсутствии лечения. К побочным эффектам относятся тошнота, рвота, головные боли, головокружения, дискомфорт в молочных железах, нерегулярные менструации. Если в течение 2-3 часов после приема таблетки была рвота, следует принять еще одну таблетку совместно с противорвотным средством.

Необходимо объяснить женщине, что следующая менструация может прийти раньше или позже положенного срока; что до следующей менструации ей следует пользоваться барьерными методами контрацепции и, что она должна срочно обратиться к врачу в случае появления любых болей внизу живота или, если следующее менструальное кровотечение

слишком скудное, обильное, короткое или отсутствует. Нет свидетельств каких-либо вредных последствий для плода в случае наступления беременности.

Комбинированные пероральные контрацептивы

Этинилэстрадиол с левоноргестрелом и этинилэстрадиол с норэтистероном – типичные представители комбинированных пероральных контрацептивов. Различные комбинации могут служить альтернативой.

Таблетки, этинилэстрадиол 30 микрограммов, левоноргестрел 150 микрограммов

Таблетки, этинилэстрадиол 35 микрограммов, норэтистерон 1 мг

Показания:

контрацепция; менструальные нарушения; эндометриоз (см. также прогестогены, раздел 18.5)

Противопоказания:

применение в течение 3 недель после родов; кормление до отлучения от груди или 6 месяцев после родов (Приложение 3); наличие в анамнезе 2 или более факторов риска венозного или артериального тромбоза (смотри заметки выше); заболевания сердца, сопряженные с легочной гипертензией или риском эмболии; мигрень (см. ниже); подострый бактериальный эндокардит в анамнезе; ишемические поражения сосудов мозга; заболевания печени, включая нарушения печеночной секреции, такие как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, инфекционные гепатиты (пока функции печени не нормализуются); порфирия; системная красная волчанка; аденома печени; холестаза при приеме пероральных контрацептивов в анамнезе; камни в желчном пузыре; эстроген - зависимые новообразования; новообразования молочной железы или половой системы; кровотечение из половых путей неясной этиологии; зуд беременных в анамнезе, хорея, герпес, прогрессирующий отосклероз, холестатическая желтуха; пузырчатка беременности; сахарный диабет (при наличии ретинопатии, невропатии или давностью более 20 лет); после удаления пузырного заноса (до возвращения уровня гонадотропина в плазме крови и в моче к нормальным величинам)

С осторожностью:

при наличии факторов риска венозных тромбозов или поражения сосудов (см. выше); мигрень (см. ниже); гиперпролактинемия (следует обратиться к специалисту); некоторые виды гиперлипидемии; заболевания желчного пузыря; тяжелая депрессия; длительная иммобилизация (смотри также ниже – Путешествия); серповидно-клеточная анемия; воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона; **взаимодействия:**

Приложение 1

МИГРЕНЬ: Пациенты должны сообщать об учащении головных болей или любых фокальных симптомах (следует немедленно прервать и срочно обратиться к невропатологу, если фокальные неврологические симптомы, не характерные для типичной ауры, сохраняются больше часа); **противопоказания:** мигрень с типичной фокальной аурой; мигрень без ауры регулярно продолжающаяся более 72 часов несмотря на лечение; лечение мигрени производными спорыньи; **с осторожностью:** мигрень без фокальной ауры или контролируемая агонистами 5HT₁ рецепторов (рецепторов 5-гидрокситриптамина – серотонина)

ПУТЕШЕСТВИЕ: Женщины, принимающие пероральные контрацептивы, могут иметь повышенный риск тромбоза глубоких вен во время путешествий, связанных с длительным периодом иммобилизации (более 5 часов). Риск может быть уменьшен соответствующими упражнениями во время путешествия и, возможно, ношением эластических трикотажных Чулков

Дозирование:

Контрацепция (21-день комбинированные (монофазные) препараты), *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам), 1 таблетка ('пилюля') в день в течение 21 дня; последующие курсы повторяются после 7-дневного свободного интервала (без приема таблеток, во время которого происходит кровотечение отмены)

ВВЕДЕНИЕ

Каждую таблетку ('пилюлю') следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день; если прием задерживается более, чем на 24 часа, контрацептивный эффект может быть потерян. Следует помнить, что критическими моментами для потери противозачаточной защиты при пропуске приема таблетки являются начало и конец цикла

(что удлиняет свободный интервал)

- ПРОПУЩЕННЫЙ ПРИЕМ** Если таблетка не принята вовремя, ее следует принять как можно раньше, а следующую в обычное время. Если прием задержан более, чем на 12 часов, женщина должна возобновить прием таблеток в обычном режиме как можно раньше, более того, в связи с тем, что контрацептивный эффект снижается, требуется дополнительный метод контрацепции, такой как использование презерватива, на период в 7 дней. Если 7-дневный период приходится на завершение начатой упаковки, следующую упаковку следует начинать, не делая перерыва. Неотложная контрацепция рекомендуется при пропуске 2-х или более таблеток из первых 7 таблеток упаковки или 4-х и более следующих друг за другом таблеток из середины упаковки
- ДИАРЕЯ И РВОТА** Рвота, развивающаяся в период до 3-х часов после приема перорального контрацептива, или тяжелая диарея могут нарушить всасывание действующих веществ. Дополнительные меры предосторожности должны использоваться в это время и в течение 7 дней после выздоровления. Если рвота и диарея развиваются во время приема последних 7 таблеток, следует пропустить следующий свободный интервал

Побочные эффекты:

тошнота, рвота, головные боли, размягчение молочных желез, увеличение массы тела, тромбозы, изменение либидо, депрессии, хорея, кожные реакции, хлоазма, гипертензия, нарушения функций печени, мажущие промежуточные выделения, отсутствие кровотечения отмены, раздражение от контактных линз; редко: фотосенсибилизация и новообразования печени; рак молочной железы (небольшое увеличение риска рака молочной железы во время применения контрацептивов, который уменьшается в течение 10 лет после прекращения приема; степень риска больше зависит от возраста, в котором прием препарата был прекращен, чем от общей длительности приема; небольшое увеличение риска рака молочной железы следует соотносить с защитным эффектом от рака яичников и эндометрия, который продолжается после прекращения приема)

Левоноргестрел

Таблетки, левоноргестрел 30 микрограммов

Таблетки, левоноргестрел 750 микрограммов, 2 таблетки в упаковке

Таблетки, левоноргестрел 1.5 мг, 1 таблетка в упаковке

Показания:

контрацепция (особенно, когда эстрогены противопоказаны); неотложная гормональная контрацепция

Противопоказания:

Пероральные контрацептивы, содержащие только прогестоген: влагалищное кровотечение неизвестной этиологии; тяжелое поражение артерий; опухоли печени; рак молочной железы; тромбозэмболические заболевания; серповидно-клеточная анемия; порфирия; состояние после удаления пузырного заноса (до нормализации показателей гонадотропина в моче и плазме крови); *неотложная контрацепция содержащими только прогестоген препаратами:* тяжелые заболевания печени; порфирия

С осторожностью:

Возможно небольшое повышение риска рака молочной железы; заболевания сердца; рак, зависимый от половых стероидов; эктопическая беременность в анамнезе; синдром мальабсорбции; кисты яичников; заболевания печени в активной фазе; рецидивирующая холестатическая желтуха; желтуха во время беременности в анамнезе (Приложение 5); учащение и утяжеление головных болей (прекратить и исследовать причины); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Контрацепция, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам), 1 таблетка (‘пилюля’) (30 микрограммов) в день, начиная с первого дня цикла, затем непрерывно

ВВЕДЕНИЕ.

Каждую таблетку (‘пилюлю’) следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день. Если прием задерживается более, чем на 3 часа контрацептивный эффект

может быть потерян.

ПРОПУЩЕННЫЙ ПРИЕМ Если пропущен своевременный прием таблетки, ее следует принять, как можно раньше, а следующую – в обычное время. Если прием задержан более, чем на 3 часа, женщина должна возобновить прием пилюль в обычном режиме как можно раньше; более того, в связи с тем, что контрацептивный эффект снижается, требуется дополнительный метод контрацепции, такой как использование презерватива, на период в 2 дня. Неотложная контрацепция может рассматриваться при пропуске 1-й или более таблеток, содержащих только прогестоген, или опоздании с приемом в 3 часа и более

ДИАРЕЯ И РВОТА Рвота, развивающаяся в период до 3-х часов после приема перорального контрацептива, или тяжелая диарея могут нарушить всасывание действующих веществ. Дополнительные меры предосторожности должны использоваться в это время и в течение 7 дней после выздоровления.

Неотложная (посткоитальная) контрацепция, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам), 1.5 мг единой дозой (принять в течение 120 часов (5 дней) после незащищенного полового акта); альтернативно 750 микрограммов (принять в течение 72 часов после незащищенного полового акта) с последующей второй дозой в 750 микрограммов через 12 часов

ВВЕДЕНИЕ. Прием как можно раньше после незащищенного полового акта повышает эффективность; не следует принимать, если ожидается менструальное кровотечение

Побочные эффекты:

нерегулярные менструации, обычно нормализуются при длительном лечении (включая олигоменорею и меноррагию); тошнота, рвота, головные боли, головокружение, дискомфорт в молочных железах, депрессия, кожные нарушения, нарушение аппетита, увеличение веса, изменение либидо

Медроксипрогестерона ацетат

Медроксипрогестерона ацетат является вспомогательным средством

Инъекции (Суспензия для инъекций), медроксипрогестерона ацетат 150 мг/мл, флаконы 1 мл

Показания:

Парентеральная контрацепция препаратами, содержащими только прогестоген, (кратковременная или длительная); менструальные симптомы и эндометриоз (раздел 18.5)

Противопоказания:

беременность (Приложение 2); гормонально-зависимые новообразования молочной железы или гениталий; влагалищное кровотечение неясной этиологии; печеночная недостаточность или заболевание печени в активной стадии (Приложение 5); тяжелые поражения артерий; порфирия

С осторожностью:

Имеет место небольшое повышение возможного риска рака молочной железы; мигрень; заболевания печени; тромбоэмболические заболевания или поражение коронарных сосудов; сахарный диабет; трофобластическая болезнь; гипертензия; заболевания почек;

взаимодействия: Приложение 1

Дозирование:

Контрацепция (кратковременная), *глубокие внутримышечные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 150 мг в первые 5 дней цикла или в первые 5 дней после родов (через 6 месяцев после родов при кормлении грудью).

Контрацепция (длительная), *глубокие внутримышечные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам), как и кратковременная, повторять каждые 3 месяца

ВВЕДЕНИЕ. Если промежуток между инъекциями дольше 3 месяцев и 14 дней, исключите беременность перед следующей инъекцией и посоветуйте использовать дополнительные (например, барьерные) средства контрацепции в течение 7 дней после инъекции

Советы

пациентам.

Перед началом применения женщины должны быть полностью ознакомлены с действием препарата (опираясь на инструкцию производителя), в отношении нарушения регулярности менструаций, и потенциальной задержки восстановления фертильности в связи с длительностью действия

Побочные эффекты:

нерегулярные менструации; медленное восстановление фертильности; снижение минеральной плотности костей; увеличение веса; депрессия; редко - анафилаксия

Норэтистерона энантат

Масляные инъекции (Раствор для инъекции), норэтистерона энантат 200 мг/мл, ампулы 1 мл

Показания:

Парентеральная контрацепция препаратами, содержащими только прогестоген (кратковременная)

Противопоказания:

беременность (Приложение 2); рак молочных желез или эндометрия; тяжелая патология печени (синдромы Дубина-Джонсона или Ротора) (Приложение 5); в анамнезе желтуха во время беременности, зуд, герпес или прогрессирующий отосклероз; тяжелый сахарный диабет с сосудистыми изменениями, гипертензия; 12 недель до плановой операции и иммобилизация; тромбэмболические заболевания; нарушения метаболизма липидов; влагалищные кровотечения неясной этиологии; порфирия

С осторожностью:

Имеет место небольшое повышение возможного риска рака молочной железы; мигрень; нарушения функций печени; депрессия; сахарный диабет; внематочная беременность в анамнезе; заболевания сердца и почек; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Кратковременная контрацепция, *глубокие внутримышечные инъекции* в ягодичную мышцу, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 200 мг в первые 5 дней цикла или сразу после родов, повторяя через 2 месяца

Введение: Если интервал между инъекциями более 2 месяцев и 14 дней, исключить беременность перед следующей инъекцией и посоветовать пациентке применять дополнительные меры контрацепции (например, барьерные) в течение 7 дней после инъекции

Советы пациенткам. Женщины должны быть полностью ознакомлены с действием препарата (опираясь на инструкцию производителя) в отношении возможного нарушения регулярности менструаций и последствиями длительности действия.

Побочные эффекты:

Метеоризм, дискомфорт молочных желез, головная боль, головокружение, депрессия, тошнота; нерегулярность менструаций; редко: прибавка в весе

18.3.2 Внутриматочные контрацептивы

Медьсодержащее внутриматочное контрацептивное устройство (ВМК) представляет собой пластмассовую основу, обмотанную медной проволокой или с прикрепленными к ней медными элементами. Внутриматочные контрацептивы (ВМК) меньших размеров введены в практику с целью уменьшения побочных эффектов, замена их производится обычно через 3-8 лет. Фертильность уменьшается с возрастом и поэтому медное внутриматочное устройство, установленное у женщины старше 40 лет, можно оставлять в матке до наступления менопаузы.

Внутриматочные устройства показаны женщинам, которые намерены использовать их для длительной контрацепции. Они подходят взрослым рожавшим женщинам, внутриматочные устройства следует применять с осторожностью у молодых, нерожавших женщин из-за повышенного риска изгнания. Молодые женщины с риском инфекций, передаваемых половым путем, также имеют риск воспалительных заболеваний малого таза.

Время и техника введения ВМК играют важнейшую роль в его дальнейшем функционировании и требуют должного обучения и опыта. Пациенты должны быть проинструктированы и полностью ознакомлены со всей информацией на прилагаемой инструкции производителя. Для рутинной контрацепции устройство может быть введено между 4 и 12 днем после начала менструации, для неотложной контрацепции устройство можно вводить в любой день менструального цикла в течение 5 дней после незащищенного

полового акта. Повышенный риск инфекции сохраняется в течение 20 дней после введения ВМК, что может быть связано с имеющейся инфекцией нижних половых путей. Если возможно, следует провести предварительное обследование (по меньшей мере на хламидии и гонорею). Если в течение 20 дней после введения ВМК женщина испытывает постоянные боли в тазу или внизу живота, ее необходимо лечить как при остром воспалительном процессе малого таза. Внутриматочные устройства нельзя удалять в середине цикла, если в течение 7 предыдущих дней не применялся другой метод контрацепции. Если удаление необходимо (например, при лечении тяжелого воспалительного процесса) необходимо применить посткоитальную контрацепцию. Если у женщины наступает беременность, следует удалить внутриматочное устройство в первом триместре и иметь ввиду возможность эктопической беременности; если при осмотре беременной нити внутриматочного устройства отсутствуют, имеется риск прерывания во втором триместре, кровотечения, преждевременных родов и инфекции.

НЕОТЛОЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ. Введение медного внутриматочного контрацептивного устройства является высоко эффективным методом неотложной контрацепции и более эффективным, чем гормональные методы неотложной контрацепции. Необходимо обследовать на заболевания, передающиеся половым путем, и введение устройства обычно должно проводиться под прикрытием антибактериальной профилактики.

Медьсодержащие ВМК

Показания:

контрацепция, неотложная контрацепция

Противопоказания:

беременность; тяжелая анемия; 48 часов – 4 недели после родов; послеродовый сепсис; септический аборт; рак шейки матки или эндометрия; воспалительные заболевания малого таза; недавняя инфекция передаваемая половым путем (если полностью не обследованная и не леченная); туберкулез малого таза; маточное кровотечение неясной этиологии; злокачественная гестационная трофобластическая болезнь; маленькая полость матки или измененная полость матки; аллергия на медь, болезнь Вильсона-Коновалова; диатермия

С осторожностью:

анемия; обильные менструации, эндометриоз, тяжелая первичная дисменорея, воспалительные заболевания малого таза в анамнезе, внематочная беременность или операции на трубах в анамнезе, бесплодие, отсутствие беременностей и молодой возраст, множественные рубцы на матке или тяжелый стеноз шейки, заболевания клапанов сердца (требует антибактериального прикрытия) – следует избегать при искусственных клапанах или эндокардите в анамнезе; ВИЧ инфекция или иммунодепрессивная терапия (риск инфекции – избегать при выраженной иммунодепрессии); протезированные суставы и другие протезы; повышен риск изгнания, при введении до инволюции матки; следует проводить гинекологическое обследование перед введением и через 4-6 недель после, при этом женщине следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу при появлении болей, при проведении антикоагулянтной терапии; при наступлении беременности следует удалить (иметь ввиду вероятность внематочной беременности)

Введение:

Контрацепция (смотри также заметки выше), устройство можно вводить с любое время между 4 и 12 днями после начала менструального кровотечения; не следует вводить во время обильного менструального кровотечения

Неотложная контрацепция (смотри также заметки выше), внутриматочное устройство может быть введено не позднее 120 часов (5 суток) после незащищенного полового акта, в любой день менструального цикла; если половой акт был более 5 дней назад, устройство все же может быть введено, если не прошло более 5 дней с самого раннего вероятного расчетного дня овуляции; устройство можно удалить в начале менструации, если оно больше не нужно.

Побочные эффекты:

перфорация матки или шейки, смещение, изгнание; обострение инфекционных процессов в малом тазу; обильные менструальные кровотечения; дисменорея; боль, кровотечения и иногда эпилептические припадки или вазовагальные приступы при введении

18.3.3 Барьерные методы

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ Барьерные методы не столь эффективные для предупреждения зачатия, как гормональные контрацептивы и медьсодержащие ВМК. Спермициды, используемые изолированно, в целом считаются относительно неэффективными и, поэтому, не рекомендуются
Барьерный эффект, мужские латексные презервативы, мужские не латексные презервативы и женские не латексные презервативы; диафрагмы или шеечные колпачки

Показания: контрацепция; для презервативов – также, снижение риска передачи ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем

С осторожностью: продукты на масляной основе, включая детское масло, масло для массажа, помаду, вазелин, крем для загара могут повредить латексные презервативы или сделать их менее эффективными как барьерный метод контрацепции и как защиту от инфекций, передаваемых половым путем (включая ВИЧ); если требуется лубрикант, используйте препарат на водной основе; презервативы нужно надевать до того момента, когда половой член касается влагалища и после снятия презерватива половой член не должен соприкоснуться с влагалищем; спермициды или диафрагма – не приемлемы для женщин с высоким риском ВИЧ инфекции или с ВИЧ инфекцией

Побочные эффекты: раздражение во влагалище и шейке (спермициды), токсический шок (диафрагмы, колпачки)

18.4 Эстрогены

Эстрогены нужны для развития женских вторичных половых признаков, они также стимулируют гипертрофию миометрия с гиперплазией эндометрия. Они воздействуют на кости, увеличивая отложение кальция. В течение всего времени функционирования яичников они секретируются с различной интенсивностью, в зависимости от фазы менструального цикла. Во время беременности основным источником эстрогенов становится плацента. В период менопаузы секреция эстрогенов яичниками уменьшается с различной скоростью. Терапия эстрогенами назначается циклично или непрерывно принципиально для контрацепции и для уменьшения симптомов менопаузы. При необходимости длительной гормональной терапии в менопаузе к эстрогенам необходимо добавлять прогестогены для профилактики кистозной гиперплазии эндометрия (или эндометриальных локусов у женщин, подвергшихся гистерэктомии) и возможной трансформации ее в рак.

Другим показанием к терапии эстрогенами является паллиативная терапия развернутой неоперабельной метастатической карциномы молочных желез как у женщин в постменопаузе, так и мужчин.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ГЗТ)

Заместительная терапия эстрогенами у женщин в перименопаузе и менопаузе проводится для лечения, связанных с менопаузой вазомоторных реакций, атрофии вульвы и влагалища, для профилактики остеопороза. Заместительная гормональная терапия (ГЗТ) **не должна** назначаться с целью снижения частоты заболеваний сердца. Гормональная заместительная терапия может быть использована у женщин в менопаузе, качество жизни которых чрезмерно снижено вследствие атрофии влагалища и вазомоторных реакций. При атрофии влагалища хороший эффект дает короткий курс эстрогенов вагинально. Системная терапия необходима для воздействия на вазомоторные и другие симптомы дефицита эстрогенов и может быть назначена сроком до 2-3 лет; у женщин с сохраненной маткой (или эндометриальными локусами) необходимо добавлять прогестогены для снижения риска рака эндометрия. Медроксипрогестерона ацетат (смотри также раздел 18.5) может быть назначен

в дозе 10 мг в день на последние 12-14 дней каждого цикла ГЗТ эстрогенами. Альтернативно, норэтистерон 1 мг в день может быть назначен на последние 12-14 дней каждого 28-дневного эстрогенного цикла.

Следует рассматривать ГЗТ женщинам с ранней естественной или хирургической менопаузой (в возрасте до 45 лет), поскольку у них имеется высокий риск остеопороза. Малые дозы эстрогенов, вводимые системно в перименопаузальный или постменопаузальный период также уменьшают остеопороз, но следует иметь ввиду небольшое повышение риска рака молочной железы. При ранней менопаузе ГЗТ может быть назначена до примерного срока наступления естественной менопаузы (до возраста 50 лет). При длительной ГЗТ у женщин в постменопаузе (с маткой или без матки), их следует информировать о повышенной частоте рака молочной железы и других побочных эффектах. Каждое решение начать ГЗТ должно быть принято индивидуально и лечение следует регулярно пересматривать (как минимум один раз в год). Такие факторы, как кортикостероидная терапия, семейный анамнез остеопороза, худощавое телосложение, недостаток физической нагрузки, алкоголизм или курение, ранняя менопауза, перелом бедра или предплечья в возрасте до 65 лет, следует принимать во внимание при рассмотрении вопроса применения ГЗТ; женщины Африканского происхождения менее подвержены остеопорозу, чем белые или азиатки.

Существует повышенный риск тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии у женщин, принимающих ГЗТ. У женщин, имеющих предрасполагающие факторы, такие как тромбоз глубоких вен или легочную эмболию в личном или семейном анамнезе, тяжелую варикозную болезнь, ожирение, травму или длительный постельный режим, суммарный риск может перевешивать пользу.

Применение ГЗТ немного повышает риск рака молочной железы. Повышенный риск связан с длительностью ГЗТ и избыточный риск исчезает по прошествии примерно 5 лет после прекращения ГЗТ. Риск рака молочной железы выше при применении комбинированной ГЗТ (эстроген и прогестоген), чем при только эстрогенной ГЗТ (но только эстрогены могут быть неприемлемы для женщин с сохраненной маткой, смотри выше)

Эпидемиологические исследования показывают, что у женщин в возрасте 50-65 лет, *не использующих ГЗТ*, рак молочной железы диагностируется в 32 случаях среди каждой 1000 женщин. У применяющих ГЗТ риск рака молочной железы повышается следующим образом: У женщин, принимающих комбинированную ГЗТ с эстрогеном и прогестогеном в течение 5 лет, около 5 дополнительных случаев на 1000 женщин; у женщин принимающих комбинированную ГЗТ в течение 10 лет – около 19 дополнительных случаев на 1000. У женщин, принимающих только эстроген-содержащую ГЗТ в течение 5 лет, около 2 дополнительных случаев на 1000; у женщин, принимающих только эстроген-содержащую ГЗТ в течение 10 лет – около 5 дополнительных случаев на 1000.

ГЗТ не обеспечивает контрацепцию. Если потенциально фертильная женщина нуждается в ГЗТ, необходимо использовать негормональные методы контрацепции.

Предостережения для пациенток, получающих ГЗТ, перед проведением хирургического вмешательства, и показания к отмене ГЗТ – те же, что и гормональных контрацептивов (смотри заметки в разделе 18.3.1).

Этинилэстрадиол

Этинилэстрадиол – типичный представитель эстрогенов. Различные средства могут служить альтернативой.

Таблетки, этинилэстрадиол 10 микрограммов, 50 микрограммов

Показания:

ГЗТ у женщин при симптомах менопаузы; профилактика остеопороза; паллиативная терапия при раке молочной железы у мужчин и женщин в постменопаузе; контрацепция в комбинации с прогестогенами (раздел 18.3.1)

Противопоказания:

беременность; эстроген-зависимые формы рака; активный тромбоз или тромбоз эмболические нарушения или эпизод недавней венозной тромбоз эмболии в анамнезе (если уже не применяется антикоагулянтная терапия); влагалищное кровотечение неясной этиологии; кормление грудью (Приложение 3); заболевания печени (если функциональные пробы печени не возвращаются к норме), синдромы Дубина-Джонсона и Ротора (или необходим тщательный мониторинг)

С осторожностью:

может быть необходимым добавление прогестогенов для снижения риска рака эндометрия, связанного с использованием эстрогенов (см. выше); мигрень (или мигреноподобные головные боли); узлы молочных желез, фиброкистозная болезнь в анамнезе – тщательно наблюдать за состоянием молочных желез (риск рака молочной железы, смотри заметки выше); ранее существующие маточные фиброиды (миомы) могут увеличиться в размере; может быть обострение симптомов эндометриоза; предрасположенность к тромбоз эмболии (смотри заметки выше); наличие антифосфолипидных антител; повышен риск заболеваний желчного пузыря; опухоли гипофиза; порфирия; **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Гормональная заместительная терапия, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 10-20 микрограммов в день

Паллиативная терапия при раке молочной железы у женщин в постменопаузе, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 0.1-1 мг 3 раза в день

Побочные эффекты:

тошнота и рвота, колики в животе и вздутие живота, увеличение веса; увеличение и размягчение молочных желез; предменструально-подобный синдром; задержка натрия и жидкости; тромбоз эмболия (смотри заметки выше); изменение липидов крови; холестатическая желтуха; сыпь и хлоазма; изменение либидо; депрессия, головные боли, мигрень, головокружения, судороги ног (исключить венозный тромбоз); раздражение от контактных линз

18.5 Прогестогены

Прогестерон – это гормон, секреторный желтым телом, который вызывает секреторные изменения эндометрия, расслабление гладкой мускулатуры матки изменение эпителия влагалища. Прогестерон относительно неактивен при приеме внутрь и вызывает местные реакции в месте инъекции. Это привело к разработке синтетических прогестогенов, таких как **левоноргестрел**, **норэтистерон** и **медроксипрогестерон**. При необходимости лекарственного лечения эндометриоза, может быть эффективна длительная терапия синтетическим прогестогенами. Они также могут использоваться для лечения тяжелой дисменореи. У женщин в постменопаузе, получающих длительную терапию эстрогенами в качестве гормонального замещения, при сохраненной интактной матке, следует добавить прогестоген для профилактики гиперплазии эндометрия (раздел 18.4).

Прогестогены также используются в комбинированных пероральных контрацептивах и в качестве контрацептивов, содержащих только прогестоген (раздел 18.3.1).

Медроксипрогестерона ацетат

Медроксипрогестерона ацетат является вспомогательным прогестогенным средством

Таблетки, медроксипрогестерона ацетат 5 мг

Показания:

эндометриоз; дисфункциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея; контрацепция (раздел 18.3.1); вспомогательное средство в ГЗТ (раздел 18.4)

Противопоказания:

беременность (Приложение 2); гормоно-зависимые новообразования молочной железы или гениталий; влагалищное кровотечение неясной этиологии; печеночная недостаточность или активная стадия заболеваний печени (Приложение 5); тяжелое поражение артерий; порфирия

рак молочной железы или половых органов; порфирия; желтуха во время беременности или идиопатическая желтуха в анамнезе, зуд беременных или пузырчатка беременных

С осторожностью:

Имеет место небольшое повышение возможного риска рака молочной железы; мигрень; депрессия; тромбоэмболические заболевания или заболевания коронарных сосудов; сахарный диабет; трофобластическая болезнь; гипертензия; заболевания почек; кормление грудью (приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Легкий – средней тяжести эндометриоз, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 10 мг 3 раза в день в течение 90 дней подряд, начиная с 1-го дня цикла

Дисфункциональные маточные кровотечения, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 2.5-10 мг в день в течение 5-10 дней, начиная с 16-21 дня цикла, в течение 2-х циклов

Вторичная аменорея, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 2.5-10 мг в день в течение 5-10 дней, начиная с 16-21 дня цикла, в течение 3 циклов

Побочные эффекты:

акне, крапивница, задержка жидкости, увеличение веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменение либидо, дискомфорт со стороны молочных желез, предменструальные симптомы, нерегулярный менструальный цикл, депрессия, бессонница, сонливость, головная боль, облысение, гирсутизм, анафилактикоидные реакции; редко – желтуха

Норэтистерон

Таблетки, норэтистерон 5 мг

Показания:

эндометриоз; меноррагия; тяжелая дисменорея; контрацепция (раздел 18.3.1); ЗГТ (раздел 18.4)

Противопоказания:

беременность (Приложение 2); влагалищное кровотечение неясной этиологии; печеночная недостаточность или активная стадия заболеваний печени (Приложение 5); тяжелое поражение артерий; рак молочной железы или половых органов; порфирия; желтуха во время беременности или идиопатическая желтуха в анамнезе, зуд беременных или пузырчатка беременных

С осторожностью:

эпилепсия; мигрень; сахарный диабет; гипертензия; заболевания сердца или почек и предрасположенность к тромбоэмболии; депрессия; кормление грудью (приложение 3);

взаимодействия: Приложение 1

Дозирование:

Эндометриоз, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 10 мг в день с 5-го дня цикла (увеличить дозу при появлении мажущих выделений до 20-25 мг в день, снизить дозу при прекращении выделений).

Меноррагия, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 5 мг 3 раза в день в течение 10 дней для остановки кровотечения; для профилактики кровотечения 5 мг дважды в день с 19 по 26 день цикла.

Дисменорея, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) 5 мг 2-3 раза в день с 5 по 24 день цикла в течение 3-4 циклов

Побочные эффекты:

акне, крапивница, задержка жидкости, увеличение веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменение либидо, дискомфорт со стороны молочных желез, предменструальные симптомы, нерегулярный менструальный цикл, депрессия, бессонница, сонливость, головная боль, головокружение, облысение, гирсутизм, анафилактикоидно-подобные реакции, обострение течения эпилепсии и мигрени; редко – желтуха

18.6 Индукторы овуляции

Антиэстрогенный препарат **кломифен** используется для лечения женского бесплодия, возникшего из-за нарушения овуляции. Он индуцирует высвобождение гонадотропина, занимая эстрогеновые рецепторы гипоталамуса, за счет чего вмешивается в механизмы регуляции обратной связи. Пациенты должны быть тщательно обследованы и полностью осведомлены о возможных побочных эффектах терапии, к которым относится риск многоплодной беременности (редко более двойни). Большинство пациентов, способных отреагировать на терапию, получают эффект после первого курса; 3-3 курсов должно быть достаточно; длительная циклическая терапия (более 6 циклов) не рекомендуется, так как это может увеличивать риск рака яичников.

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат является вспомогательным средством для лечения бесплодия

Таблетки, кломифена цитрат 50 мг

Показания:

ановуляторное бесплодие

Противопоказания:

Заболевания печени; кисты яичников; гормонозависимые опухоли или маочное кровотечение неясной этиологии; беременность (исключить до начала лечения, Приложение 2)

С осторожностью:

нарушение зрения (прервать и обследовать глаза) и синдром гиперстимуляции яичников (немедленно прервать лечение); синдром поликистозных яичников (кисты могут увеличиться за время лечения); фибромиома матки, внематочная беременность, повышается риск многоплодной беременности (предусмотрите ультразвуковой мониторинг); кормление грудью (Приложение 3)

Дозирование:

Ановуляторное бесплодие, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщинам) по 50 мг в день в течение 5 дней, начиная в первые 5 дней от начала менструаций, предпочтительно на 2 день, или в любой день, если циклы прекратились; при отсутствии овуляции может быть назначен второй курс по 100 мг в день в течение 5 дней.

Побочные эффекты:

нарушение зрения, гиперстимуляция яичников, приливы жара, дискомфорт в животе, иногда тошнота и рвота, депрессия, бессонница, размягчение молочных желез, головная боль, межменструальные мажущие выделения, меноррагия, эндометриоз, судороги, прибавка в весе, сыпь, головокружение и выпадение волос

18.7 Инсулин и другие антидиабетические средства

Сахарный диабет характеризуется гипергликемией и нарушением углеводного, жирового и белкового обмена. Принципиально различают два типа сахарного диабета.

Диабет 1 типа или инсулин-зависимый сахарный диабет является следствием дефицита инсулина, вызванного аутоиммунным разрушением бета-клеток поджелудочной железы. Пациенты нуждаются во введении инсулина.

Диабет 2 типа или инсулин-независимый сахарный диабет возникает из-за снижения секреции инсулина или развития периферической резистентности к инсулину. Состояние пациентов можно контролировать только диетой, но часто требуется назначение пероральных антидиабетических средств или инсулина. Энергетическая ценность и количество потребляемых углеводов должны быть адекватным, но ожирения быть не должно. При диабете 2 типа ожирение является одним из факторов развития резистентности к инсулину. Хороший эффект оказывает диета, богатая сложными углеводами и клетчаткой с низким содержанием жира. Нужно подчеркнуть роль физических упражнений и увеличения физической активности.

Цель лечения – добиться наилучшего возможного контроля концентрации глюкозы в плазме и предотвратить или снизить до минимума осложнения, включая микрососудистые осложнения (ретинопатия, альбуминурия, невропатия). Сахарный диабет является мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; следует воздействовать также и на другие факторы риска, такие как курение, гипертензия, ожирение и гиперлипидемия.

Инсулин

Соответствующие режимы введения инсулина должны быть разработаны для каждого пациента. На потребность в инсулине могут влиять изменение образа жизни (диета и упражнения), лекарственные средства, такие как кортикостероиды, инфекции, стресс, случайная или хирургическая травма; в пубертате и во время беременности (второй и третий триместры) потребность в инсулине может возрасти; при почечной и печеночной недостаточности, при некоторых эндокринных заболеваниях (например, болезнь Аддисона, гипопитуитаризм) или целиакии может потребоваться уменьшение дозы. Во время беременности необходим частый контроль потребности в инсулине.

Если возможно, пациенты должны контролировать концентрацию глюкозы крови самостоятельно с помощью тест - полосок. Поскольку концентрация глюкозы крови меняется в течение дня, пациенты должны стараться поддерживать концентрацию глюкозы в крови от 4 до 10 ммоль/литр большую часть дня, понимая, что при некоторых обстоятельствах она будет выше; необходимо прилагать все усилия, чтобы не допускать падения концентрации глюкозы ниже 4 ммоль/литр в связи с риском гипогликемии. Нужно посоветовать пациентам отмечать пики и падения уровня глюкозы крови и регулировать дозу инсулина не чаще 1-2 раз в неделю. Дозу инсулина следует подбирать индивидуально, постепенно увеличивая ее, оптимизируя концентрацию глюкозы в крови, не допуская гипогликемии.

При отсутствии глюкозных тест - полосок для крови, можно использовать тест – полоски для определения глюкозы в моче. Фактически это метод персонального выбора многих больных с сахарным диабетом 2 типа. Он менее надежный, чем определение глюкозы крови, но проще и стоит намного дешевле. Все больные должны мониторить концентрацию глюкозы либо в крови, либо в моче ежедневно.

Гипогликемия – потенциальное осложнение у всех больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные гипогликемические средства. Последствия гипогликемии включают спутанность, судороги, кому и инфаркт мозга.

Утрата предупреждающих симптомов гипогликемии часто встречается у пациентов, получающих инсулин, и может представлять серьезную опасность, особенно для водителей автотранспорта и лиц опасных профессий. Очень тщательный контроль снижает пороговый уровень глюкозы, необходимый для запуска симптомов гипогликемии; учащение эпизодов гипогликемии притупляет ощущение предупреждающих симптомов самим пациентом. Бета-блокаторы также могут притупить восприятие гипогликемии (и замедлить выход из нее). Некоторые больные сообщают о том, что теряют ощущение гипогликемии после перевода их на человеческий инсулин. Клинические исследования не подтверждают, что человеческие инсулины снижают осознание гипогликемии. Если пациент верит, что человеческий инсулин вызывает потерю предупреждающих симптомов, есть смысл перевести его на животный инсулин. Для восстановления предупреждающих симптомов, частота гипогликемических эпизодов должна быть сведена к минимуму; это включает подбор подходящей дозы инсулина, частоты и времени введения, а также частоты приемов пищи и ее количества. Особенно осторожны должны быть водители, чтобы избежать гипогликемии. Они должны проверять концентрацию глюкозы крови перед поездкой и при длительных переездах, приблизительно через каждые два часа; необходимо обеспечить, чтобы всегда имелся источник глюкозы наготове. В случае гипогликемии водитель должен остановить транспортное средство в безопасном месте, принять запас сахара и ждать, пока полностью не

придет в себя (может потребоваться 15 минут и более). Вождение особенно опасно, когда ощущение гипогликемии нарушено.

При единичных случаях физической активности может понадобиться дополнительный прием углеводов, чтобы предотвратить гипогликемию. Контроль глюкозы крови должен проводиться до, во время и после упражнений. Гипогликемия может развиваться у пациентов, принимающих пероральные антидиабетические средства, особенно препараты сульфонилмочевины, хотя это случается нечасто и обычно указывает на избыточность дозы. Гипогликемия, вызванная препаратами сульфонилмочевины, может сохраняться в течение нескольких часов, лечение должно проводиться в больнице.

Диабетический кетоацидоз – потенциально смертельное состояние, возникшее из-за абсолютного или относительного отсутствия инсулина и обычно возникающее, когда регулировка дозы инсулина не компенсирует повышение потребности в инсулине, например, при тяжелой инфекции, или тяжелом интеркуррентном заболевании. Диабетический кетоацидоз в основном развивается у пациентом с диабетом 1 типа. Он также может развиваться у пациентов с диабетом 2 типа, у которых может временно возникать потребность в инсулине. Диабетический кетоацидоз характеризуется гипергликемией, гиперкетонемией и ацидемией с дегидратацией и электролитными нарушениями. Исключительно важно, чтобы для лечения таких состояний растворимый инсулин (и жидкости для внутривенного введения) были всегда наготове для его лечения.

Инфекции развиваются с наибольшей вероятностью у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом. Их необходимо лечить безотлагательно и эффективно, чтобы не допустить кетоацидоза.

Хирургические вмешательства. Особое внимание к оценке потребности в инсулине необходимо, когда пациенту с диабетом предстоит операция и скорее всего потребуются внутривенная инфузия инсулина в течение более 12 часов. Растворимый инсулин следует вводить внутривенной инфузией на растворе глюкозы и калия хлорида (убедитесь, что у больного нет гиперкалиемии), дозу следует регулировать так, чтобы концентрация глюкозы крови колебалась в пределах 7-12 ммоль/литр. Действие внутривенного инсулина продолжается всего несколько минут, поэтому нельзя прекращать инфузию, если только у пациента не разовьется гипогликемия. Пациентам, с инсулин-независмым диабетом, почти всегда необходима инсулинотерапия во время хирургических вмешательств (пероральные гипогликемические средства должны быть отменены).

Инсулин следует вводить парентерально, поскольку он инактивируется ферментами желудочно-кишечного тракта. В общем случае инсулин вводится подкожно, инъекцией в плечо, бедра, ягодицы или живот. Всасывание может быть выше при введении под кожу конечностей, если после инъекции ими интенсивно выполняются физические упражнения. Исключительно важно использовать шприцы с калибровкой для определенной концентрации вводимого инсулина.

Существуют три основных типа препаратов инсулина, классифицируемых по длительности действия после подкожной инъекции.

Инсулины короткого действия, начинают действовать достаточно быстро, например, растворимый или нейтральный инсулин

Инсулины средней продолжительности действия, например, изофан инсулин или инсулин-цинк суспензия

Инсулины длительного действия с относительно медленным началом действия, например, кристаллический инсулин-цинк суспензия

Растворимый инсулин при подкожном введении, имеет быстрое начало действия (через 30-60 минут), пик действия через 2-4 часа и длительность действия до 8 часов. Растворимый инсулин для внутривенного введения резервируется для неотложных ситуаций и тонкого контроля при серьезных заболеваниях и периоперационно. При внутривенном введении растворимый инсулин имеет очень короткий период полужизни, около 5 минут.

При подкожной инъекции **инсулины средней продолжительности действия** начинают действовать приблизительно через 1-2 часа, максимальный эффект развивается через 4-12 часов и длительность действия 16-24 часа. Они могут назначаться дважды в день, вместе с инсулином короткого действия или один раз в день, особенно у пожилых пациентов. Их можно смешивать с растворимым инсулином в шприце, что не повлияет на свойства ни одного из компонентов.

Продолжительность действия разных форм инсулинов у различных пациентов значительно различается, поэтому каждому больному нужен индивидуальный подход. Тип применяемого инсулина, доза и частота введения зависят от потребностей каждого пациента. Пациентам с острым началом сахарного диабета лечение следует начинать с растворимого инсулина 3 раза в день и инсулина средней продолжительности действия перед сном. Пациентам с меньшей тяжестью заболевания лечение обычно начинают с комбинации заранее смешанных инсулинов короткой и средней длительности действия (например 30% растворимого инсулина с 70% изофан-инсулина) дважды в день. Долю растворимого инсулина можно увеличить у пациентов с чрезмерной послеобеденной (постпрандиальной) гипергликемией. Детализованные режимы применения должны быть разработаны в каждой стране.

Растворимый инсулин

Инъекции (Раствор для инъекций), растворимый инсулин 40 единиц/мл, флаконы по 10 мл; 100 единиц/мл, флаконы по 10 мл

Показания:

сахарный диабет; неотложные диабетические состояния и хирургические вмешательства при диабете; диабетические кетоацидоз или кома

С осторожностью:

см. выше; следует уменьшить дозу при почечной недостаточности (Приложение 4); беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Сахарный диабет, *подкожные инъекции, внутримышечные инъекции, внутривенные инъекции или инфузии*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** в соответствии с индивидуальными потребностями

Побочные эффекты:

при передозировке гипогликемия; локализованные и редко генерализованные аллергические реакции; липодатрофия в местах инъекций

Инсулин-цинк суспензия

Инъекции (Суспензия для инъекций), инсулин-цинк (смешанный) 40 единиц/мл флаконы по 10 мл; 100 единиц/мл, флаконы по 10 мл

Показания:

сахарный диабет

Противопоказания:

Внутривенное введение

С осторожностью:

см. выше; следует уменьшить дозу при почечной недостаточности (Приложение 4); беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Сахарный диабет, *подкожные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** в соответствии с индивидуальными потребностями

ВАЖНО . Внутривенные инъекции противопоказаны

Побочные эффекты:

при передозировке гипогликемия; локализованные и редко генерализованные аллергические реакции; липодатрофия в местах инъекций

Изофан-инсулин

Инъекции (Суспензия для инъекций), изофан-инсулин 40 единиц/мл флаконы по 10 мл; 100 единиц/мл, флаконы по 10 мл

Показания:

сахарный диабет

Противопоказания:

Внутривенное введение

С осторожностью:

см. выше; следует уменьшить дозу при почечной недостаточности (Приложение 4); беременность и кормление грудью (Приложения 2 и 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Сахарный диабет, *подкожные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** в соответствии с индивидуальными потребностями

ВАЖНО . Внутривенные инъекции противопоказаны

Побочные эффекты:

при передозировке гипогликемия; локализованные и редко генерализованные аллергические реакции; липоатрофия в местах инъекций

Пероральные антидиабетические средства

Пероральные антидиабетические (гипогликемические) средства используются при инсулин независимом сахарном диабете, у больных, которым диетических ограничений и повышения физической нагрузки недостаточно. Они используются для усиления эффекта диеты и упражнений. Существуют различные виды пероральных антидиабетических препаратов. Наиболее широко используются препараты **сульфонилмочевины** и представитель **бигуанидов** метформин.

Препараты сульфанилмочевины действуют в основном посредством усиления секреции инсулина, и поэтому эффективны только в том случае, если сохранилась остаточная активность бета-клеток поджелудочной железы. Иногда они могут приводить к развитию гипогликемии через 4 часа и более после приема пищи. Этот эффект дозозависим и обычно является показателем избыточности дозы, он развивается чаще при приеме препаратов длительного действия, таких как **глибенкламид**, особенно у пожилых людей. Недостатком препаратов сульфанилмочевины является то, что они могут способствовать увеличению веса. Их нельзя применять во время кормления грудью и следует использовать с осторожностью у пожилых и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью в связи с риском развития гипогликемии. При интеркуррентных заболеваниях, таких как инфаркт миокарда, кома, инфекции и травмы, при хирургических вмешательствах и во время беременности обычно требуется инсулин.

Метформин оказывает свое действие за счет подавления глюконеогенез и увеличения периферической утилизации глюкозы. Метформин эффективен только в присутствии эндогенного инсулина, и поэтому эффективен только у пациентов с диабетом, у которых сохранились остаточные функционирующие клетки островков поджелудочной железы. Он используется как терапия первой линии у пациентов с инсулин независимым сахарным диабетом с избыточной массой тела и у пациентов, у которых строгая диета и препараты сульфанилмочевины не позволили достигнуть контроля над заболеванием. В начале лечения часто проявляются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут сохраняться, особенно при использовании очень высоких доз (таких как 3 г в день). Чтобы уменьшить желудочно-кишечные эффекты, лечение следует начинать с малых доз, которые постепенно повышают. Метформин может провоцировать молочно-кислый ацидоз, который с наибольшей вероятностью развивается у пациентов с почечной недостаточностью; он не должен применяться у пациентов даже с легкой степенью почечной недостаточности. Одним из основных больших преимуществ метформина является то, что он обычно не вызывает гипогликемии. Его можно использовать совместно с инсулином (но увеличение веса и

гипогликемия могут стать проблемой) или препаратами сульфонилмочевины (но возможность увеличения побочных эффектов при такой комбинации). При неотложных состояниях, в том числе хирургических, почти всегда необходимо назначение инсулина; метформин нужно заменить на инсулин перед плановой операцией и при беременности.

Глибенкламид

Таблетки, глибенкламид 2.5 мг, 5 мг

Показания:

сахарный диабет

Противопоказания:

кетоацидоз; порфирия; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3)

С осторожностью:

почечная недостаточность (Приложение 4); печеночная недостаточность (Приложение 5); пожилой возраст; следует заменить на инсулин при тяжелых инфекциях, травмах, хирургических вмешательствах (см. выше); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Сахарный диабет, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 5 мг 1 раз в день с или сразу после завтрака (**ПОЖИЛЫЕ** 2.5 мг, но следует избегать – см. выше), регулировать дозу в зависимости от ответа (максимально 15 мг в день)

Побочные эффекты:

Легкие и встречаются редко, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и головные боли; нарушения со стороны печени; реакции гиперчувствительности обычно в первые 6-8 недель; редко мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лихорадка и желтуха; гипогликемия, особенно у пожилых; редко нарушения со стороны крови, включая лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гемолитическую анемию и апластическую анемию

Метформина гидрохлорид

Таблетки, метформина гидрохлорид 500 мг, 850 мг [таблетки 850 мг не включены в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

сахарный диабет (см. выше)

Противопоказания:

почечная недостаточность (отменить при подозрении на почечную недостаточность; Приложение 4); отменить при вероятности тканевой гипоксии (например, при сепсисе, дыхательной недостаточности, недавнем инфаркте миокарда, печеночной недостаточности); использование йод содержащих рентгеноконтрастных средств (не возвращаться к метформину, пока почечная функция полностью не нормализуется) и общая анестезия (отменить Метформин за 2 дня и возобновить после возвращения почечной функции к норме) алкогольная зависимость; беременность (Приложение 2)

С осторожностью:

Следует определять уровень креатинина сыворотки перед началом терапии и один или два раза в год во время лечения; следует заменить на инсулин при тяжелых инфекциях, травмах, хирургических вмешательствах (смотри выше и противопоказания); кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Сахарный диабет, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 500 мг с завтраком как минимум в течение 1 недели, затем 500 мг с завтраком и вечерней едой как минимум в течение 1 недели, затем 500 мг с завтраком, обедом и вечерней едой *или* по 850 мг каждые 12 часов с едой или после еды (максимально 2 грамма в день в несколько приемов)

Побочные эффекты:

анорексия, тошнота и рвота, диарея (обычно преходящие), боль в животе, металлический вкус; молочно-кислый ацидоз наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью (отменить); снижение всасывания витамина В₁₂.

18.8 Гормоны щитовидной железы и анти тиреоидные средства

Тиреоидные средства – это натуральные или синтетические агенты, содержащие **левотироксин** (тироксин) или **лиотиронин** (трийодтиронин). Основным эффектом этих средств является повышение скорости метаболизма. Они также оказывают кардиостимулирующий эффект, который является результатом прямого действия на сердце. Тиреоидные гормоны используются при гипотиреозе (микседеме) и также при диффузном нетоксическом зобе, тиреоидите Хашимото (хроническом лимфоматозном зобе) и карциноме щитовидной железы. Гипотиреоз новорожденных требует безотлагательного лечения для обеспечения нормального развития.

Левотироксин натрия (тироксин натрия) – препарат выбора для поддерживающей терапии. Он почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, но полный эффект проявляется только через 1-3 недели после начала лечения; на изменение дозы реакция наступает медленно и после отмены препарата его действие сохраняется в течение нескольких недель. Дозу левотирокина у младенцев и детей при врожденном гипотиреозе и ювенильной микседеме следует титровать в соответствии с клиническим ответом, оценивая рост ребенка и уровни тирокина и тиреостимулирующего гормона плазмы.

Левотироксин натрия

Таблетки, левотироксин натрия 25 микрограммов, 50 микрограммов, 100 микрограммов

Показания:

гипотиреоз

Противопоказания:

тиреотоксикоз

С осторожностью:

сердечнососудистые нарушения (сердечная недостаточность или ЭКГ признаки инфаркта миокарда); гипопитуитаризм или предрасположенность к недостаточности надпочечников (должна быть скорректирована кортикостероидами до назначения левотирокина); пожилой возраст; длительный гипотиреоз; несахарный диабет, сахарный диабет (может потребоваться увеличение дозы инсулина или пероральных антидиабетических препаратов); беременность (Приложение 2), кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействия:** Приложение 1

Дозирование:

Гипотиреоз, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 50-100 микрограммов в день (25-50 микрограммов лицам старше 50 лет) до завтрака, увеличивать на 25-50 микрограммов каждые 3-4 недели до установления нормального метаболизма (обычная поддерживающая доза, 100-200 микрограммов в день); при заболеваниях сердца, первоначально 25 микрограммов в день *или* 50 микрограммов через день, увеличивая постепенно с шагом в 25 микрограммов каждые 4 недели

Врожденный гипотиреоз или ювенильная микседема (см. выше), *внутрь*, **ДЕТЯМ** до 1 месяца, первоначально 5-10 микрограммов/кг в день, **ДЕТЯМ** старше 1 месяца, первоначально 5 микрограммов/кг в день, увеличивая постепенно с шагом в 25 микрограммов каждые 2-4 недели до появления легких симптомов интоксикации, затем немного снизить дозу.

Побочные эффекты:

(обычно при чрезмерно высокой дозе) стенокардические боли, аритмии, сердцебиения, тахикардия, спазм скелетных мышц, диарея, рвота, тремор, беспокойство, возбудимость, бессонница, головные боли, приливы, потливость, чрезмерная потеря веса и мышечная слабость

18.8.2 Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства, такие как **пропилтиоурацил** и карбимазол используются в лечении тиреотоксикоза. Они также используются при подготовке пациентов к тиреоэктомии. Они обычно хорошо переносятся, в небольшом проценте случаев развиваются легкая лейкопения и сыпь, обычно в первые 6-8 недель терапии. В этот период общий анализ крови должен проводиться каждые 2 недели или при появлении боли в горле или других признаков инфекции. В начале в общем случае назначают высокие дозы до тех пор, пока пациент не станет эутиреоидным, затем дозу постепенно понижают до поддерживающей и продолжают лечение в течение 12-18 месяцев, далее необходим мониторинг для распознавания рецидивов. Клинический эутиреоз отстает от биохимического эутиреоза на 2 недели. В начале лечения совместно с антитиреоидными средствами можно кратковременно использовать антагонисты бета-адренорецепторов (бета-блокаторы) (обычно пропранолол) для контроля симптомов, но данные о его применении при сердечной недостаточности, сопровождающейся тиреотоксикозом, противоречивы.

При необходимости лечение можно назначать и во время беременности, но антитиреоидные препараты проходят через плаценту и в высоких дозах могут привести к развитию зоба и гипотиреоза у плода. Следует использовать минимальную эффективную дозу для контроля гипертиреоидного состояния (имеется тенденция к снижению потребности в антитиреоидных средствах для лечения болезни Грейвса (базедовой болезни) во время беременности). Пропилтиоурацил обнаруживается в грудном молоке, но не мешает кормлению грудью, при обеспечении тщательного мониторинга развития ребенка и использовании минимальной эффективной дозы.

Если предстоит операция (частичная тиреоэктомия), дополнительно к антитиреоидным средствам нужно назначить препараты йода на 10-14 дней для улучшения контроля и уменьшения кровоснабжения щитовидной железы. Препараты йода не должны назначаться на длительный период, поскольку, их антитиреоидное действие со временем уменьшается. Если лекарственная терапия не позволяет добиться длительной ремиссии, то предпочтение отдают оперативному лечению или (все чаще) терапии радиоактивным йодом.

Пропилтиоурацил

Пропилтиоурацил – типичный представитель антитиреоидных средств. Различные средства могут служить альтернативой.

Таблетки, пропилтиоурацил 50 мг

Показания:

гипертиреоз

С осторожностью:

Зоб больших размеров; беременность и кормление грудью (см. также замечания выше; Приложения 2 и 3); печеночная недостаточность (Приложение 5) – при ухудшении функции печени отменить лечение, (имеются сообщения о смертельных случаях); почечная недостаточность – снизить дозу (Приложение 4)

Дозирование:

Гипертиреоз, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** 300-600 мг в день до достижения эутиреоидного состояния; далее доза может быть медленно снижена до поддерживающей 50-15- мг в день

Советы больному. Предупредите больного, что он должен немедленно сообщить врачу о появлении боли в горле, язв в ротовой полости, кровоподтеков, лихорадки, недомогания, или неспецифического заболевания

Побочные эффекты:

тошнота, сыпь, зуд, артралгия, головные боли; редко: облысение, кожный васкулит, тромбоцитопения, апластическая анемия, волчаночно-подобный синдром, желтуха, гепатит, некроз печени, энцефалопатия, нефрит

Калия йодид

Таблетки, калия йодид 60 мг

Показания:

Тиреотоксикоз (предоперационная подготовка); споротрихоз, подкожный фикомироз (раздел 6.3)

Противопоказания:

кормление грудью (Приложение 3); длительное лечение

С осторожностью:

беременность (Приложение 2), дети

Дозирование:

Предоперационная подготовка при тиреотоксикозе, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 60-180 мг в день

Побочные эффекты:

реакции гиперчувствительности, включая простудоподобные симптомы, головные боли, слезотечение, конъюнктивит, болезненность слюнных желез, ларингит, бронхит, сыпь; при длительном лечении – депрессия, бессонница, импотенция, зоб у младенцев, матери которых принимали препараты йода.