

Так, хорошо известно, что после прерывания беременности в организме женщины развивается так называемый гипоталамический стресс. Развитие этого состояния объясняют тем, что организм не успевает адекватным образом отреагировать на прерывание беременности и развивается конфликт между состоянием организма, который перестроен на развитие беременности, и отсутствием плодного яйца. Следствием гипоталамического стресса, как правило, бывают нарушения менструального цикла, а также метаболический синдром.

Предотвратить развитие этого осложнения можно с использованием ОК. Монофазные препараты (в наших наблюдениях регулон) назначаются со дня прерывания беременности по контрацептивной схеме как минимум на 2 мес. Протективный эффект ОК в данном случае заключается в их супрессивном влиянии на выработку гонадотропинов и обеспечения "покоя" для всей репродуктивной системы на время их приема.

ОК могут быть использованы в качестве адъювантов в схемах индукции овуляции с помощью клостилбегита. При выявлении резистентности к терапии клостилбегитом используется 2-месячная супрессия гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при помощи оральных контрацептивов (регулон) с последующим повторением курса терапии клостилбегитом. Из 38 женщин, у которых не удалось индуцировать овуляцию с максимальной дозой клостилбегита, после приема ОК и последующего повторения курса клостилбегита овулировали 29 (79%) и 69 (72,6%) из 95 отслеженных циклов были овуляторными. Беременность наступила у 22 из 38 женщин, а кумулятивный индекс беременностей составил 58% [9].

Немаловажное значение имеют ОК в терапии гиперандрогенных состояний. В настоящий момент монотерапия ОК с антиандрогенным действием сменилась комплексным лече-

нием, при котором ОК комбинируются с пероральным сахароснижающим препаратом метформинном и антиандрогенным флутамидом. В данной комбинации ОК не только оказывают терапевтический эффект, но и предотвращают развитие беременности, что крайне необходимо, поскольку другие препараты из данной комбинации оказывают тератогенный эффект.

Таким образом, современные ОК призваны не только обеспечивать женщине полноценную контрацепцию, но и создавать в организме такую монотонную модель гормонального статуса, которая защищает женщину от целого ряда заболеваний, а также позволяет восстанавливать репродуктивную функцию.

Литература

1. Murray P, Sucato G, Stradman E, Kives S. Medical and other noncontraceptive uses of combined oral contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16 (4): 243–52.
2. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin Reprod Med* 2001; 19 (4): 295–303.
3. Burkman RT, Jr. Noncontraceptive effects of hormonal contraceptives: bone mass, sexually transmitted disease and pelvic inflammatory disease, cardiovascular disease, menstrual function, and future fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (5 Pt 2): 1569–75.
4. Kosasa TS, Nakayama RT. Noncontraceptive health benefits of the oral contraceptive pill. *Hawaii Med J* 1998; 57 (8): 591–2.
5. Kaunitz AM. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3 (3): 277–83.
6. Yang CP, Daling JR, Band PR et al. Noncontraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1992; 3 (5): 475–9.
7. Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45 (3): 241–7.
8. Stergachis A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (4 Pt 2): 1165–70.
9. Branigan EF, Estes MA. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1424–8; discussion 1429–30.

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении дисменореи

Е.А.Межевитинова

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир. – акад. РАМН, проф. В.И.Кулаков, рук. научно-поликлинического отделения – проф. В.Н.Прилепская) РАМН

Дисменорея относится к нарушениям менструального цикла и выражается в болезненных менструациях.

Боль – это особый вид чувствительности, формирующийся под действием патогенного раздражителя, характеризующийся субъективно неприятными ощущениями, а также существенными изменениями в организме, вплоть до серьезных нарушений его жизнедеятельности. Боль может иметь сигнальное и патогенное значение. С позиции теории функциональных систем боль является интегративной функцией организма, которая мобилизует организм на защиту от воздействующих вредных факторов и включает такие компоненты, как сознание, ощущение, память, мотивации, вегетативные, соматические, поведенческие реакции, эмоции (рис. 1). Поэтому Международная ассоциация по изучению боли трактует боль как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанные с реальным или возможным повреждением тканей.

Боль разделяется на 2 типа. Первый тип – острая, "эпикритическая" боль, которая быстро осознается, легко детерминируется и локализуется, к ней быстро развивается адаптация, и она продолжается не дольше, чем действие стимула. Второй тип – хроническая, тупая, "пронопатическая" боль, которая осознается более медленно, плохо локализуется, сохраняется длительное время и не сопровождается развитием адаптации. Дисменорея относится ко второму типу хронической боли.

Частота дисменореи, по данным различных исследователей, составляет от 8 до 80%, при этом зачастую статистически учитываются только те случаи дисменореи, которые снижают нормальный уровень активности женщины или требуют медицинского вмешательства.

Данной патологии в литературе даются различные наименования. В российских справочниках представлен термин "альгодисменорея", подразумевающий болезненность (algia-) месячных кровотечений, не имеющих органической причины. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) болезненные менструации закодированы термином "дисменорея" [порочные (dys-) месячные (menos-) кровотечения (rheo-)]. Этот термин более правомочен, так как им можно обозначать весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных отклонений процесса менструации. В соответствии с этим определением дисменорея является сигналом о нарушениях, развившихся в системах, обеспечивающих контроль за отторжением эндометрия (Е.В.Уварова, 2001).

Боли, как правило, начинаются за 12–24 ч до или в первый день менструального цикла и продолжаются на протяжении первых 2–42 ч или в течение всей менструации. Боли часто схваткообразного характера, но могут носить ноющий, дергающий, распирающий характер и иррадиировать в прямую кишку.

Этиология дисменореи не ясна. В настоящее время большинство исследователей различают механизмы формирования боли (ноцицептивная система) и механизмы контроля чувства боли (антиноцицептивная система). Согласно теории "специфичности" боли, по полной аналогии с другими сенсорными модальностями, существуют специальные болевые рецепторы – ноцицепторы, которые отвечают на интенсивные стимулы и способствуют формированию чувства боли. Эти рецепторы представляют собой свободные нервные окончания безмиелиновых нервных волокон.

Рис. 1. Боль как интегративная функция организма.

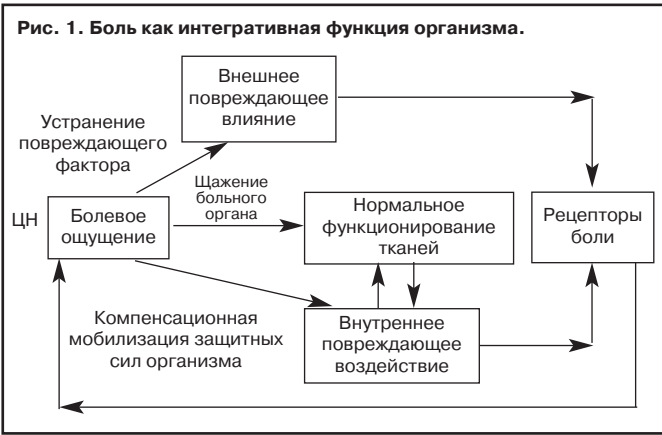
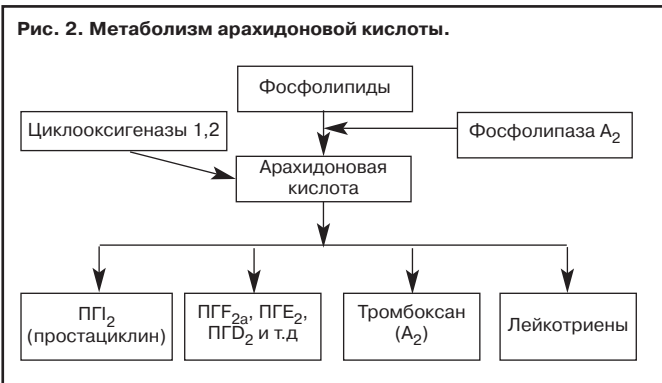


Рис. 2. Метаболизм арахидоновой кислоты.



Активацию болевых рецепторов вызывают аллогены. Аллогены – это патогенные агенты, вызывающие боль, которые приводят к нарушению проницаемости мембран и высвобождению и попаданию из поврежденных клеток в межклеточное пространство ряда веществ (медиаторов боли). К ним относятся кинины (главным образом брадикинин), гистамин (вызывает чувство боли при его подкожном введении даже в концентрации 1×10^{-18} г/мл), высокая концентрация H^+ , капсаицин, вещество P, ацетилхолин, нордреналин, адреналин в нефизиологических концентрациях, ионы K, Ca и некоторые простагландины (ПГ).

ПГ фактически обнаруживают во всех тканях животных и человека. Они принадлежат к классу ненасыщенных жирных кислот. ПГ не относятся к гормонам. Гормонами называются вещества, выделяемые железами внутренней секреции, которые, распространяясь с кровотоком, оказывают биологически активное действие на различные системы организма. ПГ же продуцируются различными тканями и оказывают свое действие там, где они синтезируются. Обязательным предшественником простагландинов является арахидоновая кислота (рис. 2). Эта жирная кислота обычно присутствует среди тканевых фосфолипидов.

Влияние внутренних и наружных повреждающих агентов (например, снижение уровня прогестерона в конце менструального цикла при дисменорее) вызывает высвобождение фосфолипазы A₂ из клеток эндометрия (см. рис. 1). Этот фермент, действуя на липиды клеточной мембраны, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты. С помощью циклооксигеназы арахидоновая кислота преобразуется в следующие соединения: простаглицлин (ПГ₂), тромбоксан (A₂) и простагландины D₂, E₂ и F_{2α}, лейкотриены и т.д.

Высокий уровень ПГ ведет к усилению сократительной активности матки, спазму сосудов и локальной ишемии ткани. Именно нарушение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли. Образование и высвобождение простагландинов провоцируется очень многими раздражителями – стимуляцией нервов и уменьшением доставки кислорода к органу, воздействием гормонов, простым механическим растяжением органа и т.д.

Кроме того, универсальной реакцией организма на внешние и внутренние раздражители является воспаление. Воспа-

ление – это реакция организма на повреждение тканей. В возникновении его участвует ряд веществ-посредников (медиаторов): гистамин, серотонин, брадикинин, ПГ, лейкотриены, которые вызывают боль, покраснение и отек. В ответ на перечисленные раздражения орган высвобождает медиаторы в количествах, которые в десятки раз превосходят их концентрацию в данном органе в состоянии покоя. Основную роль в развитии этих симптомов играют брадикинин и ПГ. Избыток ПГ связывают как с увеличением их синтеза, так и с уменьшением их катаболизма.

ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

1. Являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПGE₂ и ПГD₂).

2. Сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности.

3. Повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и др.), образующихся в организме под влиянием различных внешних и внутренних раздражителей (вирусы, микробы, токсины и т.д.).

Под влиянием увеличенной концентрации ПГ может возникать и ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи и т.д. В дальнейшем афферентные проводники боли проникают в спинной мозг через задние корешки, переключаются на нейронах задних рогов и восходят к нейронам ретикулярной формации, где формируются "примитивные" реакции на боль: настораживание, подготовка к уходу от воздействия боли или ее устранению. При этом нейроны ретикулярной формации генерируют импульсацию с частотой 4–6 Гц. Эти импульсы оказывают активирующее влияние на кору и способствуют формированию интегративного чувства боли. Далее пути распространяются к различным областям мозга: к нейронам таламуса, гипоталамуса, миндалин и др. Это обуславливает системный ответ организма на болевой стимул, включающий вегетативный, двигательный, эмоциональный, поведенческий компоненты.

Наиболее широко для лечения первичной дисменореи используются обезболивающие средства, являющиеся ингибиторами простагландинсинтетазы – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Введение препаратов антипростагландинового действия приводит к выраженному уменьшению интенсивности болей почти у 80% женщин с дисменореей, так как обладают и периферическим, и центральным действием.

Путь к открытию обезболивающих антипростагландиновых препаратов был труден и долог. Когда-то для этих целей применяли только народные средства. В народной медицине для снятия боли использовали кору ивы. Впоследствии установили, что активным ингредиентом коры является салицин, который при гидролизе превращается в салициловую кислоту. Ацетилсалициловая кислота была синтезирована еще в 1853 г., но ее не применяли в медицине до 1899 г., пока не были накоплены данные по ее эффективности и приемлемости у пациентов с болевым синдромом. Таким образом, история применения НПВП насчитывает более 140 лет и первым препаратом был препарат ацетилсалициловой кислоты – аспирин. С тех пор синтезировано множество соединений, различной химической природы, которые подавляют болевые ощущения. Эти средства называют анальгетиками (от греческого "альгос" – боль). Те из них, которые не вызывают пристрастия и в терапевтических дозах не угнетают деятельность мозга, называют ненаркотическими анальгетиками. Так как большинство из них обладает кроме обезболивающего эффекта противовоспалительным свойством, эти ненаркотические анальгетики называют нестероидными противовоспалительными препаратами.

Существующие в настоящее время НПВП относятся к различным группам в зависимости от химической структуры. Интересен тот факт, что столь химически разнообразные соединения имеют единый механизм действия и сходный терапевтический эффект. В настоящее время в нашей стране наиболее широко используются препараты из групп:

1. Арилкарбоновых кислот – аспирин.

2. Фенилуксусных кислот – диклофенак.

3. Пропионовых кислот – ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, тиапрофеновая кислота.

4. Индолуксусных кислот – индометацин.

5. Эноликовых кислот – фенилбутазон (бутадион), пироксикам, мелоксикам.

6. Некислотные производные сульфонида – цефекоксид.

Согласно современным представлениям НПВП обладают целым рядом фармакологических эффектов, из которых главным является ингибирование активности фермента циклооксигеназы, катализирующее образование ПГ, мощных ингибиторов воспалительного процесса, из арахидоновой кислоты.

Этот механизм был обнаружен в 1971 г. английским исследователем J.Vane. В последние годы было установлено, что существует как минимум два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), которые ингибируются НПВП. Первый изофермент (ЦОГ-1) контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, усиливает продукцию тромбоксана А₂. Второй изофермент (ЦОГ-2) участвует в синтезе ПГ при воспалении. Причем ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под воздействием некоторых тканевых факторов, индуцирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). Таким образом, противовоспалительный эффект НПВП связан с подавлением активности ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – с подавлением ЦОГ-1. В то же время такой полезный эффект, как снижение агрегации тромбоцитов при профилактическом применении аспирина, связан с подавлением активности именно ЦОГ-1.

Большинство НПВП являются неселективными ингибиторами ЦОГ, т.е. подавляют активность обеих разновидностей циклооксигеназы. Такие препараты, как мелоксикам, небуметон и нимесулид, селективно ингибируют ЦОГ-2 и лишь в незначительной степени ЦОГ-1. Соотношение активности НПВП в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен данный препарат в отношении ЦОГ-2 и, следовательно, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, для диклофенака и ибупрофена – 2,2, для теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

Наиболее часто НПВП назначаются с целью купирования болей различной локализации. Их эффективность в большей степени проявляется при болях средней и слабой интенсивности. При сильных висцеральных болях большинство НПВП менее эффективно и уступает по силе действия препаратам группы морфина. В то же время в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кетопрофена, ибупрофена и др. Кроме того, преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

НПВП обладают и противовоспалительным эффектом, который в средних эффективных дозах в целом коррелирует со способностью ингибировать ЦОГ, хотя эта зависимость и не является прямой. Согласно экспериментальным данным Я.Сигидина (1988 г.) по силе воздействия на острое экссудативное воспаление наиболее распространенные НПВП можно расположить следующим образом: индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота. НПВП преимущественно подавляют фазу экссудации. Хотя наиболее мощные препараты, такие как индометацин, диклофенак, действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с ним склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВП практически не влияют. По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А₂, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как ПГ, так и лейкотриенов (см. рис. 1), которые также являются важнейшими медиаторами воспаления.

НПВП обладают жаропонижающим действием, причем действуют они только при лихорадке. На нормальную температуру тела они не влияют, чем и отличаются от гипотермических средств (хлопромазин и др.). Снижение повышенной

температуры тела происходит в результате расширения поверхностных сосудов кожи и усиления теплоизлучения под воздействием НПВП.

Описан также и антиагрегационный эффект препаратов, который проявляется в результате ингибирования ЦОГ-1, когда под воздействием НПВП в тромбоцитах происходит подавление синтеза эндогенного проагреганта тромбоксана А₂. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7–8 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не обладают антиагрегационным эффектом.

При длительном применении НПВП описан иммуносупрессивный эффект, хотя он выражен умеренно и имеет "вторичный" характер. Снижая проницаемость капилляров, данные средства затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и антигел с субстратом.

Интересна также дискуссия, развернувшаяся вокруг возможного профилактического действия НПВП на развитие злокачественных новообразований. Механизм влияния НПВП на опухолевый рост связывают с подавлением ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками. Ингибируя активность этого фермента и, соответственно, синтез ПГ, НПВП способны, по-видимому, стимулировать апоптоз (естественную гибель клеток) и подавлять индуцированную онкогенами клеточную пролиферацию (Dubois, 1996). Имеются данные о том, что длительный прием НПВП снижает риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, легких и молочной железы (Taketo, 1997; Farrow, 1998; Vainio, 1998).

Для НПВП характерно разнообразие способов введения, а также большая широта применяемых доз, что делает эту группу препаратов весьма удобной для применения в широкой врачебной практике. Для НПВП характерна высокая биодоступность, т.е. 90% препарата и более при приеме per os попадает в кровь. До 98–99% препарата в крови связывается с альбуминами, в связи с чем при гипопротеинемии возможно повышение риска токсических реакций, а при одновременном приеме некоторых препаратов – их вытеснение из связи с белками и изменение их эффективности.

В соответствии с особенностями фармакокинетики НПВП подразделяются на короткоживущие (с коротким периодом полужизни в плазме крови до 4 ч) и длительноживущие (с периодом полужизни в плазме крови 12 ч и более). Среди широко применяемых при дисменорее препаратов наиболее распространены НПВП с коротким сроком полужизни [аспирин, диклофенак (раптен-рапид), ибупрофен, индометацин и др.]. К длительноживущим относятся пироксикам, мелоксикам, фенилбутазон. Применение этих препаратов требует осторожности у женщин со сниженной функцией печени, так как может привести к кумуляции и повышению риска побочных реакций.

Метаболизируются НПВП в печени, выводятся через почки. С целью минимизации побочных эффектов их противопоказано назначать людям с тяжелой патологией печени и почек.

Основным путем введения НПВП при наличии дисменореи остается прием per os.

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

Одним из способов улучшить фармакокинетические параметры НПВП является применение пролонгированных форм (ретард). Это позволяет длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови при одно- и двукратном приеме. Капсула ретард содержит мелкие гранулы препарата, каждая из которых покрыта полимерной оболочкой, что обеспечивает пролонгированное всасывание и поддержание концентрации активного вещества в крови на

Дозы НПВП для лечения дисменореи

Препарат	Рекомендуемая доза
Индометацин	25 мг 3 или 4 раза в день
Мефенамовая кислота	250 мг 3 или 4 раза в день, 500 мг 3 или 4 раза в день
Напроксен	250 мг 2 раза в день, 275 мг 2 раза в день, 550 мг 2 раза в день
Кетонал	Капсулы: 1 капсула (50 мг) утром во время еды, 1 – днем, 2 капсулы вечером (или 1–2 свечи в сутки) По 1 капсуле утром и днем и 1 свечу (100 мг) – вечером. Таблетки: 1 таблетка форте (100 мг) 3 раза в день или 1 таблетка ретард (150 мг) 2 раза в день с интервалом в 12 ч. Суточная доза препарата не должна превышать 300 мг
Раптен-рапид	25–50 мг 2–3 раза в сутки Максимальная суточная доза 150 мг
Ибупрофен	300 мг 3 или 4 раза в день, 400 мг 3–4 раза в день, 600 мг 2–3 раза в день

высоком уровне, что в ряде случаев приводит к усилению обезболивающего эффекта, особенно при ночных болях. Наиболее хорошо себя зарекомендовали пролонгированные формы диклофенака, индометацина, ибупрофена и т.д. С другой стороны, разработан ряд препаратов для быстрого купирования болей – диклофенак калий (раптен-рапид), которые при приеме per os оказывают обезболивающий эффект уже через 15–20 мин.

Обычно НПВП при дисменорее назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли. Схема назначения следующая: при появлении боли – 1 таблетка, каждые последующие 3–6 ч – по 1 таблетке до полного исчезновения боли; либо с момента начала боли – двойная доза (2 таблетки), затем по 1 таблетке 3–4 раза в день до полного купирования боли.

НПВП обладают анальгезирующим действием и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную жидкость в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Они понижают содержание ПГ в менструальной крови и купируют дисменорею.

Существует также и профилактический вариант применения препаратов: за 1–3 дня до предполагаемой менструации по 1 таблетке 2–3 раза в день. Курс лечения, как правило, длится 3 менструальных цикла. Эффект от НПВП сохраняется в течение 2–3 мес после их отмены, затем боль возобновляется, но бывает менее интенсивной (см. таблицу).

Аспирин – наиболее распространенный препарат из производных салициловой кислоты и наиболее хорошо изученный из НПВП. Являясь мягким ингибитором циклооксигеназы, помогает лишь некоторым больным. В последнее время при дисменорее употребляется редко, что связано с высокой суточной дозой, необходимой для достижения полноценного эффекта (3–4 г) и большой частотой развития гастропатий.

Ацетомефен (парацетамол) и пиридоксин также недостаточно эффективны в большинстве случаев.

Индометацин оказывает сильное противовоспалительное действие. Препарат более выраженно угнетает ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, соответственно, наблюдается высокая частота побочных реакций (по данным Я.Сигидина, до 30%), в первую очередь гастроинтестинальных. При лечении дисменореи в последнее время используются чаще всего диклофенак, ибупрофен, кетопрофен (кетонал), пироксикам и т.д.

Каждый из препаратов этой группы обладает определенными достоинствами (выраженность анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия) и недостатками (побочное действие). Поэтому при назначении НПВП необходим дифференцированный подход с учетом выраженности дисменореи и индивидуальных особенностей пациентки.

Диклофенак, точнее диклофенак натрий, применяется врачами различных специальностей давно и является своего рода "золотым стандартом" препаратов группы НПВП. Это означает, что все препараты данной группы сравниваются в

первую очередь именно с диклофенаком по степени безопасности и эффективности.

Диклофенак по праву может считаться лидером среди НПВП по соотношению клинической эффективности, частоте побочных реакций и стоимости. Он обладает выраженным противовоспалительным эффектом, хорошим обезболивающим действием, при этом стабильно занимая ведущее место в клинических исследованиях и метаанализах, посвященных сравнительной переносимости НПВП.

Начиная с 1983 г. в практику прочно вошел структурный аналог диклофенака натрия – его калиевая соль. Введение в молекулу диклофенака калия позволило добиться более быстрого проявления фармакологического эффекта уже при пероральном применении. При одинаковой эффективности пероральная форма диклофенака калия действует так же быстро, как внутримышечная инъекция диклофенака натрия.

Калиевая соль диклофенака является активным началом в препарате "Раптен-рапид", что обуславливает особенности его применения. Диклофенак является производным фенилуксусной кислоты. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, оказывает быстрый анальгезирующий эффект. Уже через 10 мин раптен-рапид присутствует в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, снимая таким образом боль. Полный обезболивающий эффект данного препарата достигается через 20–30 мин после перорального приема. Длительность обезболивания составляет около 6 ч. Учитывая выраженность и быстроту наступления фармакологического действия раптен-рапида, его применение является эффективным для быстрого купирования болей и непродолжительного лечения при дисменорее. С терапевтической целью препарат назначается по следующей схеме: первый день – по 2 таблетки 2 раза в день; второй день – по 1 таблетке 2–3 раза в день, третья таблетка при необходимости; третий день – 1 таблетка 1–3 раза в день, вторая и третья таблетка при необходимости. Минимальный период между приемом препарата 4 ч. С профилактической целью раптен-рапид назначается за 2–3 дня до предполагаемого дня появления боли по 1 таблетке 2–3 раза в день. Длительность лечения 3 менструальных цикла. Раптен-рапид не изменяет длительность менструального цикла, у 51–92,31% женщин снижает продолжительность и интенсивность кровянистых выделений. Это снижение более выражено при профилактическом варианте назначения. Однако данный препарат необходимо назначать с осторожностью пациенткам с сердечной недостаточностью и нарушением функции почек. Учитывая возможность взаимодействия, необходимо с осторожностью назначать препарат пациенткам, принимающим диуретики, антикоагулянты и противодиабетические сахароснижающие препараты.

Ибупрофен является одним из наиболее хорошо известных лекарственных препаратов, широко применяемых в лекарственной практике с 1969 г. Его анальгезирующее действие при среднетерапевтических дозах (1200–1800 мг в день) существенно превосходит противовоспалительное. Более чем 30-летний опыт применения ибупрофена в мировой клинической практике показал, что этот препарат вызывает минимальное количество побочных реакций. По сравнению с другими НПВП ибупрофен оказывает наименьшее ulcerогенное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени, несмотря на появление селективных ингибиторов ЦОГ-2, ибупрофен выступает в роли "золотого стандарта" переносимости, в связи с чем в большинстве стран разрешена безрецептурная продажа этого препарата. Препарат полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–3 ч; 99% связывается с белками плазмы, метаболизируется в печени в неактивные метаболиты; 90% дозы выделяется почками, частично в свободной форме, частично в виде конъюгатов. Небольшие количества выделяются с желчью. Период полувыведения составляет около 2 ч. Полное выведение завершается через 24 ч. Анальгетический эффект длится около 8 ч.

В механизме действия ибупрофена, как и других НПВП, существенную роль играет его ингибирующее влияние на биосинтез ПГ. Кроме того, имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатель неспецифической резистентности организ-

ма. Подавляет агрегацию тромбоцитов. При длительном применении оказывает десенсибилизирующее действие.

Кроме того, в последнее время появились комбинированные препараты, оказывающие обезболивающий, противовоспалительный, антигистаминный и мочегонный эффекты. Примером таких препаратов является фемизол. Фемизол – это комбинированный препарат, который содержит активные ингредиенты: парацетамол 500 мг, памабром 25 мг и пирирамина малеат 15 мг. Памабром действует как диуретик, способствующий выведению жидкости из организма, исчезновению отеков и снижению количества химических элементов, раздражающих нервные окончания, парацетамол – как анальгетик, снижающий концентрацию простагландинов и устраняющий боль, пирирамина малеат – антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов, который снижает концентрацию гистамина, одного из основных раздражителей болевых рецепторов. Эффективность данного препарата при дисменорее составляет 87,4%.

Таким образом, менструальные боли, причиной которых не являются органические поражения, рассматриваются как первичная дисменорея, а связанные с поражениями или заболеваниями органической природы – как вторичная дисменорея. Большинство исследователей считают причиной появления дисменореи гиперпростагландинемией. Наиболее подходящими и патогенетически обоснованными препаратами для начального, пробного лечения первичной дисменореи являются ингибиторы циклооксигеназы или нестероидные противовоспалительные анальгетики. Учитывая широкий спектр НПВП, индивидуальный подбор препарата представляется не только важной, но и вполне осуществимой задачей.

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

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

Литература

1. Бороян РГ. Простагландины. Взгляд на будущее. М., 1983.
2. Бакулева ЛЛ, Кузьмина ТИ и др. Альгодисменорея. Учебное пособие. М., 1988.
3. Говорухина ЕМ. Альгодисменорея. Акуш. и гин. 1980; 6: 58–61.
4. Каратаев Д. 16.10.2003 г. <http://gidivbaikal.ru/Mirrors/medgazeta/rusmedserv.com/1999/82/nauibtm>.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Т. 2. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002; с. 407–21.
6. Прилепская В.Н. и др. Гормональная контрацепция. М., 1998.
7. Прилепская В.Н., Межевитнинова Е.А. Дисменорея. Гинекология (Экстренный выпуск). 2002.
8. Прилепская В.Н., Межевитнинова Е.А. Дисменорея (в помощь практическому врачу). Гинекология. 2001; 6 (3): 215–9.
9. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб., 1995; с. 165–72.
10. Стрелюнский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. Смоленская государственная медицинская академия. Кафедра клинической фармакологии. 16.10.2003 г. <http://www.iastasc.ru/rus/all/metod/nrvs/nrvs.shtml>
11. Межевитнинова Е.А. Контрацепция и здоровье женщины. М., 1998; 2: 29–39.
12. Межевитнинова Е.А., Роговская С.И., Прилепская В.Н. Вестн. акуш. и гин. 1994; 3: 7–11.
13. Уварова Е.В. Клиника, диагностика и лечение у девушек. Рус. мед. журн. 2001; 4: 10–5.
14. Ian Milsom, Gunilla Sundel et al, J Contraception 1990; 42 (5): 497–506.
15. Гарольд Р. Берман, Бармон В. Колдуэл. В кн.: Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.Кийена, Р.Б.Джаффе. М., 1998; т. 1: 212–39.
16. Курт Бениришке. Там же. с. 531–60.
17. Рихард М., Лакрицц, Пауль К. Вайнберг. В кн.: Гинекологические нарушения. Под ред. К.Дж. Пауэрстеина. М., 1985; с. 91–101.
18. Роберт У.Хафф Там же. с. 166–88.
19. Физиология. Основы и функциональные системы. Курс лекций под ред. К.В.Судакова М.: Медицина, 2000; с. 715–26.
20. Эфтимос Делигеоргу, ДИ. Арвантинос. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи. Вестн. Рос. ассоциации акуш. и гин. 1996; 4: 50–2.
21. Anita L, Nelson MD. Contraceptive technology: USA, 1998; p. 95–141.