

А.А. Гависова, З.В. Рєвазова, М.А. Твердикова, НЦПАГ ім. В.И. Кулакова, г. Москва, РФ

Фармакологічні стратегії в ліченні предменструального синдрому

Неотъемлемой частью охраны здоровья матери и ребенка являются своевременная диагностика и рациональное лечение заболеваний грудной железы (ГЖ). ГЖ является органом репродуктивной системы женщины, развитие и функционирование которого находится в тесной взаимосвязи с состоянием здоровья всей репродуктивной системы в различные возрастные периоды. Многочисленные исследования, посвященные изучению данного вопроса, показали, что ГЖ является органом-мишенью для многих гормонов, в первую очередь половых. Боль в ГЖ – одна из основных причин, по которой женщины обращаются к врачу, в подавляющем большинстве случаев – к гинекологу.

Мастодиния, или масталгия, – это понятие, подразумевающее наличие боли в ГЖ. Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую. Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом (МЦ) и чаще всего является симптомом других заболеваний. Циклическая мастодиния связана с циклическим функционированием яичников и воздействием половых гормонов на ГЖ. Циклическая мастодиния может проявляться в таких формах:

- симптом предменструального синдрома (ПМС);
- самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль в ГЖ);
- симптом доброкачественной дисплазии ГЖ (мастопатии);
- на фоне применения гормональных препаратов, в том числе гормональных контрацептивов.

Обследование пациенток с целью исключения опухоли подразумевает классический «тройной диагноз»:

- клиническое обследование (осмотр и пальпация);
- маммография для женщин старше 40 лет, ультразвуковое исследование (УЗИ) до 40 лет и как дополнение к маммографии;
- морфологическая верификация (различные виды биопсии с цитологическим или гистологическим исследованием биоптата).

ПМС – состояние, возникающее в результате комплекса психоэмоциональных, обменно-эндокринных и вегето-сосудистых нарушений.

Симптомы ПМС проявляются, как правило, за 2-10 дней до начала менструации.

По данным статистики, ПМС в той или иной форме отмечается у 70-90% всех женщин, из них около 35% обращаются за медицинской помощью в связи с тяжестью симптоматики. Распространенность тяжелых проявлений ПМС варьирует от 3 до 30%.

Большинство женщин впервые встречаются с этими симптомами после 20 лет, а с возрастом количество их проявлений увеличивается. Очень редко случаи, когда от ПМС страдают подростки. При этом у каждой женщины симптомы ПМС индивидуальны.

У большинства пациенток ПМС протекает в легкой форме, не доставляя особых неудобств. Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием.

Профессор А.В. Белокрыницкая и соавт. провели анкетный опрос 766 студенток медицинской академии. Клинические симптомы ПМС авторы выявили у 21,3% опрошенных, предменструальные дисфорические

расстройства (ПМДР) отмечались у 10,6% студенток. По степени тяжести клинических проявлений ПМС оценен как легкий в 54,0% случаев, средний – в 41,1%, тяжелый – в 4,9%.

Показатель распространенности ПМС прогрессивно возрастал в процессе обучения в вузе: наименьшей величина была на 1-м курсе – 4,4%, к 6-му курсу обучения она уже составляла 16,5% (рис. 1).

Анализ распространенности различных клинических форм ПМС выявил, что у студенток 1-го и 2-го курсов преобладали симптомы отечной формы – 2,3 и 5,5%, а цефалгическая и нейропсихическая формы регистрировались в 1,6-2 раза реже (соответственно 1,1 и 1,1% и 3,4 и 2,1%) (рис. 2).

У студенток 3-го курса отмечены снижение частоты встречаемости отечной формы в 1,9 раза и увеличение долей цефалгической и нейропсихической форм соответственно в 1,6 и 2,0 раза. На 4-6-м курсе преобладали симптомы, характеризующие цефалгическую и нейропсихическую (головная боль, нарушения сна, депрессия, агрессия, тревога и т.п.) формы, которые в целом в процессе обучения имели отчетливую тенденцию к увеличению.

Симптомы ПМДР реже выявлялись у студенток младших курсов: от 5,1% на 1-м курсе до 6,1% на 3-м курсе обучения. На старших курсах их распространенность существенно возрастала, составив на 4-м курсе 10,8%, на 5-м – 18,6%, на 6-м курсе – 20,2%.

Исследователи показали, что предменструальные расстройства существенно ограничивали социальную активность студенток: академические занятия пропускали 24,3% учащихся с ПМС и 36,5% – с ПМДР. Следует отметить, что предменструальные нарушения большинство девушек не считали заболеванием и поэтому за медицинской помощью не обращались (73,1% студенток с ПМС и 81,3% – с ПМДР).

Помимо классических форм течения ПМС, в клинической практике выделяют атипичные формы. К ним относятся следующие проявления: вегетативно-дизовариальную миокардиодистрофию, гипертермическую и офтальмоплегическую формы мигрени, гиперсомническую форму, циклические тяжелые аллергические реакции, вплоть до отека Квинке, язвенный гингивит и стоматит, циклическую бронхиальную астму, некротизирующую язву, иридоциклит и др.

Большая роль в патогенезе развития ПМС отводится пролактину, который, являясь модулятором действия многих гормонов, способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

Особое внимание уделяется ритмичности выработки пролактина. Так, описан феномен «латентной» (стрессорной) гиперпролактинемии, когда уровень пролактина повышается эпизодически – вследствие стрессовых ситуаций, после еды и во сне, а в остальное время находится в пределах нормы.

Считается, что такие колебания пролактина могут действовать дисбалансирующе на всю гормональную систему и на МЦ в частности.

Мастодиния как самостоятельный предменструальный симптом встречается приблизительно у 10% здоровых женщин и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Среди женщин с ПМС мастодиния имеет место более чем в 60% случаев.

На фоне диффузной доброкачественной дисплазии грудных желез (ДДДГЖ) циклическая мастодиния встречается у 40-50% пациенток и имеет различную степень выраженности. Зачастую циклическая мастодиния является одним из первых и основных проявлений ДДДГЖ и исчезает, когда заболевание принимает более выраженные формы (вплоть до перехода в зловую).

Л.С. Сотниковой и соавт. (2013) в рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» проведено обследование 266 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток в исследовании был 30,4±0,3 года. Из них 223 пациентки имели в соответствии с клинико-рентгенологической классификацией Н.И. Рожковой (1993) диагноз ДДДГЖ. После проведенного специального обследования пациентки с ДДДГЖ были разделены на 4 клинические группы: 1-я группа (n=93) – с преобладанием железистого компонента; 2-я группа (n=69) – с преобладанием кистозного компонента; 3-я группа (n=33) – с преобладанием фиброзного компонента; 4-я группа (n=28) – смешанной формы.

Препаратом для лечения у 83 пациенток (основная группа) являлся Мастодинон (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 12 нед и дальнейшим сроком наблюдения – до 24 нед (3 мес). Группа сравнения была сформирована из 37 пациенток, не получавших консервативного лечения. На фоне применения препарата Мастодинон статистически значимо уменьшилась доля пациенток, предъявлявших жалобы. В то же время женщины, не получавшие терапии, стали предъявлять жалобы чаще. После проведенного математического анализа авторы пришли к выводу, что лекарственный препарат Мастодинон действительно имеет доказанную высокую эффективность при терапии ДДДГЖ. Результаты исследования убедительно продемонстрировали как выраженное улучшение клинической картины с практически полным исчезновением жалоб у пациенток (субъективная оценка), так и значимое улучшение эхографических показателей (объективная оценка).

Таким образом, среди многообразия лекарственных растений можно выделить группу способных влиять на эндокринную систему человека. Попытки лечить растительными препаратами различные расстройства, связанные с дисбалансом половых гормонов, привели к интереснейшим открытиям.

Множество лекарственных растительных веществ влияют на эндокринную систему человека, в том числе на образование и действие половых гормонов. В связи с этим логичной

является попытка использовать при различных расстройствах, обусловленных обычно нарушениями внутренних механизмов регуляции функции половых гормонов (обратная связь), растительные вещества.

Профессором Е.В. Уваровой и соавт. (2007) было обследовано 144 сексуально активных молодых женщины. Средний возраст обследованных составил 18,8±1,2 года. Пациентки были разделены на 2 клинические группы. В 1-ю группу вошли 72 женщины, имевшие в прошлом гиперпролактинемию неопухолового генеза, купированную с помощью современных дофаминомиметиков; 2-ю группу составили 72 пациентки, не имевшие в анамнезе указаний на гиперпролактинемию, считающие себя практически здоровыми и обратившиеся на прием для подбора контрацепции.

Всем девочкам-подросткам определяли костный возраст. У пациенток выполняли краниографию, по показаниям проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга. Определяли уровень гипофизарных (лютеинизирующего – ЛГ, фолликулостимулирующего – ФСГ, тиреотропного – ТТГ), яичниковых (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), тиреоидных (свободный тироксин, трийодтиронин) и надпочечниковых (кортизол, дегидроэпандростерона сульфат – ДГЭА) гормонов. Концентрации гормонов в динамике определяли через 6, 12 мес лечения и через 6 мес после его окончания. Определение уровня пролактина в динамике (до, на фоне и после окончания терапии) проводили ежемесячно. Во избежание диагностических ошибок только трехкратно выявленная гиперпролактинемия расценивалась как истинная, а не как транзиторная.

Самостоятельно жалоб не предъявляла ни одна пациентка. Лишь при целенаправленном уточнении жалоб оказалось, что их не имели 96 (66,7%) из 144 пациенток в момент первого обращения; 34 (23,6%) пациентки отметили периодическую головную боль, быструю утомляемость, снижение памяти, нарушение сна, страхи, эмоциональную лабильность и склонность к депрессиям; 14 (9,7%) опрошенных девушек беспокоили наличие угревой сыпи и избыточная масса тела. Указанные жалобы обнаружены у 54,2% девушек с гиперпролактинемией в анамнезе и у 12,5% пациенток из 2-й группы. При исследовании выявлено, что ни одна пациентка в прошлом и настоящим не принимала препараты, стимулирующие секрецию пролактина. Физическое и половое развитие девушек соответствовало возрасту, однако гиперпролактинемия вызвала нарушения МЦ у 65 из 72 (90,3%) пациенток 1-й группы: олигоменорея в анамнезе отмечалась у 73,6%, аменорея – у 13,9%, маточные кровотечения – у 2,8%. У 40,3% пациенток с гиперпролактинемией до лечения имелась галакторея. После установления диагноза девушки с гиперпролактинемией получили лечение дофаминомиметиками. Во время лечения гиперпролактинемии и 6 мес после его окончания пациентки использовали барьерный метод контрацепции.

В период лечения и после его окончания до момента обращения за подбором гормональной контрацепции МЦ у девушек обеих групп был регулярным. Продолжительность применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) составила от 14 до 30 циклов. В 1-й группе нарушений МЦ в процессе приема КОК было в 7 раз больше, чем во 2-й. У девушек обеих групп с НМЦ, возникшими на фоне приема КОК, было решено отменить гормональный препарат и назначить растительный дофаминомиметик в форме лекарственного препарата Мастодинон.

Проведена оценка эффективности применения препарата Мастодинон в комплексе с КОК. Длительность использования препарата на фоне КОК составила 6 мес. Беременность и хронический эндометрит как причина нарушений МЦ у всех пациенток были исключены.

Проведено клиническое проспективное (параллельные группы) нерандомизированное моноцентровое открытое исследование (IV фаза) с активным контролем.

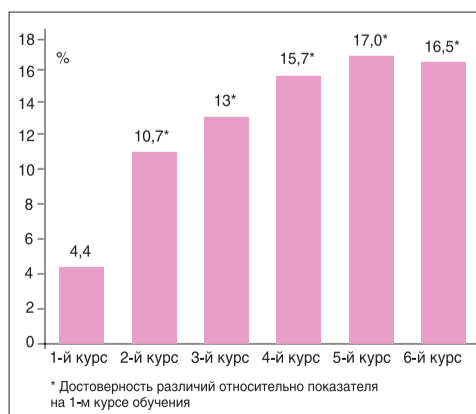


Рис. 1. Распространенность ПМС у студенток 1-6-го курса обучения, %

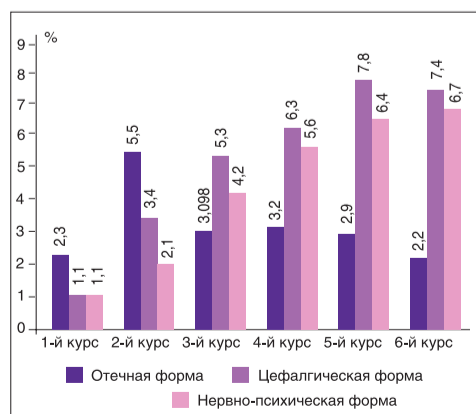


Рис. 2. Распространенность отдельных клинических форм ПМС у студенток 1-6-го курса обучения, %

Первичными целевыми критериями эффективности лечебного воздействия препарата, содержащего *Vitex agnus castus*, явились количество жалоб, частота регулярных менструаций, уровень пролактина. Вторичные целевые критерии характеризовались параметрами безопасности (количество и выраженность побочных реакций).

По результатам оценки эндокринного статуса, в исходном цикле обследования выявлены следующие отклонения от нормативных величин.

Уровень пролактина был выше нормативных значений у всех больных (710-1560 мМЕ/л), среднее геометрическое значение пролактина для всей когорты пациенток составило 770,2 мМЕ/л. В то же время уровень ФСГ и ЛГ был ниже средних нормативных показателей по всем возрастным группам. Одновременно выявлено закономерное снижение уровня эстрадиола. Показатели тестостерона были в пределах нормы. Средний уровень ДГЭА, а также ТТГ и тиреоидных гормонов не выходил за пределы нормативных значений.

Проведенная краниография свидетельствовала об отсутствии анатомических изменений турецкого седла у всех больных. В целях контрацепции больным на выбор предложено использование барьерных методов и низкодозированного КОК (этинилэстрадиол + диеногест), блокирующего овуляцию преимущественно на уровне яичников. Низкодозированные КОК, несмотря на гиперпролактинемия, согласились принимать совместно с препаратом Мастодинон 30 из 32 пациенток. Мастодинон девушки принимали в течение 6 мес по 30 капель 2 раза в сутки. Побочных реакций на фоне приема отмечено не было.

Субъективно все пациентки к концу приема препарата отметили уменьшение чувства тревоги и раздражительности, улучшение настроения и нормализацию сна. Восстановление психологического статуса объективно выразилось появлением менструаций. У 10 (33,3%) девушек менструации возобновились через 2 мес, у 25 (83,3%) – через 3-4 мес. К контрольному обследованию через 5-6 мес от начала лечения все девушки имели регулярные умеренные менструации. При гормональном обследовании уровень пролактина, так же как и остальные гормональные параметры, колебался в пределах нормативных значений.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Мастодинон является удачным достижением современной фитоинженерии, и благодаря высокой эффективности, приемлемости и многостороннему действию его целесообразно рекомендовать для коррекции состояний, сопутствующих приему эстроген-гестагенных препаратов в подростковом и юношеском возрасте.

Еще одним современным оригинальным препаратом, активный компонент которого – *Vitex agnus castus* (прутняк обыкновенный, витекс священный, монашій перець, авраамово дерево), является препарат Циклодинон.

Циклодинон обладает дофаминергическим действием, благодаря чему снижается продукция пролактина аденогипофизом. При этом снижаются только умеренно повышенные уровни пролактина, а уровни в диапазоне нормы не подавляются.

Более того, применение препарата Циклодинон позволяет корректировать всплески уровня пролактина, отмечающиеся у пациенток с латентной (стрессорной) гиперпролактинемией. В результате устранения гиперпролактинемии нормализуется продукция гонадотропных гормонов гипофизом, что в свою очередь благотворно влияет на функцию яичников и ведет к устранению гипоплютеинизма (недостаточности желтого тела) и, соответственно, связанных с этим нарушений МЦ, а также к уменьшению симптоматики ПМС. Циклодинон устраняет основную причину ПМС – гиперпролактинемия. В отличие от эстрогенов и других гормонов, пролактин оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в ГЖ, усиливая образование соединительной ткани и вызывая дилатацию молочных протоков.

Растительные агонисты дофамина (экстракт *Vitex agnus castus*) лишены побочных действий, безопасны, что позволяет применять их длительно.

Van Die M.D. et al. (2013) проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучали использование препаратов на основе экстракта *Vitex agnus castus*. Авторами представлен первый систематический обзор РКИ использования экстракта *Vitex agnus castus* у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на большое количество клинических исследований, которые были проведены на *Vitex agnus castus* в этом контексте, в обзор включены только рандомизированные контролируемые исследования, которые были сосредоточены на ПМС, ПМДР, латентной гиперпролактинемии и циклической масталгии. В целом проанализировано 106 исследований, 12 из

которых были включены в текущий обзор. На основании проведенного анализа авторы пришли к выводу, что препараты на основе экстракта *Vitex agnus castus* обладают выраженным положительным эффектом по сравнению с препаратами на основе пиридоксина гидрохлорида и магния. Также препараты на основе экстракта *Vitex agnus castus* обладают меньшими побочными эффектами.

Лечение фитопрепаратами не исключает использования других лекарственных средств.

Следует учитывать, что при приеме растительных препаратов рекомендуется воздерживаться от курения и употребления алкоголя, в противном случае это может отрицательно влиять на эффективность лечения.

Таким образом, определяющая регулирующая, а не подавляющая или замещающая сущность фитотерапии, воздействие на комплексные

механизмы саногенеза в организме делают препараты Мастодинон и Циклодинон незаменимыми для большинства женского населения, особенно подросткового и репродуктивного возраста.

Доказанная высокая эффективность препаратов при ПМС, нарушениях МЦ, мастодинии, а также ряде других патологических состояний женского организма дает возможность избежать грозных осложнений полипрагмазии, лекарственной болезни, что весьма актуально в XXI веке. Их следует рекомендовать до назначения гораздо более серьезных с точки зрения риска возникновения побочных эффектов препаратов, в частности гормональных синтетических средств.

Список литературы находится в редакции.

Медицинские аспекты здоровья женщины, № 2 (76), 2014 г.





Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®




-  знімає біль у молочній залозі¹
-  усуває напругу і набряк молочної залози²
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

- Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The Breast 1999, 8, 175-181.
- Halaska M., Beles P., Gorkow S., Sieder C (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
- Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.