

# БЕЗОПАСНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ГОРМОНАЛЬНЫМ И НЕСТЕРОИДНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕИ

**Первичная дисменорея или болезненные менструации наблюдаются более чем у половины молодых женщин и существенно влияют на качество жизни, прежде всего в эмоциональной, психической и коммуникационной сферах, а также нередко являются причиной потери временной трудоспособности**

**В** отличие от вторичной (органической) дисменореи, обусловленной различными патологическими заболеваниями в органах малого таза (эндометриоз, лейомиома матки, опухоли яичников, воспалительные процессы органов малого таза, пороки развития половых органов, спаечный процесс в малом тазу и др.), первичная (спастическая) дисменорея (ПД) – состояние, при котором болевые ощущения во время менструального цикла не обусловлены структурными аномалиями [2, 9-11].

Этиология ПД до конца не выяснена. Полагают, что она обусловлена дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, корково-подкорковых взаимоотношений и сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений, а также высоким уровнем простагландина  $E_{2a}$  и  $E_2$  в менструальном эндометрии. По сути, ПД представляет собой циклично повторяющийся полиэтиологический нейроэндокринный синдром [4-7]. ПД появляется в подростковом возрасте – через 1-1,5 года после менархе, с началом овуляции, а пик встречаемости дисменореи приходится на 17-18 лет, т.е. на время окончательного становления менструальной функции и формирования овуляторного менструального цикла.

Считают, что предпосылками ПД являются:

- ❖ недостаточный уровень эндогенных опиатов (эндорфины, энкефалины);
- ❖ недостаточность лютеиновой фазы (низкое содержание прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла);
- ❖ функциональная несостоятельность тканевых протеолитических ферментов эндометрия и нарушения фрагментации отторгаемой слизистой оболочки матки;
- ❖ избыточное содержание простагландинов.

Существует гипотеза о том, что нормальная менструация сама по себе представляет латентное аллогенное состояние женской репродуктивной системы, которое может перейти в откровенно болевое состояние при дополнительном воздействии аллогенных субстанций из различных областей тела, иннервация которых частично перекрещивается с женской репродуктивной системой [13], что свидетельствует о многовекторности ПД.

Боль при ПД, как правило, локализуется в нижней части живота, часто схваткообразного характера, но может носить ноющий, дергающий, распирающий характер и иррадиировать в прямую кишку, распространяться на нижнюю часть спины и верхнюю часть бедер. Некоторые пациентки с дисменореей имеют и *mittelschmerz* (боль в середине цикла). Боль обычно сопровождается гиперчувствительностью тканей и в соматических отраженных областях, что позволяет рассматривать дисменорею как эмоционально-болевого стресс [8, 9, 11].

Симптоматика ПД начинает проявляться за несколько часов или дней до начала месячных, усиливается с их началом и продолжается на протяжении всего периода. Как и для любой висцеральной боли, типичным является возникновение вегетативных и эмоциональных реакций, которые предшествуют или сопровождают боль.

Симптомы, сопровождающие болезненные менструации:

- ❖ эмоционально-психические (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.);
- ❖ вегетативные (тошнота, отрыжка, икота, познбливание, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, вздутие живота и др.);

**В.А. ПОТАПОВ**

д.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии

**Г.Н. ОДИНЦОВА**

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Д.В. ГРИНЧЕНКО**

Днепропетровская государственная медицинская академия

❖ вегетосудистые (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боль в сердце, чувство онемения рук и ног, отеки век, лица и др.);

❖ обменно-эндокринные (рвота, ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боль в суставах, отеки, полиурия и т.д.).

По степени тяжести дисменорея подразделяется на три степени:

I степень – характеризуется умеренной болезненностью менструаций без системных симптомов, при которой работоспособность не нарушена и применения анальгетиков, как правило, не требуется.

II степень – характеризуется выраженной болезненностью менструаций, сопровождающейся некоторыми обменно-эндокринными и нейровегетативными симптомами, нарушением работоспособности и необходимостью приема анальгетиков.

III степень – характеризуется сильной (порой нестерпимой) болью во время менструации, комплексом обменно-эндокринных и нейровегетативных симптомов, полной утратой работоспособности. При этой степени дисменореи при приеме одних анальгетиков неэффективно.

Вполне очевидно, что исходя из тех представлений, которые сложились к настоящему времени о природе ПД, основной принцип лечения первичной дисменореи – это фармакотерапия, направленная на нормализацию менструального цикла и снижение продукции простагландинов [1, 2, 5, 7, 11].

Исходя из длительного исторического опыта применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в целях анальгезии различных болезненных состояний, последние традиционно считались методом выбора для молодых женщин с ПД [1, 7, 11, 12]. Основной фармакологический эффект НПВС при ПД заключается в снижении уровня простагландинов, и многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность этого класса препаратов, в частности фенаменов, производных индолуксусной и арилалкановой кислот [13, 14]. Обычно НПВС назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли.

Однако, к сожалению, даже новейшие поколения НПВС нельзя считать лишены негативных побочных реакций (ПР) как экстрагенитальных (диспепсия, диарея, высыпания на коже, нарушения функции печени, почек и тромбоцитопения), так и антифертильных, что нередко ограничивает их применение у нерожавших, особенно молодых женщин. Применение НПВС противопоказано при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гастрите и других заболеваниях пищеварительного тракта, бронхиальной астме, крапивнице, остром рините и др.

С позиций нейроэндокринной природы ПД гормонотерапия обоснована у молодых женщин при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Так, гестагены вызывают полноценную секреторную трансформацию эндометрия, подавляют пролиферативные процессы в эндометрии, снижают митотическую активность клеток, что способствует снижению продукции простагландинов и соответственно сократительной активности матки. Обычно восполнение дефицита прогестерона осуществляется за счет перорального применения натуральных (Утрожестан) или синтетических (Дуфастон) гестагенов с 15-го по 25-й день менструального цикла.

Вместе с тем следует учитывать, что для всех гестагенов характерны побочные эффекты (головная боль, отеки, депрессия, вздутие живота и др.), которые нередко являются причиной отказа женщин от их приема.

В последние годы для лечения ПД чаще стали использоваться низко- и микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [9, 14, 16], лечебный эффект которых при дисменорее обеспечивается подавлением гормональной функции яичников, приводящей к ановуляции. Вследствие снижения продукции эстрогенов уменьшается выработка простагландинов, окситоцина, вазопрессина, что в комплексе приводит к уменьшению тонуса матки, внутриматочного давления, обуславливая устранение болевого синдрома. КОК особенно предпочтительны для пациенток, нуждающихся в контрацепции. Оральные контрацептивы назначают на 3-4 мес и в случае необходимости их сочетают с анальгетиками и ингибиторами синтеза простагландинов.

К сожалению, в Украине, удельный вес женщин, использующих КОК, значительно ниже (1,5-4%), чем в развитых европейских странах, где гормональной оральной контрацепции отдают предпочтение от 30 до 70% женщин репродуктивного возраста. Однако следует заметить, что большинство молодых женщин, согласно проведенному нами опросу, настроены против применения гормонов. Необходимо также учитывать, что применение КОК у молодых женщин с лабильным менструальным циклом может привести к его дальнейшей дестабилизации и проблемам с фертильностью.

В этой связи использование в терапии ПД препаратов природного происхождения, регулирующих кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние репродуктивной эндокринной системы находит более благоприятную почву комплаентности и все большее распространение. Преимуществом таких препаратов является низкая токсичность и возможность длительного применения без риска развития серьезных ПР. В данном контексте представляет интерес многокомпонентный растительный негормональный препарат Тазалок™ (фармацевтическая компания ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма», представляющий собой настойку (1:10) смеси лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кучерявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного, цветков календулы.

Приведенные выше фитопрепараты давно используются в народной медицине и нашли официальное признание в современной фармакотерапии.

**Лабазник шестилепестковый** (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) – содержит эфирные масла, салициловую кислоту, флавоноиды, высшие жирные кислоты, фенолкарбоновые кислоты и их производные (кофейная, элаговая), флавоноиды, катехины. При внутреннем применении проявляет антиспастическое и вяжущее действие при заболеваниях пищеварительного тракта, оказывает ранозаживляющий, гемостатический, потогонный, желчегонный и мочегонный эффект. Широко применяют как болеутоляющее средство. Отваром подземной части растения лечат нервные болезни, гипертоническую болезнь, кашель. В гинекологической практике отвар корневищ с корнями лабазника используют при эндометриозе, мастопатии, кровотечениях, для спринцевания при белях.

**Петрушка огородная кудрявая** (*Petroselinum Sativum* L. Hoffm.) – содержит аскорбиновую кислоту, каротин, а также витамины В<sub>1</sub>, В<sub>3</sub>, К, РР, фолиевую кислоту, соли калия,

магния, железа, инулин, флавоноиды, гликозиды. Препараты петрушки обладают антисептическим, противовоспалительным, обезболивающим, спазмолитическим, мочегонным, дезинтоксикационным, противохолерадным и потогонным действием. Используется при заболеваниях мочеполовых органов, в частности при нарушениях менструального цикла, при заболеваниях почек, мочевого пузыря.

**Сельдерей корни** (*Arium Graveolens L.*) – содержат эфирные масла, крахмал, соли калия, кальция, фосфора, натрия, магния, уксусную, масляную и щавелевую кислоты, витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР. В листьях сельдерея содержатся эфирные масла, витамин С, провитамин А, минеральные вещества (главным образом фосфор и железо), растительные гормоны. Препараты из сельдерея обладают мочегонным и противоаллергическим действием, их применяют для повышения общего тонуса организма, умственной и физической работоспособности.

**Подмаренник настоящий** (*Galium Verum L.*) – обладает мочегонным, противовоспалительным, обезболивающим, кровоостанавливающим, ранозаживляющим и седативным эффектами, что позволяет широко применять его при лечении заболеваний печени, почек и нервной системы.

**Ленок обычный** (*Linaria Vulgaris Mill.*) – содержит флавоноидные гликозиды, линарин, неолинарин, пектолинарин, фитостерин. В клинической практике широко применяют как мочегонное и слабительное средство.

**Календула** (*Calendula Officinalis L.*) – содержит салициловую и пентадециловую кислоты, которые обладают бактерицидным, ранозаживляющим, противовоспалительным, гипотензивным, кардиотоническим и седативным свойствами; нашла свое применение и в гинекологической практике. Препараты календулы влияют успокаивающе на ЦНС, снижают артериальное давление, вызывают гибель стрептококков и стафилококков.

Показанием для применения препарата Тазалок™ являются нарушение менструального цикла, предменструальный синдром, альгодисменорея, дисменорея, климактерические расстройства. Препарат также рекомендован в составе комплексной терапии при фиброзно-кистозной мастопатии, гиперплазии эндометрия, синдроме поликистозных яичников и фибромиоме матки.

Противопоказанием для его применения является повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные новообразования, период беременности и кормления грудью, а также возраст до 14 лет.

В реализации клинической эффективности препарата Тазалок™ у женщин с ПД лежит синергический эффект биологически активных веществ, входящих в его состав, нормализующих гормональный фон организма, а именно ритмичность секреции и соотношение гонадотропных гормонов, течение второй фазы менструального цикла, баланс между эстрадиолом и прогестероном, а также их анальгезирующим, противовоспалительным, спазмолитическим, седативным, мочегонным и антипролиферативным свойствами.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности монотерапии ПД препаратом Тазалок™.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли добровольное информированное участие 30 нерожавших пациенток в возрасте 17-22 лет с ПД легкой и средней степени тяжести.

Критериями включения пациенток в исследование являлись клиничко-анамнестические данные, характер менстру-

ального цикла, возраст появления дисменореи, наличие и паритет факторов, которые предшествовали ее возникновению. Длительность дисменореи у обследованных женщин колебалась от нескольких месяцев до 6 лет (в среднем  $3,5 \pm 1,3$  года). У большинства пациенток ПД была преимущественно на фоне регулярных овуляторных менструальных циклов (по тестам функциональной диагностики).

У половины пациенток с ПД боль сопровождалась системными жалобами, имевшими нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные черты: тошнота и рвота – в 36,7% случаев, слабость – в 46,6%, боль в крестце – в 80%, диарея – в 23,3%, головная боль – в 56,6%, головокружение – в 73,3%, раздражительность – в 40%, обморочные состояния – в 13,3%.

У 18 (60%) женщин терапия дисменореи ранее не проводилась. Остальные 12 пациенток при болезненной менструации эпизодически использовали анальгетики и спазмолитики, но без особого успеха.

Всем пациенткам с дисменореей были проведены УЗИ матки и яичников в первой и второй фазе цикла, тесты функциональной диагностики, определение прогестерона в сыворотке крови во вторую фазу менструального цикла (на 21-24-й день). По показаниям женщины с дисменореей консультировались у терапевта, эндокринолога, невропатолога.

Препарат Тазалок™ пациентки принимали внутрь (30-40 капель препарата растворяли в 1/2 стакана кипяченой воды комнатной температуры) за 30 мин до еды ежедневно 3 раза в сутки. Курс лечения в проведенном исследовании составил 3 мес (прием не прекращали и во время менструации). Сопутствующее лечение не проводили.

Интенсивность болевого синдрома определяли по 10-балльной шкале Visual Analogue Scale (VAS) – визуальной аналоговой шкале, которая представляет собой линейки длиной 10 см, в начале которой отмечено «отсутствие боли», а в конце – «самая сильная боль». Контроль эффективности обезболивающего эффекта препарата Тазалок™ проводили у больных в сравнении с выраженностью болевого синдрома по шкале VAS во время менструации до лечения на основании следующих критериев:

- высокая эффективность – снижение болевого синдрома на 80% и более;
- умеренная эффективность – снижение болевого синдрома на 50-79%;
- низкая эффективность – снижение болевого синдрома менее чем на 50% или отсутствие снижения болевого синдрома.

Достоверность отличий абсолютных величин устанавливали с использованием критерия Стьюдента, а относительных величин – метода Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка степени выраженности болевого синдрома до начала лечения, который был ведущим симптомом у всех пациенток с легкой и средней степенью тяжести ПД в соответствии со шкалой VAS, в среднем составила  $6,9 \pm 0,5$  (рис. 1). Наиболее быстрая и положительная динамика клинических проявлений дисменореи обнаружена у пациенток с легким течением дисменореи, где уже после первого цикла терапии препаратом Тазалок™ отмечалось достоверное клиническое снижение болевого синдрома по шкале VAS более чем в 2 раза, а через 3 мес – в 4 раза.



РИС. 1. ДИНАМИКА СРЕДНЕЙ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ БОЛИ ПО 10-БАЛЛЬНОЙ ШКАЛЕ VAS НА ПРОТЯЖЕНИИ 3 МЕС ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ТАЗАЛОК™

Эффект терапии ПД положительно коррелировал с продолжительностью периода приема препарата Тазалок™. Так, на фоне приема препарата снижение болевого синдрома в период менструации в соответствии с предложенными критериями у 25% пациенток был отмечен уже через 1 мес, через 2 мес – у 81%, через 3 мес – практически у всех (96,7%).



РИС. 2. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРЕПАРАТА ТАЗАЛОК ПРИ ОЦЕНКЕ ИНТЕНСИВНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ БОЛИ ПО ШКАЛЕ VAS НА ПРОТЯЖЕНИИ 3 МЕС

При этом снижение болевых ощущений после 3 мес приема препарата по шкале VAS более, чем на 80% отметили 22 (73,4%) пациентки, у 7 (23,3%) был умеренный эффект (снижение болевого синдрома на 50–79%) и только у 1 (3,4%) – эффект был незначительный (рис. 2). По-видимому, прогрессивное во времени уменьшение болевого синдрома у пациенток, принимавших Тазалок™, связано с многовекторными универсальными терапевтическими эффектами препарата и может быть объяснено улучшением или полным восстановлением за этот период функции иерархических механизмов гормональной регуляции менструального цикла, а также трофики и рецепторного

аппарата органов-мишеней. Подтверждением этого являются контрольные тесты функциональной диагностики после 3 мес лечения препаратом Тазалок™ (восстановление в большинстве случаев двухфазного симметричного графика базальной температуры, нормализация цитоморфологии влагиалищного мазка в первую и вторую фазы цикла) и повышение исходного (до лечения) уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла в среднем с  $18,1 \pm 2,2$  до  $27,7 \pm 3,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что препарат Тазалок™, благодаря своим противовоспалительным и спазмолитическим свойствам, ингибирует избыточное образование простагландинов в эндометриально-миометральных структурах матки и таким образом может непосредственно купировать болевой синдром.

Препарат достаточно хорошо переносился и не вызвал побочных явлений ни у одной из пациенток исследуемой группы.

### ВЫВОДЫ

Положительные изменения в гормональном статусе и хороший клинический эффект при использовании препарата Тазалок™ у пациенток с первичной дисменореей подтверждают целесообразность его использования в патогенетическом лечении указанной патологии.

Хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов при использовании препарата Тазалок™ позволяет считать выбранный режим лечения безопасным и оптимальным при легкой и средней степени тяжести дисменореи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Венцовская И.Б., Самосийная О.А., Шакало И.Н. Негормональная терапия первичной дисменореи // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 59–62.
2. Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек: автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2003. – 26 с.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков // Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 242–300.
4. Делигеороглу Э., Арвантинис Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестн. Рос. ассоциации акуш. и гин. – 1996. – № 4. – С. 50–52.
5. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. – М.: Триада-Х, 2004.
6. Кутушева Г.Ф. Дисменорея у подростков // Журнал акушерства и женских болезней, 2000. – С. 50–54.
7. Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия // Гинекология. – Т. 2. – 2000.
8. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея // Акуш. и гин. – № 6. – 2000.
9. Руководство по эндокринной гинекологии: 3-е изд., стер. / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2002.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2001. – С. 227–238.
11. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Клиника, диагностика и лечение дисменореи у девушек // Русский Медицинский Журнал, № 18, том 10, 2002. – С. 806–809.
12. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дисменорея у подростков // Практическая гинекология (клинические лекции), М.: Медпресс, 2006. – С. 284–302.
13. Laufer M.R., Goldstein D.P. Pelvic pain, dysmenorrhea and premenstrual syndrome // In: Pediatric and Adolescent Gynecology. Fourth edition. Boston, Little, Brown. – 1998. – P. 363–410.
14. Milsom I. Effect of various oral contraceptive combinations on dysmenorrhea. Gynecol Obstet Invest 1984, 17: 284–92.
15. Mitan L.A., Gail B.S. Adolescent menstrual disorders // Adolescent medicine, 2000. – V. 84. – N 4.
16. Sirakov M., Damjanov L., Tzankova M., Draganova D. Primary dysmenorrhoea in adolescent girls – features and contemporary treatment // VIII th European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2000. – P. 48–49.