

Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом

Снижение потенциала здоровья, наблюдаемое в современной популяции подростков и молодежи, отражается на функциональном состоянии репродуктивной системы. Качественно неполноценное питание, значительные психологические и умственные нагрузки создают фон для развития гипоталамо-гипофизарной дисфункции, нарушения метаболизма стероидных гормонов, процесса овуляции и функции желтого тела. Расстройства менструального цикла являются частой проблемой подросткового и раннего репродуктивного возраста. Распространенность дисменореи в этой возрастной категории достигает 60-90%, нарушения длительности менструального цикла персистируют от 3 до 5 лет у 10-15% подростков, высока также частота меноррагии (10-20%), ациклических кровотечений и олигоменореи. Среди причин этих расстройств у подростков и молодых женщин рассматривают гиперандрогенизм, стрессовое воздействие, потерю массы тела, расстройства пищевого поведения, преждевременную недостаточность яичников и другие функциональные и органические заболевания и состояния. Несмотря на высокую распространенность нарушений менструального цикла, всего 6-15% подростков обращаются к врачу, а среди молодых женщин обращаемость увеличивается только за счет присоединения проблемы бесплодия. Между тем нарушения менструального цикла несут в себе риск последующих репродуктивных расстройств, поэтому их необходимо лечить.

Терапия нарушений менструального цикла у молодых пациенток представляет непростую задачу. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства, в связи с чем применение гормональной терапии ограничивается, и в отсутствие сформировавшихся хронических нарушений или эндокринопатий рекомендуется регулирующая негормональная терапия.

В гинекологической практике много лет используются негормональные лекарственные препараты, созданные на основе *Vitex agnus castus* (витекс священный, или прутняк) и оказывающие дофаминергическое действие благодаря стимуляции в лактоотрофных клетках гипофиза D2-дофаминовых рецепторов. Современные препараты, содержащие *Vitex agnus castus*, Мастодион и Циклодинон применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее. Препарат Циклодинон устраняет избыточную секрецию пролактина, нормализует уровень половых гормонов, корректирует овуляторные расстройства, устраняет или смягчает выраженность масталгии и других болевых симптомов. Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности растительного лекарственного препарата Циклодинон в лечении подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин, соответствующие следующим критериям: возраст от 16 до 26 лет; нарушения менструального цикла — аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 мес при предшествующем регулярном ритме менструаций), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла >37 дней), полименорея (межменструальные интервалы <24 дней), межменструальные кровотечения/кровомазанье; нормогонадотропный статус; уровень пролактина >250 мМЕ/л; продолжительность текущего эпизода нарушений менструального цикла не более 6 мес; информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались женщины при наличии следующих критериев: стойкие (хронические) нарушения менструального цикла длительностью >6 мес; гипогонадотропная и гипергонадотропная аменорея; уровень пролактина <250 мМЕ/л; эндокринопатии (синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии и др.); хронические соматические, нервные и психические заболевания; нарушения менструального цикла в результате структурной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия и полип эндометрия); заболевания молочной железы, требующие хирургического лечения; применение гормональной

терапии в течение 3 мес до начала исследования; отказ от участия в исследовании.

На этапе скрининга проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных, включавшее изучение анамнестических данных, характеристик менструального цикла, общий физикальный осмотр, осмотр молочных желез, гинекологическое исследование, проводилось общеклиническое лабораторное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез, исследование уровней половых и стероидных гормонов. По показаниям лабораторно-инструментальное обследование расширялось в зависимости от выявленных отклонений.

После первичного скрининга проводилась рандомизация методом случайных чисел в 2 группы. Пациентки основной группы получали Циклодинон таблетки ежедневно 1 р/сут. Пациентки группы сравнения получали мультитивитаминный комплекс (МВК) ежедневно 1 р/сут. Лечение проводилось в течение 6 мес. Сексуально активные женщины во время проведения исследования применяли барьерную контрацепцию.

На промежуточном этапе (через 3 мес терапии) и при ее окончании оценивались следующие клинические параметры: продолжительность менструального цикла, частота и продолжительность аномальных кровяных выделений, интенсивность боли в молочных железах. Клинические характеристики менструального цикла оценивали на основании анализа менструальных календарей, которые участницы вели самостоятельно на протяжении всего периода исследования. Выраженность масталгии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 до 10 баллов. Характер расстройства овуляции устанавливали при динамическом проведении УЗИ органов малого таза, а также на основании оценки уровня прогестерона. Также определяли содержание пролактина в плазме крови 3 раза с интервалом в неделю на этапе скрининга и в завершение терапии. Вегетативный статус анализировали при помощи вопросника для выявления признаков вегетативных изменений (А.М. Вейн, 1998), состоящего из 2-х частей, которые заполняет пациент (1-я часть) и врач (2-я часть).

Результаты опроса и осмотра интерпретировались как «норма», «вегетативная лабильность» или «синдром вегетативной дисфункции» в зависимости от количества набранных баллов. Оценка качества сна проводилась на основании анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. Снижение числа баллов согласно этому опроснику интерпретируется как признак расстройств сна.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel, Biostat, Statistica 6.0

for Windows. Для каждого показателя, изменяемого по количественной шкале, определялись среднее значение (М), стандартная ошибка (m) и отклонение (σ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах (%). Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин в основной и контрольной группах с применением U-критерия Манна-Уитни, критерия Вилкоксона (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Сравнение качественных параметров осуществлялось методом χ². Достоверными различия между группами больных принимались при уровне значимости 0,05.

Результаты и их обсуждение

Обследование не выявило серьезных отклонений здоровья у подростков и молодых женщин, включенных в исследование. Транзиторные подъемы артериального давления наблюдались у 6 (7,5%) пациенток. У 7 (8,75%) пациенток было зафиксировано диффузное увеличение щитовидной железы при отсутствии признаков нарушения функции.

Нарушения менструального цикла носили гипоменструальный характер у 56 (70%) пациенток, из которых у 49 (61,25%) наблюдалась олигоменорея и у 7 (8,75%) — аменорея. Жалобы на частые менструации (полименорея) предъявляли 4 (5%) пациентки, у 20 (25%) ритм менструаций был сохранен, но при этом наблюдались межменструальные (2, или 10%) либо предменструальные (18, или 90%) кровяные выделения. Также межменструальное кровомазанье было отмечено у 13 (26,53%) и предменструальное кровомазанье у 9 (18,37%) пациенток с олигоменореей.

При первичном скрининге УЗИ и динамическое определение уровня прогестерона позволили выявить признаки овуляции у 6 (7,5%) пациенток, среди которых у 1 наблюдалась олигоменорея и у 5 — регулярный менструальный цикл с предменструальным кровомазаньем. У 8 (10%) женщин были обнаружены ретенционные кисты яичника. Персистенция фолликула наблюдалась у 9 (11,25%) женщин, из них 4 имели регулярный ритм менструаций, 4 — нарушения цикла по типу полименореи, 1 — по типу олигоменореи. У остальных пациенток при УЗИ были выявлены мелкокистозные изменения яичников (МКЯ).

При опросе и осмотре симптомы нарушений состояния молочных желез были обнаружены у 48 (60%) пациенток: масталгия перед менструальным кровотечением в 39 (48,75%) наблюдениях и галакторея в 16 (20%) наблюдениях. Циклическая масталгия встречалась у всех женщин

с регулярным менструальным циклом и полименореей, а также у 15 (30,6%) пациенток с нарушениями цикла по типу олигоменореи. Галакторея, напротив, была выявлена при осмотре только у больных с олигоменореей/аменореей: в 5 (71,43%) наблюдениях при аменорее, в 11 (22,45%) наблюдениях при олигоменорее, сочетаясь с циклической масталгией у 7 (14,29%) пациенток. Выраженность масталгии по ВАШ составила в среднем 5,22±1,6 балла.

Средний уровень пролактина составил 579,6 мМЕ/л, транзиторное повышение уровня пролактина с его спонтанной нормализацией в течение 2 недель отмечалось у 28 (35%), стойкая истинная гиперпролактинемия — ГПП (максимальный уровень пролактина 922 мМЕ/л) — у 11 (13,75%), макропролактинемия (макроПРЛ) — 21 (26,25%). У 10 (12,5%) женщин повышения пролактина выявлено не было. Взаимосвязи между клиническими характеристиками и особенностями секреции пролактина нам установить не удалось.

Существенных отличий, которые могли бы повлиять на исход терапии, между пациентками 2-х групп обнаружено не было.

После окончания лечебного цикла, составившего 6 мес ежедневного приема Циклодинона или МВК, мы проанализировали динамику клинических характеристик менструального цикла в процессе терапии.

Среди 7 пациенток с исходной аменореей спонтанные менструации в течение 3 первых месяцев терапии появились у 5 больных: 3 — в группе «Циклодинон», 2 — в группе контроля. У 2 пациенток группы контроля длительность отсутствия менструаций достигла 6 мес, и они досрочно завершили исследование. Средний межменструальный интервал в группе Циклодинона составил 90,14 дня, в группе контроля — 54,5 дня. Ввиду малого числа наблюдений интерпретировать эти данные сложно.

У пациенток с исходной олигоменореей величина межменструальных интервалов в группах существенно не различалась и составила в основной группе 44,34±5,92 дня, а в группе контроля — 46,02±9,17 дня (рис. 1).

В результате терапии у больных, принимавших МВК, продолжительность цикла сократилась на 4 дня, составив в итоге 42,51±2,21 дня. У пациенток, принимавших Циклодинон, продолжительность менструального цикла сократилась на 13 дней, составив в итоге 31,79±2,86 дня (p<0,001). Межгрупповые отличия по средней длительности заключительного оцениваемого менструального цикла были достоверны (p<0,001).

Вместе с коррекцией длительности менструального цикла у больных с олигоменореей и метроррагиями наблюдалось исчезновение эпизодов межменструального и предменструального кровомазанья (рис. 2). Однако у пациенток с регулярными менструациями Циклодинон оказывал положительное влияние на контроль аномальных кровяных выделений только в половине случаев. При полименорее Циклодинон был неэффективен, хотя малое число наблюдений не позволяет делать выводы в отношении Циклодинона, как и в отношении МВК, при использовании которого наблюдалось удлинение межменструальных промежутков у пациенток с полименореей. У больных с метроррагиями применение МВК имело положительный эффект по контролю цикла у больных с регулярным

ритмом менструаций, и этот эффект был сравним с таковым при использовании Циклодинона.

В заключительном цикле исследования овариальная функция характеризовалась следующими показателями. Ановуляция с МКЯ сохранилась у 4 (10%) пациенток, принимавших Циклодинон (3 из них с исходной аменореей). Эти данные отражают статистически значимое улучшение по сравнению с исходным статусом ($p<0,001$). В группе контроля данный тип ановуляторных нарушений сохранился у 13 (32,5%) больных, что достоверно меньше по сравнению с исходными данными в группе, но достоверно больше по сравнению с группой Циклодинона ($p<0,001$). Персистенция фолликула в заключительном цикле терапии была обнаружена у 8 (20%) пациенток основной и 10 (25%) – контрольной группы. Ретенционные кисты яичников были выявлены в группе контроля в 3 (7,5%) случаях, все они были представлены фолликулярными кистами. Таким образом, ановуляторные нарушения сохранились у 12 (30%) женщин против исходных 34 (85%), принимавших Циклодинон ($p<0,001$), и у 26 (65%) пациенток против исходных 33 (82,5%), принимавших МВК ($p>0,05$), межгрупповые отличия по частоте ановуляции были достоверны ($p<0,05$).

Галакторея сохранилась у 3 (7,5%) из 10 пациенток, принимавших Циклодинон, и 4 (10%) из 6 пациенток, принимавших МВК. У всех 7 больных с сохранившейся галактореей отсутствовал ответ на терапию в виде нормализации ритма менструации. Полное исчезновение боли в молочных железах отметили 5 (12,5%) пациенток группы Циклодинона и 1 (2,5%) женщина группы контроля. Но при этом оценка выраженности боли по ВАШ демонстрировала у 14 (73,68%) из 19 пациенток, принимавших Циклодинон, существенное ее облегчение и уход в зону «1-3» балла, что при качественной интерпретации ВАШ принято расценивать как отсутствие симптома.

При оценке выраженности масталгии (рис. 3) мы видели положительную динамику в обеих группах, но более существенную в группе Циклодинона, на протяжении первых двух циклов наблюдения.

В дальнейшем выраженность масталгии в группе контроля незначительно нарастала, а в основной группе продолжала снижаться. В результате пациентки, принимавшие МВК, оценили болевые ощущения в молочной железе в исходе лечения на $4,55\pm 1,8$ балла (без достоверной разницы по сравнению с исходным показателем), а пациентки, принимавшие Циклодинон, – $2,45\pm 1,8$ балла, что достоверно меньше как по сравнению с исходным показателем ($p<0,001$), так и с группой контроля ($p<0,001$).

В заключительном цикле лечения мы трехкратно определяли уровни пролактина

и макропролактина в плазме крови исследуемых женщин и сравнивали их с исходными показателями. Средний уровень пролактина снизился с $597,9\pm 60,31$ до $482,2\pm 34,2$ мМЕ/л в основной группе ($p<0,001$) и с $574,5\pm 46,2$ до $522,2\pm 48$ мМЕ/л ($p>0,05$) в группе контроля. В группе контроля доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение уровня пролактина наблюдалось в 6 (15%) случаях по сравнению с 13 (32,5%) исходными, частота встречаемости макропролактинемии не изменилась. В группе Циклодинона наблюдалась полная нормализация секреции пролактина – признаки стойкого, или транзиторного повышения уровня пролактина, или макропролактинемии отсутствовали.

При анализе симптомов вегетативной дисфункции мы обнаружили сходное и несущественное повышение доли лиц с нормальным вегетативным статусом в обеих группах (рис. 4). Отличия касались только доли пациенток с синдромом вегетативной дистонии: в группе Циклодинона этот показатель уменьшился с 25 до 2,5% ($p<0,001$), а в группе контроля – с 27,5 до 17,5%, с достоверной межгрупповой разницей по частоте встречаемости СВД ($p<0,001$).

Оценивая нарушения сна в двух исследуемых группах, мы выявили положительную динамику, коррелирующую со снижением частоты СВД в группе пациенток, принимавших Циклодинон (табл.).

Субъективная оценка качества сна, выраженная в баллах, достоверно повысилась у женщин, принимавших Циклодинон, в отличие от пациенток, принимавших МВК.

Результаты проведенного исследования помогли нам точнее очертить терапевтические возможности Циклодинона у пациенток с нарушенным менструальным циклом. Малое число наблюдений больных с аменореей не позволяет делать выводы об эффективности лечения у данного контингента. Напротив, в отношении пациенток с олигоменореей нами были получены достоверные результаты, свидетельствующие о положительной динамике продолжительности менструального цикла. У больных с олигоменореей Циклодинон также был эффективен в отношении кровозамазанья, возникающего между или перед менструальными кровотечениями. Способность Циклодинона контролировать аномальные кровяные выделения подтверждают исследования, проведенные среди женщин, использующих внутриматочную гормональную контрацепцию. Но при истинных аномальных маточных кровотечениях, в том числе при полименорее, эффективность Циклодинона сомнительна.

Основой улучшения характеристик менструального цикла у больных с олигоменореей, применяющих Циклодинон, является восстановление овариальной функции.

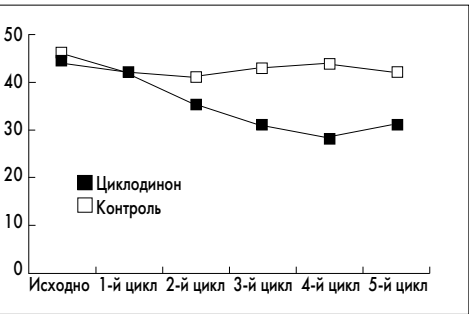


Рис. 1. Динамика продолжительности менструального цикла у пациенток с олигоменореей (дни)

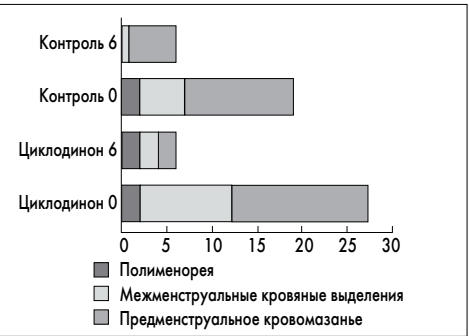


Рис. 2. Контроль менструального цикла у пациенток с аномальными кровотечениями или кровяными выделениями (число пациенток)

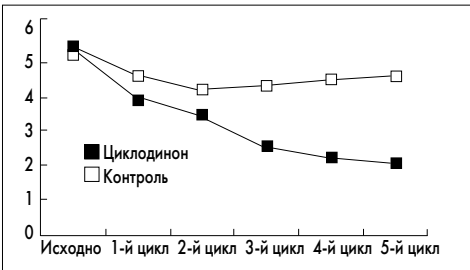


Рис. 3. Динамика выраженности масталгии (оценка по ВАШ)

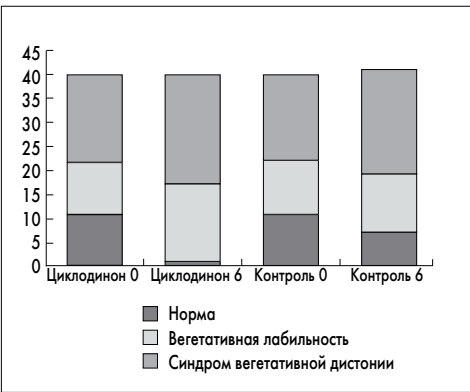


Рис. 4. Вегетативная дисфункция у пациенток группы исследования и контроля до и после лечения (число пациенток)

Таблица. Балльная оценка качества сна до и после лечения (M±SD)			
	Группа Циклодинона (n=19)	Группа контроля (n=22)	Достоверность отличий
До лечения	16,74±11,18	14,75±8,30	p=0,1211
После лечения	22,21±12,02	15,16±11,21	p=0,0012
Достоверность отличий	p=0,0119	p=0,1310	

У женщин, получавших Циклодинон, достоверно чаще в исходе лечения наблюдался овуляторный цикл.

Галакторею, по-видимому, не следует рассматривать как самостоятельный повод для назначения Циклодинона и средство оценки его эффективности. Исчезновение выделений из молочных желез в нашем исследовании четко коррелировало с улучшением характеристик менструальной функции, как и сохранение галактореи – с отсутствием улучшений.

В отличие от галактореи, масталгия может служить независимым показателем к назначению Циклодинона, так как эффект терапии в данном случае очевиден, сравним с эффектом нестероидных противовоспалительных средств и не связан с особенностями менструального цикла. Признаки улучшения могут появляться уже в течение первого месяца терапии, но становятся значимыми, так же как и сокращение продолжительности межменструального промежутка начиная с 3-го менструального цикла. Дальнейшее применение Циклодинона позволяет дополнительно уменьшить выраженность масталгии, что обосновывает целесообразность более длительного, до 6 мес, применения препарата. Наши результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающих эффективность препаратов витекса священного в терапии масталгии.

Отмеченные положительные изменения могут быть обусловлены различными механизмами действия Циклодинона, но основным из них, несомненно, является

нормализация секреции пролактина. По результатам нашего исследования, применение Циклодинона в течение 6 мес устраняло избыточную секрецию пролактина, транзиторные повышения уровня гормона и макроПРЛ. Ни в одном наблюдении мы не зарегистрировали истинного подавления секреции пролактина с уменьшением уровня гормона близко к нижней границе нормы, то есть эффект Циклодинона следует рассматривать как нормализующий аномальную секрецию пролактина функционального происхождения, в отличие от эффекта синтетических дофаминомиметиков, применяемых для подавления избыточной секреции пролактина у больных с синдромом ГПРЛ.

Выводы

Таким образом, Циклодинон является эффективным средством лечения функциональных расстройств менструального цикла, предположительно связанных с ГПРЛ. Достаточным основанием для его назначения, после исключения синдрома ГПРЛ, других эндокринопатий и структурных нарушений репродуктивных органов как причин имеющих жалоб, следует считать нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи, в том числе в сопровождении метроррагий, а также циклическую масталгию, вне зависимости от характера менструального цикла.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Акушерство и гинекология,
№ 11, 2015 г.



Порушения менструального цикла?

Циклодинон®

нормалізує менструальний цикл¹

відновлює гормональну рівновагу²

не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®, Показання, Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування,** Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання,** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до складових компонентів препарату. **Особливі застереження,** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про заворушення, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю,** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції,** Після застосування лікарських засобів, які містять лопиди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковання.

1. В.Л. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54.
2. W.J. Wilcke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Циклодинон®, Краплі оральні, Р.л. № UA/0267/01/01 від 23.12.13. Циклодинон®, Таблетки, вкриті оболонкою, Р.л. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. 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 розсилення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.