Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы

П.В.Буданов
Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

В настоящее время от проявлений предменструального синдрома (ПМС) страдают около 40% женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом. Комбинация патогенетических механизмов и разнообразие клинической картины предменструального синдрома обусловливают трудности в подборе оптимального варианта лечения. Проведено плацебо-контролируемое исследование, направленное на оценку эффективности препарата магния оротата. Обследовано 76 женщин репродуктивного возраста с различными формами ПМС. Доказана эффективность применения Магнерота® и комбинированных оральных контрацептивов для лечения предменструального синдрома по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: предменструальный синдром, лечение, магний, Магнерот®, плацебо.

Treatment of premenstrual syndrome: current approaches and perspectives

P.V.Budanov
First Moscow Medical State University named by I.M.Sechenov, Moscow

Currently premenstrual syndrome affected about 40% of woman in reproductive age. Complexity of pathogenetic mechanisms and various clinical symptoms of premenstrual syndrome relate to difficulties in selection of optimal treatment. Results of placebo-controlled treatment with magnesium orotate in 76 woman in reproductive age with different forms of premenstrual syndrome are presented. Efficacy of this drug was proved.

Key words: premenstrual syndrome, treatment, magnesium orotate.

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий за несколько дней до менструации и проявляющийся различными нервно-психическими, вегетососудистыми, обменными и эндокринными нарушениями. Частота предменструального синдрома в последние годы не имеет тенденции к снижению, достигая у женщин репродуктивного возраста в среднем 30–40%. Следует отметить, что далеко не все пациентки с ПМС самостоятельно обращаются к врачам. При проведении целенаправленных исследований показано, что ПМС встречается у 50–60% всех женщин.

Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен. Ведущую роль в патогенезе отводят гиперэстрогении, которая приводит к задержке натрия и жидкости в центральной нервной системе и других органах. Кроме того, доказано значение пролактина, способствующего задержке жидкости. Установлено также, что гиперпростагландинемия, возникающая во вторую фазу менструального цикла, вызывает симптоматику ПМС. Отмечают дисбаланс эндорфинов и других нейротрансмиттеров в развитии гиперпролактинемии и гиперпростагландинемии. Кроме того, началу клинических проявлений ПМС у трети больных предшествуют стрессовые ситуации.

Все это позволяет считать ПМС отражением дисфункции различных отделов центральной нервной системы, возникающей в результате воздействия неблагоприятных факторов у женщин с врожденной либо приобретенной неполноценностью гипоталамо-гипофизарной системы. Возникновение различных форм ПМС, по-видимому, объясняется вовлечением в патологический процесс различных структур гипоталамуса и лимбико-ретикулярного комплекса, а также различным характером нарушения биохимических процессов в этих областях.

Многообразие клинических проявлений ПМС, результаты изучения электрической активности мозга и гормональных исследований подтверждают гипотезу о первичности нейрогормональных нарушений на уровне гипоталамуса и позволяют отнести это заболевание к патологии диэнцефальных структур – гипоталамическому синдрому.

Изучение функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных ПМС в различные фазы менструального цикла позволило выделить некоторые закономерности. Так, у больных репродуктивного возраста доказана недостаточность лютеиновой фазы цикла и снижение продукции прогестерона в связи с гипофункцией желтого тела. В результате развивается относительная или абсолютная гиперэстрогения. Также во вторую фазу менструального цикла у больных повышаются уровни серотонина, гистамина, пролактина, альдостерона и адрено-кортикотропного гормона.

Выделяют легкую и тяжелую формы ПМС. Легкая форма характеризуется появлением 2–4 симптомов за 2–10 дней до менструации, тяжелая – 5–12 резко выраженных симптомов за 3–14 дней до менструации. Существует классификация, описывающая стадии течения ПМС. К компенсированной стадии относится ПМС с непрогрессирующей симптоматикой, прекращающейся с наступлением менструации. При субкомпенсированной стадии происходит нарастание тяжести симптомов, исчезающих в конце менструации. В декомпенсированной стадии симптомы ПМС сохраняются в течение нескольких дней после окончания менструации, а продолжительность «светлых» промежутков постепенно уменьшается.

Несмотря на большое разнообразие клинической картины ПМС выделяют четыре основные формы

Сведения об авторе:
Буданов Павел Валерьевич – к.м.н., доцент, Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Лечебного факультета ПМГМУ им. И.М.Сеченова

заболевания: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую.

При нервно-психической форме преобладают симптомы: раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность, повышенная чувствительность к звукам и запахам, нагрубание молочных желез. У больных с отечной формой ПМС преобладают и резко выражены нагрубание и болезненность молочных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, потливость. У большинства больных с этой формой ПМС отмечается отрицательный диурез. Пациентки с цефалгической формой жалуются на головную боль, раздражительность, тошноту, рвоту, чувствительность к запахам и звукам, головокружение. Несмотря на то, что головная боль часто сопровождается тошнотой и рвотой, уровень артериального давления у больных не изменяется. Почти у 40% пациенток при цефалгической форме ПМС отмечаются потливость, депрессия, нагрубание молочных желез, онемение рук. Диурез у этих женщин остается положительным. При кризовой форме в клинической картине преобладают симпатико-адреналовые кризы, обусловленные дисфункцией дофаминергических структур диэнцефальной области. К атипическим формам ПМС относятся вегетативно-дизовариальная миокардиодистрофия, гипертермическая и офтальмоплегическая форма мигрени, гиперсомническая форма, циклическая «бронхиальная астма», циклическая рвота, тяжелые аллергические реакции.

Главным диагностическим признаком ПМС является циклический характер появления патологических симптомов. Учитывая разнообразность клиники ПМС, сочетание жалоб, отсутствие патогномоничных симптомов, имитацию многих соматических заболеваний, больные часто обращаются к врачам различных специальностей. В то же время, при незначительной симптоматике женщины не считают проявления ПМС заболеванием. Так как непосредственно перед менструацией ухудшается течение большинства хронических заболеваний, обязательным в диагностике предменструального синдрома является исключение соматической патологии.

Кроме общеклинических исследований необходимо обследование по тестам функциональной диагностики, контроль диуреза, определение пролактина, эстрадиола, прогестерона, краниография, электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, исследование почек и надпочечников, консультация невропатолога, психиатра, окулиста (состояние глазного дна), маммография, томография черепа, турецкого седла и шейного отдела позвоночника.

Принципы терапии больных ПМС должны учитывать форму и возможные патогенетические механизмы заболевания. Лечение чаще всего включает применение гестагенов в лютеиновую фазу менструального цикла или комбинированных оральных контрацептивов, антигистаминнные средства, препараты фенотиазинового ряда, витаминотерапию. Для улучшения кровоснабжения головного мозга применяют ноотропил, аминалон, актовегин. При гиперпролактинемии используют бромокриптин. При отечной форме ПМС назначают спиронолактон (антагонист альдостерона). Для подавления избыточного синтеза простагландинов назначают нестероидные противовоспалительные препараты. При эмоциональной лабильности используют нейролептики и транквилизаторы. Кроме того, к положительным результатам приводит психотерапия, рациональный режим труда и отдыха, диета, бальнеотерапия, массаж воротниковой зоны.

Больные с легкими формами ПМС как правило, отказываются от вариантов лечения, включающих прием гормональных препаратов.

Кроме того, неоднозначность патогенеза ПМС предполагает необходимость комплексного подхода к терапии. При этом ожидаемый положительный эффект медикаментозного лечения не всегда сопоставим с риском использования лекарственных средств.

Среди многочисленных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность организма человека, большое значение принадлежит микронутриентам. Этот термин объединяет широкий спектр веществ (витаминов и микроэлементов), в небольших количествах необходимых для нормального роста и функционирования клеток, тканей, органов и систем, сопротивления инфекциям, метаболизма основных классов питательных веществ (белков, жиров, углеводов), гормонов, медиаторов и других биологически активных соединений.

В структуре патологии элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию наряду с распространенностью дефицита йода, кальция, железа, цинка и селена. При обследовании 16 тыс жителей Германии субоптимальный уровень потребления магния обнаружен у 33,7% населения, что опережает встречаемость дефицита калия (29%) и дефицита кальция (23%), при этом распространенность дефицита магния среди женского населения была выше в 1,3 раза.

Магний функционирует в качестве кофактора в более чем 300 известных ферментативных реакциях. Он обеспечивает гидролиз АТФ, регулирует гликолиз, уменьшая накопление лактата (обеспечивает поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса), участвует в окислении жирных кислот и активации аминокислот и др. Этим может быть объяснен эффект

Информация о препарате

МАГНЕРОТ® (Woerwag Pharma, Германия)
Магния оротат
Таблетки 500 мг №20 и №50

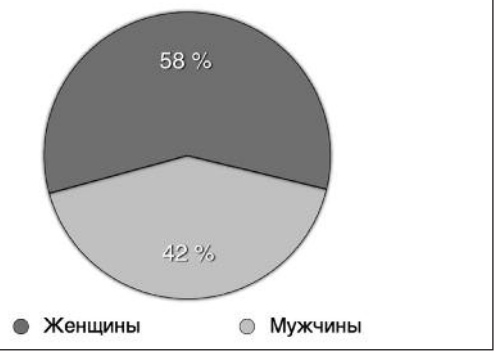
ПОКАЗАНИЯ
Инфаркт миокарда (профилактика и комплексное лечение), стенокардия, хроническая сердечная недостаточность; магнийзависимые аритмии, спастические состояния (в том числе ангиоспазм), атеросклероз, гиперлипидемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Нарушения функции почек, мочекаменная болезнь (фосфатные и магниево-кальциевые конкременты). Возможно применение Магнерота при беременности и в период лактации, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь, с небольшим количеством жидкости. Первую неделю: по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 4–6 нед (не менее). Повторные курсы – после консультации врача. При ночных судорогах икроножных мышц – 2–3 таблетки вечером.
Разделы: Фармакологическое действие, Побочные действия, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Относительная эффективность терапии ПМС					
Препарат	**Депрессия**	**Эмоциональная лабильность (раздражительность)**	**Головная боль**	**Мастодиния и масталгия**	**Отеки**
Плацебо	44,4%	17,65%	12,5%	6,25%	–
КОК	41,67%	17,39%	10%	90,48%	66,67%
Магнерот®	80%	75%	76,92%	76,92%	70,59%

Рис. 1. Преобладание дефицита магния у женщин



магния на углеводный обмен и снижение инсулинорезистентности после ликвидации дефицита магния.

Восполняя относительный дефицит допамина, магний облегчает симптомы нервного напряжения: беспокойство и раздражительность. Магний помогает организму адаптироваться к холоду, служит структурным компонентом костей и зубной эмали, помогает усваиваться кальцию, стимулирует перистальтику кишечника и повышает отделение желчи. Препараты магния нормализуют артериальное и внутричерепное давление, предотвращают судорожное сокращение мышц, снимают спазмы сосудов, синдром хронической усталости, снижают холестерин крови.

Принято считать, что суточная потребность в магнии составляет 350–400 мг для мужчин и 280–300 мг для женщин. Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит обнаруживается в человеческой популяции очень часто – у 16–42%, причем клинические признаки магниевого дефицита выявляются еще чаще.

По данным отечественных исследований, 30% россиян получают в день менее 70% от суточных потребностей железа и магния, а у женщин дефицит магния выше чем у мужчин (рисунок).

Являясь естественным антагонистом кальция, магний участвует в процессах мембранного транспорта, способствует торможению сократительной активности гладких и поперечно-полосатых мышц за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. За пределами клеток ионы магния способны блокировать нейросинаптическую передачу, препятствуя освобождению ацетилхолина, а также нарушать продукцию клетками мозгового слоя надпочечников катехоламинов, моделируя тем самым их физиологическую реакцию на стрессовое воздействие. Именно поэтому магний, тормозя развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижая чувствительность организма к внешним раздражителям, выполняет функцию естественного антистрессового фактора.

Из-за низких концентраций магния в биологических жидкостях его сывороточный уровень (1,7–2,5 мэкв/л) не может в полной мере характеризовать состояние метаболизма данного микроэлемента. Кроме того, часть сывороточного магния находится в связанном с белками состоянии и является неактивной в отличие от его свободной ионизированной фракции.

Дефицит магния может обусловливать развитие разных форм патологии: сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца), эндокринной (сахарный диабет), психоневрологической (тревожность, депрессия, головокружение, мигрень, расстройства памяти, судорожный синдром). Особо следует отметить тяжесть скрытого дефицита магния, который может проявляться в форме общей астении, депрессии, психоэмоциональной лабильности, головокружения, вегетативно-невротических расстройств и т.д.

Представленное описание клинических симптомов ПМС наиболее часто включает мастодинию, масталгию, отеки, нервно-психические изменения. В связи с этим нами было проведено исследование эффективности различных методов лечения пациенток с преобладанием в симптоматике ПМС психо-эмоционального напряжения, отеков, болезненности и ощущения нагрубания молочных желез.

Всего было обследовано 76 женщин репродуктивного возраста с различными формами ПМС. Средний возраст больных составил 26,8±6,9 лет и достоверно не отличался в исследуемых группах. Также не было выявлено достоверных различий по данным акушерско-гинекологического анамнеза. Всем женщинам проводилось общеклиническое исследование, исключение органической патологии гениталий и соматических заболеваний, обследование по тестам функциональной диагностики, дополнительные исследования. Большинство больных (84,2%) в качестве основных проявлений ПМС указывали на сочетание отеков, депрессии, мастодинии и масталгии. Структура основных жалоб обследованных была следующей: раздражительность (82,95%), плаксивость (57,5%), депрессия (47,3%), головная боль (42,3%), масталгия и мастодиния (84,2%), вздутие живота (68,4%), отечность и увеличение потоотделения (51,2%), приступы сердцебиения (39,3%). Данные симптомы возникали за 4–10 дней до очередной менструации. Компенсированная форма заболевания отмечена у 34 (70,8 %) женщин, субкомпенсированная – у 14 (29,2 %). Всем женщинам было проведено определение гормонов крови (эстрадиол, прогестерон, пролактин, ЛГ) в I и II фазы цикла, ультразвуковое исследование органов малого и таза и почек, консультации невропатолога и окулиста.

Все пациентки в зависимости от методов лечения были разделены на три группы. В первую группу сравнения вошли 19 больных с легкой компенсированной нервно-психической формой ПМС, получавших в качестве терапии плацебо (0,25 г глюконата кальция два раза в сутки перорально). Во вторую группу сравнения были включены 26 женщин с различными формами ПМС, которым был рекомендован прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), включавших гестаген с антиминералкортикоидной активностью (дроспиренон). В основную группу включили 31 пациентку, которые в качестве лечения ПМС использовали пероральный прием препарата Магнерот® по 2 таблетки (1000 мг)

3 раза в сутки, начиная за 2 дня до предполагаемой овуляции на протяжении 7 дней, затем по 1 таблетке (500 мг) 3 раза в сутки всего не менее 3 мес.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали слепое анонимное анкетирование, включавшее определение степени выраженности субъективных проявлений заболевания по 10 балльной шкале. Заполнение шкалы оценки симптомов ПМС проводилось через 1 и 3 мес от начала лечения и включало положительные и отрицательные значения от +10 («нарастание негативных ощущений») до -10 («улучшение, выздоровление»).

Магний является важнейшим макроэлементом. Необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда, участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

В состав Магнерота® входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

В результате наблюдения за пациентками на протяжении 3 менструальных циклов были получены следующие результаты. Часть больных, получавших плацебо, отметила улучшение к концу 2 курса терапии (31,6%). В основном зарегистрировано уменьшение депрессивных состояний и раздражительности. В то же время, у 21,1% пациенток симптомы ПМС нарастали и к концу исследования их выраженность увеличилась в среднем на 3,67 балла. Почти у половины обследованных группы плацебо (47,4%) не отмечалось изменений выраженности симптомов ПМС.

К сожалению, только при тяжелых формах ПМС пациентки удовлетворительно соблюдают условия приема медикаментозных препаратов. В первую очередь это относится к гормонам, диуретикам и ноотропам. Так, 26 пациенткам, страдавших различными формами ПМС, в качестве лечения были рекомендованы КОК, содержащие дроспиренон. В результате наблюдения 57,5% (15) из них самостоятельно прекратили прием препаратов через 1–2 менструальных цикла. Подавляющее большинство больных этой группы отметили исчезновение или выраженное уменьшение симптомов ПМС (69,2% и 15,4% соответственно). Только у двух пациенток (7,7%) на фоне приема КОК не отмечено изменений в выраженности проявлений ПМС.

Среди женщин основной группы, получавших Магнерот®, отмечено уменьшение основных симптомов предменструального синдрома уже во время первого менструального цикла (таблица).

Как видно из таблицы, уменьшение выраженности проявлений ПМС при использовании КОК и Магнерота® происходит у большинства женщин. При этом имеются достоверные различия по сравнению с приемом плацебо.

Следует отметить, что на фоне использования препарата Магнерот® максимальные положительные результаты были получены к третьему курсу приема препарата. В то же время, в отличие от женщин, получавших КОК, нами не зарегистрированы случаи немотивированного отказа от приема других препаратов.

На фоне применения Магнерота® не было побочных реакций, в том числе аллергического характера.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о эффективности применения КОК и препарата Магнерот® для лечения предменструального синдрома. Однако субкомпенсированная и декомпенсированная стадия ПМС более благоприятно протекает на фоне назначения КОК.

Для купирования проявлений ПМС, связанных с задержкой жидкости, целесообразно курсовое назначение Магнерота®, так как максимальное снижение выраженности симптомов достигается к концу второго, третьего курса терапии.

При использовании препарата Магнерот® не было отмечено побочных явлений, зарегистрирована хорошая психологическая и индивидуальная переносимость.

В случае эффективности терапии ПМС с помощью Магнерота® следует рекомендовать больным с депрессией, раздражительностью, выраженной мастодинией, масталгией и отеками прием препарата в качестве поддерживающего профилактического лечения при длительном стрессе, перемене климата, инфекционных и тяжелых экстрагенитальных заболеваниях. Продолжительность терапии Магнеротом® должна составлять не менее 2–3 менструальных циклов и может быть продолжена в течение значительно большего времени.

Литература

1. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика-М, 2004.

2. Громова О.А, Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Фарматека. 2007; 146: 12: 3–6.

3. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. «Алев-В». 2001; 272.

4. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. М.: Изд. 3-е, 2007; 72.

5. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В. 2003; 670.

6. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Мартиросян Н.Т. Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7: 2.

7. Тутельян В.А., Спиричев В.Б.,Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека, справочное руководство по витаминам и минеральным веществам. М.: Колос. 2002; 174–175.

8. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. - М.: ИД Медпрактика М.: 2002; 28.

9. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F., Kayem G., Mignon A., Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Oct; 33 (6 Pt 1): 510–7.

10. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 1; 458 (1): 40–7. Epub 2006 Jun 12.

11. Bourre J.M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006 Sep-Oct; 10 (5): 377–85.

12. Bobkowski W., Siwinska A., Zachwieja J. et al. Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse. Pol MerkuriuszLek. 2001; 11: 62: 125– 128.

13. Durlach J., Pages N., Bac P., Bara M., Guiet-Bara A. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form. Magnes Res. 2002 Dec; 15 (3–4): 269–78.

14. Feldeisen S.E., Tucker K.L. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Feb; 32 (1): 46–60.

15. Guerrero-Romero F., Rodriguez–Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Re v. 2006 Nov–Dec; 22(6): 471–6.

16. He K., Liu K., Daviglus M.L., Morris S.J., Loria C.M., Van Horn L., Jacobs D.R., Savage P.J. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation. 2006 Apr 4; 113 (13): 1675–82.

17. Higashiura K., Shimamoto K. Magnesium and insulin resistance. Clin Calcium. 2005 Feb; 15 (2): 251–254.

18. Ji Y., Diao J., Han Y., Huang Y., Bai H., Chen Q., Fan L., Ferro A. Pyridoxine prevents dysfunction of endothelial cell nitric oxide production in response to low-density lipoprotein. Atherosclerosis. 2006 Sep; 188 (1): 84–94.

19. Randell E.W., Mathews M., Gadag V., Zhang H., Sun G. Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. Atherosclerosis. 2006; 7.

20. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. Magnes Res. 2001 Dec; 14 (4): 283–90.

21. Schaafsma G. Biovailability of calcium and magnesium. Eur. J. Clin. Nutr. 1997, 51: Suppl. 1: 13–6.

22. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. Arch Biochem Biophys. 2007 Feb 1; 458 (1): 33–9. Epub 2006 May 24.