

Современные подходы к лечению первичной дисменореи

В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков

Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова
Кафедра акушерства и гинекологии № 2
лечебного факультета

Дисменорея – одно из распространенных гинекологических заболеваний, наиболее часто встречающихся у молодых женщин. Этим термином обозначают болезненные менструации. Данное заболевание в современной литературе имеет различные наименования. В российских источниках представлен термин «альгоменорея», подразумевающий болезненность (algia-) месячных кровотечений, не имеющую органической причины [3, 5, 13]. В Международной классификации болезней (МКБ) болезненные менструации классифицированы термином «дисменорея», что может быть переведено, как нарушенное (dys-) месячное (menos) кровотечение (rhoe-). С современных нейрофизиологических позиций термин «дисменорея» более правомочен, так как им можно обозначить весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений болезненных менструаций.

По современным данным, частота дисменореи колеблется от до 80 %, при этом зачастую статистически учитываются только те случаи дисменореи, которые снижают нормальный уровень активности женщины или требуют медицинского вмешательства [3, 4]. В США примерно 5 миллионов молодых женщин страдают данным нарушением, большинство из них испытывают интенсивную боль, а 10 % не в состоянии работать в течение некоторого времени ежемесячно [21]. Ювенильная дисменорея встречается с частотой до 90 %. Причём, именно в подростковом возрасте болевой приступ сочетается у 84 % девушек со рвотой, у 79,5 % – с диареей, у 22,7 % – с головокружением, у 13,6 % – с головной болью и у 15,9 % – с обмороками. Каждая вторая девушка страдает нейропсихической, каждая пятая – цефалгической или кризовой формой предменструального синдрома.

Тяжесть дисменореи зависит от социального положения, характера и условий труда. При этом среди женщин, занимающихся физическим трудом, спортсменок частота и интенсивность дисменореи выше, чем в общей популяции. Немаловажную роль играет наследственность – у 30 % больных матери страдали дисменореей. Некоторые исследователи установили, что возникновению дисменореи предшествуют различные неблагоприятные воздействия внешней среды на организм женщины (переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания) и стрессовые ситуации (физические и психические травмы, умственные и физические перегрузки и др.). Все вышеперечисленное вынуждает рассматривать дисменорею не только как медицинскую, но и как серьёзную социальную проблему [1, 8, 12].

Согласно классификации выделяют первичную и вторичную дисменорею. Под первичной дисменореей понимают болезненные менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов. При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний, чаще всего к ним относятся эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, аномалии развития половых органов, разрывы заднего листка широкой связки (синдром Аллена–Мастерса), варикозное расширение пристеночных тазовых вен или вен в области собственной связки яичников и др. [6, 14]. Первичная дисменорея встречается преимущественно у подростков, в то время как вторичная характерна для более старшей возрастной группы.

Первичная дисменорея обычно развивается через 6–12 месяцев после менархе, когда появляются первые овуляторные циклы. Симптомы дисменореи обычно возникают с началом менструации (редко за день до начала) и характеризуются схваткообразными, ноющими, дергающими, распирающими болями, которые могут иррадиировать в прямую кишку, придатки и мочевого пузыря. Боли в 50 % случаев сопровождаются системными жалобами, имеющими нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные проявления. Тошнота и рвота встречаются у 76,7–90 % пациенток, имеющих сопутствующие системные проявления болевого синдрома, слабость – у 71,8–85 %, боли в крестце отмечают 60 %, диарею – 60–79,5 %, головную боль – до 57,3 %, головокружение – до 76,1 %, обморочные состояния – 15,9 % пациенток. Иногда ведущим симптомом может быть один из перечисленных, который беспокоит женщину больше, чем боль.

Среди подростков пик встречаемости дисменореи приходится на 17–18 лет, то есть на время окончательного становления менструальной функции и формирования овуляторного менструального цикла. Эта закономерность, в частности, указывает на существенную роль овуляции в патогенезе первичной дисменореи [6, 7, 10].

В соответствии с этим определением дисменорея является сигналом о нарушениях, развившихся в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия. Следует принимать во внимание, что болезненная менструация в большинстве случаев оказывается лишь одним из наиболее ярких симптомов гинекологического, соматического или психосоматического заболевания, а иногда и их сочетания.

Этиология и патогенез дисменореи до сих пор полностью не ясен. В настоящее время большинство исследователей связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем простагландинов (ПГ) F2 α и E2 в менструальном эндометрии. ПГF2 α и ПГE2 являются наиболее вероятными причинными факторами, вызывающими дисменорею. Простагландины вместе с лейкотриенами относятся к классу эйкозаноидов и являются производными арахидоновой кислоты. Простагландины известны как мощные стимуляторы сократительной деятельности миометрия. ПГF2 α обладает при этом свойствами вазоконстриктора, а ПГE2 – вазодилататора. ПГ продуцируются различными тканями и оказывают свое действие в месте синтеза. Облигатным предшественником ПГ является арахидоновая кислота, обычно присутствующая среди тканевых фосфолипидов. Высвобождение арахидоновой кислоты осуществляется с помощью энзимов – фосфолипаз. В дальнейшем ферменты (циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2) могут преобразовывать свободную арахидоновую кислоту в различные соединения: простаглицлин,



МОВАЛИС

МЕЛОКСИКАМ

15[®]

Ампулы 15 мг/1,5 мл

Таблетки 15 мг

Суппозитории 15 мг



БЫСТРОЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ:

- остеоартроза,
ревматоидного
артрита,
анкилозирующего
спондилита
- болей в спине
вследствие
спондилоартроза^{1,2}

Мовалис. Движение без боли!

¹ L.Euller-Ziegler et al.Inflamm.Res.2001;50:5-9

² Шостак Н. А., Клименко А. А. Лечение боли в спине по принципам доказательной медицины. Фарматека, 2006 № 6, с. 79 – 83



Boehringer
Ingelheim

тромбоксан (A2) и простагландины ПГ D2, E2 F2 α . Активность этого ферментного пути в эндометрии регулируется половыми гормонами, точнее, последовательной стимуляцией эндометрия вначале эстрогенами, а затем прогестероном [2, 11, 30].

К моменту менструации в эндометрии отмечается большая концентрация простагландинов, которые вследствие лизиса клеток эндометрия высвобождаются наружу. ПГЕ2 и ПГF2 α являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Высвободившиеся из клеток простагландины воздействуют на миометрий, что приводит к чередованию констрикции и релаксации гладкомышечных клеток, а изменение соотношения их фракций приводит к сосудистому спазму и локальной ишемии. В итоге возникает гипоксия клеток, накопление биологически активных веществ, сенсibilизация нервных окончаний к действию брадикининов и других медиаторов воспаления, боль.

Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами (БАВ), главным образом, из группы кининов, простагландинов и ионами Ca²⁺ и K⁺, в норме находящихся внутри клетки [9]. Во время менструации нарушается проницаемость клеток, и БАВ выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к повышению их уровня в крови, что повышает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде гипертензии, спазма сосудов и/или длительной вазодилатации и венозного застоя способствуют гипоксии клеток. Накопление альгогенных веществ ведёт к раздражению нервных окончаний и возникновению боли.

Маточные сокращения, обусловленные простагландинами, могут продолжаться несколько минут, а развиваемое в матке давление достигать 60 мм рт. ст. Длительные сокращения матки приводят к развитию ишемии и, как следствие, к накоплению продуктов анаэробного метаболизма, которые в свою очередь стимулируют С-тип болевых нейронов [16]. Простагландины и лейкотриены сами не способны вызывать болевой импульс, но они повышают чувствительность ноцицепторов к истинным медиаторам боли. Таким образом, боль при дисменорее имеет двойное происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также в результате повышения чувствительности тканей к медиаторам боли. Усилению боли способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким активным и остаточным давлением и зависит во многом от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Дисфункция маточной мускулатуры объясняется изменением содержания свободного активного кальция. Повышение его уровня стимулируется образованием простагландина F2 α , причём данный процесс гормонозависим.

Патогенетически тяжесть дисменореи коррелирует с продолжительностью и обильностью менструаций. Основа этой взаимосвязи лежит в особенностях действия простагландинов на регуляцию менструальной кровопотери. Механизмы взаимосвязи менструации, продукции простагландинов и тазовой боли до конца не ясны. Установлено, что синтез простагландинов зависит от содержания в эндометрии эстрадиола и прогестерона, а также от их соотношения. В эксперименте показано, что максимальный уровень секреции ПГF2 α наблюдается в присутствии эстрадиола в

количестве 0,3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл. Увеличение содержания гормонов или изменение их соотношения, равно как и моновоздействие каждого стероида, не позволяют достичь максимального уровня секреции ПГ. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона жёлтым телом приводит к разрушению лизосом эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы A2. Этот фермент конвертирует мембранные фосфолипиды в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-липоксигеназой). Таким образом, очевидно, что высокая концентрация прогестерона в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи [3].

Роль простагландинов в развитии первичной дисменореи подтверждается исследованием, в котором было выявлено, что концентрация простагландинов в эндометрии коррелирует с тяжестью симптомов, т. е. чем выше концентрация ПГF2 α и ПГЕ2 в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея [20].

Помимо воздействия на матку, ПГF2 α и ПГЕ2 могут вызывать бронхоконстрикцию, диарею и гипертензию. Гиперпродукция простагландинов приводит к развитию приступов мигрени за счёт дискоординированного сокращения интракраниальных и расширения экстракраниальных сосудов мозга [18, 30].

Одним из основных механизмов развития болевого синдрома являются нарушения на уровне центральных отделов мозга [12, 25]. Это обусловлено первичным снижением адаптационных механизмов на уровне таламуса и гипоталамуса и усилением возбуждения ноцицептивной системы, то есть системы, обеспечивающей ощущение боли. Это приводит к снижению порога болевой чувствительности и, как следствие, к возникновению боли в ответ на те физиологические процессы в организме, которые в норме не вызывают болевых ощущений. В головном мозге имеются обширные поля болевых центров, основные из которых локализованы в таламусе. Тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спинало-ламическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами – эндогенными опиатами (эндорфинами и энкефалинами), блокирующими болевые рецепторы в тканях центральной нервной системы. Восприятие боли (болевой порог) в значительной степени определяется метаболизмом эндорфинов и энкефалинов.

Определенную патогенетическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза – вазопрессин, возрастание уровня в перименструальный период у женщин с дисменореей которого было установлено в ряде исследований. Нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин может привести к дисритмии маточных сокращений. Наконец, в последнее время появляются публикации, в которых дисменорея рассматривается как проявление дисморфизма соединительной ткани, часто связанного с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния [3].

В происхождении боли при дисменорее важное значение имеет дисфункция спинальных нейронов и снижение порога болевой чувствительности в результате ослабления тормозных влияний антино-

цицептивной системы. Повышенная болевая чувствительность может быть обусловлена наследственно, но и длительное существование боли часто само приводит к вторичной декомпенсации антиноцицептивной системы.

У больных с дисменореей наблюдаются нарушения эндокринных и психовегетативных функций, реализующихся структурами лимбико-ретикулярного комплекса. В их основе лежат реакции, связанные с активацией адренергической системы либо с изменением метаболизма серотонина. В свою очередь причиной аномального функционирования адренергических или серотонинергических структур принято считать недостаточность синтеза или рецепции эндорфинов.

При преобладании активации симпатического звена вегетативной нервной системы возникает «адренергический» тип реагирования, который связывается с нарушением секреции или накоплением норадреналина. В этом случае имеются жалобы на интенсивную головную боль по типу мигрени, тошноту, гипертермию с ознобом или внутренней дрожью, чувство жара, потливость, появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья», болей в сердце, сердцебиение, нарушения работы кишечника, учащение мочеиспускания. Отмечаются бледность кожных покровов, акроцианоз, расширение зрачков. Могут иметь место **симпато-адреналовые кризы**. Нередки нарушения сна. Изменение настроения характеризуется внутренней напряженностью, тревогой, неуверенностью, навязчивыми страхами, пессимизмом (вплоть до развития депрессии).

Преобладание **парасимпатического типа** реагирования нейрофизиологи связывают с повышенным уровнем серотонина в спинномозговой жидкости и периферической крови. У таких пациенток болевой синдром часто сопровождается рвотой и повышенным слюноотделением, урежением сердечных сокращений, зябкостью и бледностью кожных покровов, приступами удушья, возможны судороги, обмороки. Больные жалуются на заметную прибавку в весе, отеки лица и конечностей, появление зуда и аллергических реакций, вздутие живота и поносы. Отмечаются снижение температуры тела и артериального давления, снижение работоспособности, сонливость, сужение зрачков, появление пассивно оборонительных поведенческих реакций. Нейровегетативные реакции могут иметь смешанные черты, что наблюдается у астенизированных пациенток с психопатическими личностными особенностями, и в этих случаях они протекают особенно тяжело.

Обследование пациенток с дисменореей позволило выявить ряд закономерностей, характеризующих степень тяжести патологии [6, 9].

У пациенток с лёгкой степенью дисменореи половые стероидные гормоны характеризуются нормальным соотношением, а реакции вегетативной нервной системы имеют смешанный характер. При ЭЭГ определяется преобладание общемозговых изменений с признаками дисфункции мезодienceфальных и стриопалидарных структур мозга.

У девушек с дисменореей средней степени тяжести стероидный профиль характеризуется недостаточностью жёлтого тела. Пациентки имеют множественные проявления перераздражения симпатического тонуса вегетативной нервной системы. ЭЭГ отражает общемозговые изменения с признаками дисфункции срединно-стволовых структур мозга.

У больных с тяжёлой формой заболевания отмечается превышение эстрадиола на фоне нормальных значений прогестерона. Клинически, кроме боли, у пациенток отмечаются преобладающие при-

знаки парасимпатического влияния вегетативной нервной системы, проявляющиеся на ЭЭГ общемозговыми изменениями с признаками дисфункции диэнцефально-стволовых структур мозга.

Диагностика первичной дисменореи возможна только после тщательного гинекологического осмотра и соответствующего инструментального исследования, которые позволяют исключить органическую патологию тазовой области и таким образом от дифференцировать первичную и вторичную дисменорею. Поэтапное исключение органической патологии требует гинекологического исследования, инфекционного и цитологического скрининга, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, биохимические и клинические анализы крови и мочи, обследование по тестам функциональной диагностики, по показаниям – гистероскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также ЭЭГ, консультирования смежных специалистов. В трудных дифференциально-диагностических случаях возможно применение лапароскопии.

По современным представлениям, основными средствами лечения первичной дисменореи являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены и нестероидные противовоспалительные препараты.

Назначение оральных контрацептивов в основном направлено на выключение овуляции, поскольку именно овуляторный менструальный цикл обеспечивает циклическую стимуляцию эндометрия, что способствует накоплению простагландинов, ответственных за развитие симптомов дисменореи. Применение данной группы гормональных средств является оправданным в случаях, когда женщина преследует цель предохранения от беременности.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) вызывают снижение порога возбудимости гладкомышечной клетки и снижают её сократительную активность, тем самым, способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы матки. Использование комбинированных эстроген-гестагенных монофазных контрацептивов (ригевидон, микрогинон, минизистон, марвелон, фемоден, мерсилон и т. д.) и контрацептивов, содержащих только прогестаген (континуин, микролют, эксклютон, депо-провера, норплант, внутриматочная гормональная система «Мирена» и т. д.), приводит к снижению концентрации эстрогенов, а значит и ПГ, и исчезновению или снижению выраженности симптомов дисменореи.

Такой метод лечения достаточно эффективен, однако при его выборе необходимо учитывать ряд факторов [3, 7]. Во-первых, контрацепция у молодых девушек не всегда актуальна. Во-вторых, при назначении КОК необходимо учитывать целый ряд противопоказаний. В-третьих, терапевтический эффект от назначения оральных контрацептивов развивается лишь через 2–3 месяца от начала их приёма, что делает нерациональным их назначение в случаях особенно тяжёлого течения заболевания. Таким образом, применение оральных контрацептивов для лечения первичной дисменореи оптимально в случаях, когда пациентке, помимо лечения, требуется надёжная контрацепция, а также в случаях лёгкой и умеренной выраженности симптомов.

Другим видом гормонального воздействия для лечения дисменореи является применение препаратов прогестерона, под влиянием которых снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее дей-

ствии прогестерона на сократительную активность миометрия обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы.

В настоящее время существуют две большие группы гестагенов, используемых в гинекологии: производные прогестерона и 19-нортестостерона [3]. Натуральный прогестерон малоэффективен при пероральном приёме, так как быстро разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Производные 19-нортестостерона являются сильными гестагенами, но при этом обладают в разной степени выраженной андрогенной, эстрогенной, анаболической активностью.

Аналог прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон) – является структурным ретроизомером натурального прогестерона и наиболее предпочтителен в качестве гестагенной терапии дисменореи.

Дюфастон успешно используется в лечении первичной дисменореи и в ряде случаев является препаратом первого выбора среди всех терапевтических средств. Прежде всего, это касается пациенток с сопутствующим гиполутеинизмом. Недостаточность функции жёлтого тела, не являясь причиной дисменореи, может, тем не менее, усугублять её течение в связи с избыточным синтезом простагландинов на фоне дефицита прогестерона. Помимо этого, гиполутеинизм часто является причиной нарушений менструального цикла, таких как предменструальные метроррагии, меноррагии, а также бесплодия, невынашивания беременности. Очевидно, что у женщин с диагностированным гиполутеинизмом наиболее адекватным способом лечения будет применение производных прогестерона. Дюфастон также может применяться у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Патогенетически оправданными препаратами терапии больных с первичной дисменореей являются НПВП. Особенно они показаны у молодых женщин, не желающих пользоваться пероральными противозачаточными средствами для лечения первичной дисменореи, и в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны. НПВП подавляют продукцию первичных простаноидов посредством блокирования доступа арахидоновой кислоты к активным центрам циклооксигеназ. Поэтому простаноиды, продуцируемые циклооксигеназой 1 типа (ЦОГ-1), играют физиологическую роль (защита слизистой желудка, агрегация тромбоцитов, сосудистый гомеостаз, поддержание почечного натриево-водного баланса), в то время как другие, продуцируемые ЦОГ-2, в основном влияют на воспалительный ответ и определённые процессы, связанные с клеточной пролиферацией.

Наиболее широко распространёнными препаратами данной группы являются индометацин, мефенамовая кислота, напроксен, толметин, сулиндак, мефенаминовая кислота, флур-бипрофен, ибупрофен, напроксен, диклофенак, кетопрофен, пироксикам [4, 8, 22, 25]. Побочные эффекты препаратов связаны в основном с желудочно-кишечным трактом. Блокируя синтез простагландинов, препараты действуют на основной механизм возникновения боли. Эти препараты сами 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. Обычно данные средства назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли. Эффективность

НПВП составляет 77–80 %. Общепринято назначение данных препаратов за 2–3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении болей (симптоматическая схема). Длительность приёма препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает 7 дней.

Проведённые исследования по отдельным препаратам данной группы показали, что напроксен, ибупрофен, мефенаминовая кислота и аспирин являются эффективными при первичной дисменорее, однако ибупрофен имеет наиболее выигрышное соотношение риск/польза. Парацетамол оказался менее эффективным. При сравнении эффективности ибупрофена (200 мг), напроксена/напроксена натрия (200/220 мг), напроксена (400 мг), ацетаминофена (1000 мг) и плацебо было установлено преимущество напроксена. Также была установлена хорошая эффективность использования и переносимость кетопрофена в дозе 50 мг и его левовращающего изомера декскетопрофена трометамин в дозах от 12,5 до 25 мг.

В работах последних лет представлены единичные клинические исследования применения представителей препаратов из группы селективных блокаторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи – мелоксикама (Мовалис) [23]. В исследовании проведено сравнение использования 7,5 мг и 15 мг мелоксикама 1 раз в день в течение 3–5 дней на протяжении 3 менструальных циклов и мефенаминовой кислоты по 500 мг 3 раза в день. Показано, что Мовалис не уступает по эффективности и имеет меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследованиях последних лет сравнивали эффективность специфических ингибиторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи.

Нами проведено обследование и лечение 52 женщин, страдающих первичной дисменореей, в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст – $21,3 \pm 2,4$ лет). В комплекс обследования входило: тщательный сбор анамнеза, общепринятое клиническое обследование и дополнительное инструментальное обследование. Последнее включало: ультразвуковое исследование (трансвагинальное или трансабдоминальное) органов малого таза и брюшной полости, ЭКГ, ЭЭГ, определение биохимических параметров (общий белок, мочевины, электролиты, печёночные пробы, данные коагулограммы), определение половых стероидных (эстрадиол, прогестерон) и гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин).

Средний возраст менархе обследованных пациенток составил $11,7 \pm 1,8$ лет. Большинство девушек (38–73,1 %) отмечали, что менструации стали болезненными через 4–6 месяцев после их появления, а у остальных 14 – дисменорея возникла спустя 1–2 года. Регулярный менструальный цикл был у 42 (80,8 %) обследованных, что подтверждено нормативными параметрами половых стероидных и гонадотропных гормонов. У 10 (19,2 %) пациенток менструации были нерегулярными, сопровождаясь задержками до 2–3 недель. У 34 (65,4 %) обследованных пациенток установлена лёгкая степень дисменореи, а у 18 (34,6 %) – средняя степень.

Результаты клинического и инструментального обследования позволили установить отсутствие гинекологических заболеваний и подтвердить диагноз первичной дисменореи у всех обследованных.

Для лечения первичной дисменореи всем пациенткам был назначен препарат Мовалис (Boehringer Ingelheim, Германия) в виде суппозиторий.

Мовалис – преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2. Относится к классу оксикамов, является производным еноловой кислоты. Оказыва-

ет противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Механизм действия связан со снижением биосинтеза простагландинов в результате угнетения ферментативной активности циклооксигеназы (ЦОГ). При этом Мовалис более активно влияет на ЦОГ-2, участвующую в синтезе простагландинов в очаге воспаления, что уменьшает риск развития побочного действия на верхние отделы ЖКТ и незначительно влияет на ЦОГ-1.

Исследование фармакокинетики мовалиса показало, что он в значительной степени связывается с белками плазмы (99,5 %), имеет большой объём распределения (10–15 л), низкий клиренс (0,42–0,48 л/ч), длительный окончательный период полувыведения ($T_{1/2}$ – 20–22 ч), что позволяет вводить его раз в сутки. Максимальная концентрация в плазме (C_{max} = 0,72 мг/л после приёма 15 мг препарата) достигается через 5 часов после перорального и ректального приёма (C_{max} = 1,72 мг/л) [29]. В плазме 99 % мелоксикама находится в конъюгированном с белками виде. Колебания концентрации мелоксикама при приёме 1 раз/сут невелики и находятся в пределах 0,4–1 мкг/мл для дозы 7,5 мг и 0,8–2 мкг/мл – для дозы 15 мг. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. Мелоксикам выводится преимущественно в виде метаболитов почками и через кишечник примерно в равной пропорции. Менее 5 % суточной дозы выводится в неизменённом виде с калом и следовые количества – с мочой.

Данные по влиянию Мовалиса на ноцицептивные процессы достаточно многогранны. Так, показано, что наряду с морфином и клофелином Мовалис эффективен для обезболивания даже при отсутствии воспаления благодаря своим спинальным и супраспинальным эффектам, которые реализуются через освобождение ацетилхолина [26]. Мелоксикам в терапевтических концентрациях не оказывает влияния на время кровотечения и агрегацию тромбоцитов [24]. Препарат показал меньшую токсичность в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов в сравнении с традиционными НСПСП [19]. При сравнении мелоксикама, лорноксикама и пироксикама все препараты обладали противовоспалительным действием, но только первый из них полностью устранял гипералгезию [17]. Это подтверждает диссоциацию между противовоспалительным и антигипералгезическим действием НСПВП.

Особенностью действия мелоксикама на уровне спинного мозга является его модуляция возбуждающих эффектов ноцицептивных входов в нейроны дорзальных рогов спинного мозга, в особенности продлённых после разрядов [27]. Появление в последнее время внутримышечной формы Мовалиса привело к появлению новой лечебной стратегии, которая позволяет быстро достигать необходимой концентрации препарата в крови и представляет дополнительные перспективы для лечения острой боли различного генеза. Препарат хорошо переносится больными и устойчив по уровню креатинфосфокиназы. Было показано, что мелоксикам в дозозависимой манере уменьшал эффекты введённого интраперитонеального тимулина, который вызывал развитие термической и механической гипералгезии, а также снижал интенсивность повышения цитокинов и фактора роста нервов [28]. Местное использование мелоксикама вызывало уменьшение 2-й фазы формалинового теста у крыс и показало, что периферическое антиноцицептивное действие препарата осуществлялось на уровне пути NO – цГМФ [15].

К наиболее частым побочным действиям препарата Мовалис (< 1 %) относятся диспептические явления: тошнота, рвота, боли в животе, запор, метеоризм, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, крайне редко – перфорация ЖКТ. Противопоказаниями к приёму Мовалиса являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; выраженные нарушения функции печени; почечная недостаточность (без проведения гемодиализа); беременность; лактация; детский и подростковый возраст до 12 лет для таблеток и свечей и до 18 лет для ампул; повышенная чувствительность к мелоксикаму и другим НПВС (в т. ч. салицилатам).

Для определения выраженности болевого синдрома у обследованных больных была использована 3-балльная шкала, по которой пациентки самостоятельно оценивали интенсивность боли: 0 баллов – её отсутствие, а 3 балла – максимум выраженности боли. Применение подобной системы оценки болевых ощущений позволяет установить тяжесть дисменореи в зависимости от индивидуального порога болевой чувствительности (Абакарова П.Р, 2005).

При этом у 34 (65,4 %) пациенток, отметивших выраженность боли на 1–2 балла, дисменорея расценена как лёгкая, а у 18 (34,6 %) женщин была

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мовалис – нестероидный противовоспалительный препарат, относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления. *In vivo* мелоксикам ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Суппозитории биоэквивалентны таблеткам. Максимальная концентрация препарата в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается приблизительно через 5 ч после примене-

Мовалис (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия) суппозитории ректальные; 7,5 мг; 15 мг

ния препарата. Диапазон различий между максимальными (C_{max}) и базальными концентрациями (C_{min}) препарата в период устойчивого состояния фармакокинетики после его приёма один раз в день относительно невелик и составляет 0,4–1,0 мкг/мл – для дозы 7,5 мг, и 0,8–2,0 мкг/мл – для дозы 15 мг. Концентрации препарата после постоянного приёма препарата в течение более 1 года, сходны с концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

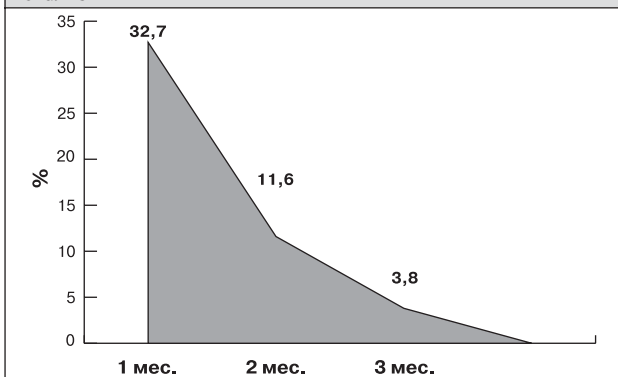
Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. В неизменённом виде с калом выводится менее 5 % от величины суточной дозы, в моче в неизменённом виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения мелоксикама составляет 20 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение: остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит.

Разделы: Противопоказания, Беременность и лактация, Побочные эффекты, Способ применения и дозы, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению.

Рис. 1. Уменьшение интенсивности боли при лечении препаратом Мовалис



выявлена дисменорея средней тяжести: выраженность боли колебалась от 2 до 2,5 баллов.

При дисменорее лёгкой степени выраженности пациентки принимали по 7,5 мг мелоксикама однократно в 1-й день болезненной менструации в течение 3–5 дней на протяжении 3 менструальных циклов, а при дисменорее средней степени – дозу препарата увеличивали до 15 мг также 1 раз в день 4–5 дней в течение 3 менструальных циклов.

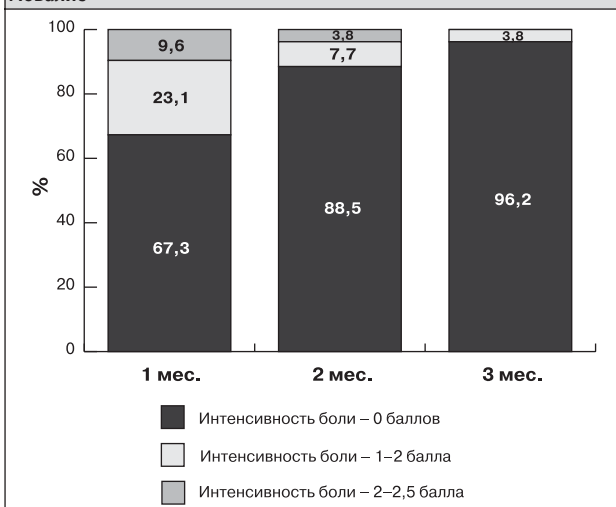
После одного цикла комплексной терапии у 35 (67,3 %) пациенток отмечен положительный эффект: менструации стали безболезненными, исчезли вегетативные проявления дисменореи (рис. 1), после второго цикла лечения положительный эффект установился у 46 (88,4 %), после третьего – у подавляющего большинства обследованных (50–96,2 %). Также значительно изменилась структура болевого синдрома у обследованных женщин в процессе терапии препаратом Мовалис: преобладала слабая выраженность боли (рис. 2).

У большинства обследованных с признаками дисэнцефально-стволовой дисфункции отмечено уменьшение влияния стволых структур мозга, восстановление регулярного α -ритма и его пространственного распределения.

В процессе терапии препаратом Мовалис аллергических реакций и побочных эффектов не установлено, препарат легко переносился пациентками, отказов от его приёма не было.

Таким образом, полученные данные позволяют считать препарат Мовалис высокоэффективным лекарственным средством терапии дисменореи умеренной и средней степени тяжести. Применение данного препарата является комплаентным для терапии первичной дисменореи и его выбор был осуществлён с учётом минимального влияния

Рис. 2. Изменение структуры боли в ходе лечения препаратом Мовалис



побочных эффектов и максимальной блокады ЦОГ-2, что присуще современным селективным нестероидным препаратам.

Литература

- Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Возможности микродозированного препарата Линдинет в терапии первичной дисменореи // РМЖ. 2005; 13: 17: 1119–1122.
- Бороян Р.Г. Простагландины: Взгляд на будущее М.: 1983; 96.
- Кузнецова И.В., Подзолкова Н.М. Дисменорея: дюфастон в комплексе лечебных воздействий // Трудный пациент. 2004; 2: 2: 29–35.
- Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия // Гинекология. 2000; 2: 6: 23–29.
- Прилепская В.Н. и соавт. Гормональная контрацепция. М.: 1998; 215.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология, МИА. Москва, 2001.
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нурофен в лечении первичной дисменореи // РМЖ. 2002; 10: 7: 34–37.
- Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // РМЖ. 2005; 13: 17: 1146–1150.
- Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей // Гинекология. 2005; 7: 4: 206–209.
- Гарольд Р. Берман, Бартон В. Колдуэлл. Репродуктивная эндокринология / Под ред С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: 1998; 1: 212–39.
- Курт Бениришке. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: 1998; 1: 531–60.
- Рихард М., Лакритц, Пауль К. Вайнберг. Гинекологические нарушения / Под ред К.Дж. Пауэрстейна. М.: 1985; 91–101.
- Роберт У. Хафф, Гинекологические нарушения / Под ред. К.Дж. Пауэрстейна, М.: 1985; 166–88.
- Эфтимийос Делигеорглу, Д.И. Арвантинис. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестн. Рос. ас. акуш. и гин. 1996; 4: 50–2.
- Aguirre-Banuelos P., Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test // Eur J Pharmacol. 2000; Apr: 21: 395: 1: 9–13.
- Anita L. Nelson. Contraceptive technology, USA, 1998; 95–141.
- Bianchi M., Panerai A.E. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail // Pharmacol Res. 2002; Feb; 45: 2: 101–5.
- Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // Am J Obstet Gynecol. 1979; 135: 102.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck et al. Gastrointestinal tolerability of the COX-2 inhibitor, meloxicam in osteoarthritis patients: the meloxicam large scale international study safety assessment (MELISSA) // Br J Rheumatol. 1998; 37: 937–45.
- Ian Milsom, Gunila Sundel et al. // J. Contraception. 1990; 42: 5: 497–506.
- Loeser J.D. [Ed] Bonica's Management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001.
- Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001751.
- de Mello N.R., Baracat E.C., Tomaz G., Bedone A.J., Camargos A., Barbosa I.C., de Souza R.N., Rumi D.O., Martinez Alcalá F.O., Velasco J.A., Cortes R.J. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 7: 667–673.
- Ogino K, Saito K, Osugi T, Satoh H.Ogino K. [Meloxicam (Mobic): a review of its pharmacological and clinical profile [Article in Japanese] // Nippon Yakurigaku Zasshi. 2002; Dec; 120: 6: 391–7.
- Rapkin A.J., Rasgon N.I., Berkley K.J. Dysmenorrhea / In: T.I. Yaksh (Ed.) Neurobiology of Pain and Analgesic Action. Raven Press. 1995.
- Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice // Pharmacol Biochem Behav. 2003; Feb; 74: 3: 603–8.
- Pitcher G.M., Henry J.L. Meloxicam selectively depresses the afterdischarge of rat spinal dorsal horn neurones in response to noxious stimulation // Neurosci Lett. 2001; Jun; 1: 305: 1: 45–8.
- Safieh-Garabedian B., Dardenne M., Kanaan S.A., Atweh S.F., Jabbur S.J., Saade N.E. The role of cytokines and prostaglandin-E(2) in thymulin induced hyperalgesia // Neuropharmacology. 2000; Jul; 10: 39: 9: 1653–61.
- Turck D., Roth W., Busch U. A review of pharmacokinetics of meloxicam // Br J Rheumatol. 1996; 35: Suppl 1: 12–16.
- Ylikorkala O, Dawood M.Y. New concept in dysmenorrhea // Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 833.