

Оцінювання ефективності застосування комбінованих препаратів у терапії первинної дисменореї

В.І. Пирогова, О.Р. Цьолко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті розглядаються питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування дисменореї з використанням комбінованого препарату Спазміл-М. Важливе значення має індивідуальний підхід до вибору симптоматичної терапії первинної дисменореї.

Ключові слова: дисменорея, больовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати.

Здоров'я підрастаючого покоління є суспільною цінністю кожної держави: діти – це репродуктивний, інтелектуальний, економічний, соціальний, політичний і культурний потенціал суспільства. У свою чергу, стан і розвиток суспільства багато в чому залежить від здоров'я підлітків [1, 3].

Підлітковий період є одним з найважливіших у житті жінки, оскільки саме в цей віковий період не тільки починається і в основному триває становлення репродуктивного здоров'я, але й, на жаль, беруть свій початок багато функціональних та органічних розладів репродуктивної системи [1, 2]. Однак згідно з даними різних авторів, до 75% дівчаток-підлітків страждають на різні захворювання, що справляють безпосередньо або опосередковано негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції в майбутньому. Це визначає актуальність медичних і медико-соціальних досліджень, які дозволяють виявити існуючі проблеми статевого розвитку та порушень репродуктивного здоров'я і намітити основні шляхи профілактики порушень репродуктивного потенціалу в майбутньому [1, 7, 9].

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду термін «альгоменорея» або «альгодисменорея», який широко використовують у вітчизняній літературі та практичній охороні здоров'я, замінений на термін «дисменорея». Під дисменореєю розуміють порушення менструального циклу, основним клінічним проявом якого є больовий синдром, що виникає в перший день менструації або за кілька днів до її початку і часто триває весь період менструації. У структурі підліткової гінекологічної захворюваності дисменорея посідає одне з основних місць, однак дані щодо частоти патології як у популяції, так і у різних вікових групах підлітків, які наводяться різними авторами, значно відрізняються між собою [2, 5, 10]. У той самий час є повідомлення, що дисменорея спостерігається у 30–40% підлітків і посідає перше місце серед причин відсутності дівчаток на уроках, а у студенток частота захворювання сягає 17–22% [13].

Дисменорея може виникати з менархе, але частота її збільшується до віку 17–19 років, коли встановлюються овуляторні цикли. Дисменорея призводить не тільки до втрати працездатності, але і до зміни психосоматичного статусу [1, 10, 7].

Класичних класифікацій, запропонованих для багатьох нозологій, для дисменореї немає. Виділяють первинну і вторинну дисменорею. До первинної відносять дисменорею без патологічних змін статевих органів, до вторинної – дисменорею, що характеризується больовим синдромом під час мен-

струації внаслідок гінекологічних захворювань (ендометріоз, міома матки, запальні захворювання органів малого таза, аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, розширення пристінкових, тазових вен тощо) [11, 13].

Виділяють дві форми первинної дисменореї: компенсовану – вираженість і характер патологічного процесу в дні менструації протягом часу не змінюють, і некомпенсовану – інтенсивність болю з кожним роком зростає.

Етіологія первинної дисменореї до кінця не вивчена. У різний час походження дисменореї пояснювали різними факторами, як фізіологічними, так і психологічними. Передумовами для первинної дисменореї є гіпо- або гіперестрогенія, недостатність лютеїнової фази. Крім того, до них відносяться недостатній рівень ендогенних опіатів (ендорфіни, енкефаліни), функціональна неспроможність тканинних протеолітичних ферментів ендометрія і порушення його фрагментації, гіпертонус перешийка, гіперантефлексія матки, надмірна кількість простагландинів [4, 6, 8, 13].

В основі формування первинної дисменореї, з позицій сучасної доказової медицини, лежить порушення синтезу або обміну арахідонової кислоти та біологічно активних циклооксигеназних продуктів метаболізму арахідонової кислоти. З них найбільша роль відводиться простагландинам (ПГ) F2a, E2, тромбоксану, гіперпродукція яких призводить до розвитку спастичних скорочень міометрія, ішемії та болю. Одним із головних механізмів розвитку больового синдрому при первинній дисменореї є посилення синтезу ПГ, високий рівень PGF2 і E2 і/або збільшення співвідношення PGF2/E2 в менструальному ендометрії. PGF2 і E2 є сильними стимуляторами скоротливої діяльності міометрія, які сприяють спастичним скороченням гладком'язової тканини матки, унаслідок чого біль при місячних має переймоподібний характер [7, 9, 13]. Однак ПГ самі по собі не є модераторами болю, вони лише активують нормальні ноцицептори, які збуджуються під впливом різних стимулів [6]. Підвищена концентрація ПГ у крові може призводити до ішемії інших органів і тканин і виникнення екстрагенітальних порушень у вигляді головного болю, блювання, діареї, болю в серці, тахікардії тощо.

Сучасні уявлення про біль базуються на врахуванні рівню мірою як суб'єктивної оцінки його інтенсивності, так і індивідуальних особливостей сприйняття больових відчуттів, що особливо важливо у підлітковому віці [10]. У підлітковому віці поряд з інтенсивністю больових відчуттів саме психоемоційні і нейровегетативні порушення, що супроводжують первинну дисменорею, мають значний вплив на якість життя.

Клінічна картина дисменореї є циклічним процесом, при якому біль у нижній частині живота в дні менструації часто супроводжується загальною слабкістю, нудотою, блюванням, головним болем і запамороченнями, відсутністю апетиту або, навпаки, підвищенням його, сухістю в роті і слинотечею, здуттям живота, відчуттям «ватяних» ніг тощо. Больо-

вий синдром, який постійно повторюється, призводить до розвитку астенічних станів, знижує пам'ять і працездатність. Біль виникає за 12 год до менструації і триває від 2 до 48 год, в окремих випадках до 72 год або протягом усієї менструації, при цьому біль має різноманітний характер – переймо-подібний, ниючий, розпиральний, з іррадіацією у пряму кишку, поперекову ділянку, сечовий міхур [4, 13]. За 2 дні до менструації можуть з'являтися слабкий біль і дискомфорт у гіпогастральній області.

Залежно від реакції організму на настання менструації умовно виділяють два типи первинної дисменореї. Перший тип, «адренергічний», зумовлений підвищенням секреції адреналіну, норадреналіну і дофаміну, клінічно характеризується скаргами пацієнок на підвищення температури тіла, сильний головний біль, тахікардію тощо. Внаслідок змін тону дрібних судин спостерігаються характерні зміни кольору шкіри: кисті і стопи стають ціанотичними, а шкіра обличчя і тіла – блідою. Другий тип, «парасимпатичний», реалізується через збільшення виділення серотоніну, що часто супроводжується блюванням, брадикардією, зниженням температури тіла, діареєю. Для всіх пацієнок характерними можуть бути набряклість, збільшення маси тіла напередодні менструації, поява шкірних алергічних проявів [2, 7].

Усю симптоматику, що супроводжує дисменорею, можна умовно об'єднати у такі групи: емоційно-психічні прояви (дратівливість, анорексія або булімія, депресія, сонливість або безсоння, зміни смаку і/або непереносимість запахів тощо); вегетативні (нудота, відрижка, гикавка, відчуття жару або холоду, пітливість і гіпертермія, сухість у роті, часте сечовипускання, здуття живота тощо); вегетативно-судинні (непритомність, головний біль, запаморочення, тахікардія або брадикардія, кардіалгія, відчуття оніміння рук і ніг, набряки повік, обличчя тощо).

За ступенем тяжкості дисменорея поділяється на 3 ступеня:

I ступінь характеризується помірною болючістю менструації без системних симптомів, при якій працездатність не порушена і застосування анальгетиків, як правило, не потрібно.

II ступінь характеризується вираженою болючістю менструації, що супроводжується деякими обмінно-ендокринними і нейровегетативними симптомами, порушенням працездатності і необхідністю вживання анальгетиків.

III ступінь – характеризується сильним (деколи нестерпним) болем під час менструації, комплексом обмінно-ендокринних і нейровегетативних симптомів, повною втратою на цей час працездатності.

Слід зазначити, що вираженість різних симптомів дисменореї неоднакова в різних вікових групах. У підлітковому віці переважає больовий симптом, зі збільшенням віку починають домінувати психоемоційні порушення, які максимальні у жінок пременопаузального періоду [11, 13].

Діагностика і диференціальна діагностика дисменореї повинні бути спрямовані, насамперед, на виключення екстрагенітальної і гінекологічної патології, яка супроводжується гострим болем, у тому числі в період менструації, в першу чергу гострого апендициту, холециститу, ниркової кольки, гострого циститу та піелонефриту.

Основний принцип лікування первинної дисменореї – фармакотерапія, спрямована на нормалізацію менструального циклу та зниження продукції ПГ. У лікуванні первинної дисменореї використовують інгібітори синтезу ПГ – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), синтетичні гормони (гестагени, комбіновані оральні контрацептиви – КОК), спазмолітики, блокатори кальцієвих каналів, седативні засоби (від рослинних препаратів до транквілізаторів), рефлексотерапію, гомеопатичні препарати, різні фізіотерапевтичні

методи [1, 2, 5, 6, 10, 12]. При цьому лікування повинно бути індивідуальним, що залежить від низки факторів – характеру і інтенсивності больового синдрому, необхідності контрацепції, наявності екстрагенітальної патології тощо.

Сучасний алгоритм лікування пацієнок з дисменореєю, заснований на даних доказової медицини, передбачає використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і у випадку відсутності протипоказань – КОК. Зазначені групи препаратів впливають на основні ланки патогенезу захворювання: нормалізують гормональний баланс організму і, інгібуючи ПГ-синтетазу, знижують рівень ПГ, дія яких посилюється при нестачі в організмі прогестерону, що призводить до підвищення скоротливої активності гладком'язової тканини матки і інших органів малого таза і розвитку дисменореї.

Дія КОК в основному реалізується через пригнічення овуляції, оскільки саме овуляторний менструальний цикл забезпечує циклічну стимуляцію ендометрія, що сприяє накопиченню ПГ, відповідальних за розвиток симптомів дисменореї. Застосування КОК досить ефективне, проте при виборі саме цього методу лікування необхідно враховувати низку факторів. По-перше, більшість хворих на первинну дисменорею складають підлітки, які не живуть статевим життям, тому для них проблема супутньої контрацепції не є актуальною; подруге, не у всіх випадках можливе призначення КОК, оскільки у підлітків із супутньою соматичною патологією часто є низка протипоказань для їхнього застосування.

У цілому застосування НПЗП для лікування первинної дисменореї має цілу низку переваг перед використанням КОК. На відміну від КОК, які слід вживати кілька місяців, НПЗП призначають лише на 2–3 дні на місяць, що, з одного боку, зручніше, а з іншого – економічно більш вигідно. Крім того, НПЗП не тільки ефективно нівелюють негативний вплив ПГ на матку, але й усувають інші симптоми дисменореї, такі, як нудота, блювання і діарея.

Мета роботи: вивчення ефективності та безпечності застосування комбінованого препарату Спазміл-М при первинній дисменореї у дівчат-підлітків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Спазміл-М є комбінованим препаратом з вираженою спазмолітичною і анальгетичною дією, який містить три діючі компоненти: метамізол натрій, пітофенон, фенпіверинію бромід. Завдяки комбінації антиспазматичного (пітофенон гідрохлорид і фенпіверинію бромід) та анальгетичного (метамізол натрій) компонентів препарат застосовують у випадках, коли необхідно отримати швидкий та довготривалий спазмолітичний ефект. Анальгетична дія метамізолу натрію пов'язана з центральним і периферійним механізми. Метамізол натрій пригнічує циклооксигеназний шлях метаболізму арахідової кислоти, а також перешкоджає вивільненню ПГ, які збільшують чутливість організму до больових подразників. В організмі метамізол піддається інтенсивній біотрансформації, причому його основні метаболіти є фармакологічно активними; знижує утворення ендоперексидів, брадикінінів, ПГ, вільних радикалів, інгібує перекисне окиснення ліпідів. При вживанні всередину швидко і повно абсорбується. У стінці кишечника гідролізується з утворенням активного метаболіту – незмінений метамізол у крові відсутній. Рівень зв'язування активного метаболіту з білками становить 50–60%. Руйнується в печінці, основний шлях екскреції – нирки. Дія розвивається через 20–40 хв і досягає максимуму через 2 год.

Пітофенон, подібно до папаверину, справляє пряму міотропну дію на гладком'язові тканини та спричинює їх розслаблення. Фенпіверинію за рахунок холіноблокувальної дії додатково розслаблює гладком'язові тканини. Пітофенон і фенпіверинію бромід належать до групи синтетичних пара-

симпатолітиків з вираженою холінолітичною дією, які характеризуються неповною резорбцією при повній іонізації, не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, слабо ліпо-розчинні. Метаболізуються в печінці шляхом окисних реакцій, при цьому близько 90% виділяється з сечею.

Проведено анкетування і обстеження 260 дівчат-підлітків віком від 16 до 18 років з метою встановлення поширеності порушень менструальної функції, зокрема, дисменореї. Питання в анкеті стосувалися перенесених захворювань, віку менархе, регулярності, тривалості, інтенсивності менструацій, ведення дівчатами-підлітками менструального календаря, наявності больового синдрому під час менструацій, звертання за медичною допомогою при скаргах, інформування батьків про наявність скарг тощо. Вираженість больового синдрому пацієнтки оцінювали самостійно за 3-бальною системою, де 0 балів – відсутність болю, а 3 бали – максимальна інтенсивність болю під час менструації.

Усім пацієнткам з порушеннями менструальної функції було проведено комплексне обстеження з використанням ультрасонографії органів малого таза, дослідження рівня гонадотропних, статевих стероїдних гормонів яєчників та гормонів щитоподібної залози у сироватці крові, за показаннями – обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом. Статистичне оброблення результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що менструальний календар регулярно ведуть всього 111 (42,7%) підлітків. У той самий час, порушення менструальної функції мали місце у 186 (71,5%) обстежених дівчаток-підлітків, при цьому тільки 97 (52,2%) підлітків розповідали батькам про існуючі проблеми, а на обстеження до лікаря-гінеколога зверталася ще менша частка підлітків з наявними проблемами – 56 (30,1%).

Первинну аменорею діагностовано у 3 (1,2%) дівчат, вторинну з відсутністю менструацій протягом 6 міс і більше – у 7 (2,7%). Гіперменорея (рясні менструації) мала місце у 42 (16,1%) дівчат-підлітків, поліменорея (менструації тривалістю більше 7 днів) – у 9 (3,5%), олігоменорея (короткі менструації тривалістю до трьох днів) і опсоменорея (рідкі менструації з подовженням циклу від 35 днів до 3 міс) – у 12 (4,6%), а гіпоменструальний синдром – у 4 (1,5%).

Дисменореєю найчастіше діагностували – у 109 (41,9%) дівчаток, при цьому дисменорея I ступеня мала місце у 74 (67,9%), II ступеня – у 30 (27,%) і III ступеня – у 5 (4,6%) пацієнток відповідно. При комплексному обстеженні аномалії розвитку статевих органів, запальні захворювання статевих органів та інша гінекологічна патологія у пацієнток виявлені не були, що дало підставу трактувати дисменорею як первинну.

Привертав увагу анамнез обстежених підлітків та особливості супутньої екстрагенітальної патології. Більше ніж у третини спостерігали часті гострі респіраторні вірусні захворювання, висока частота перенесених дитячих інфекційних захворювань, в основному у віці 10–12 років (кір, вітряна віспа, кашлюк). Оцінка статевого розвитку дівчат-підлітків з первинною дисменореєю показала, що вторинні статеві ознаки відповідали у переважній більшості III ступеню (69,7%), значно рідше II (24,8%) ступеню і тільки у 6 (5,5%) – I ступеню.

У структурі екстрагенітальної патології переважали патологія органів дихання, сечовидільної системи, анемія, ожиріння 1–2-го ступеня. Водночас патологія щитоподібної залози (дифузна гіперплазія щитоподібної залози без порушення функції) виявлена у 56 (51,4%) дівчат-підлітків, а у

4 (3,7%) – субклінічний гіпотиреоз. Статевим життям жили 25 (22,9%) опитаних дівчат-підлітків.

Закономірно, що більшість підлітків, що мали клінічні прояви дисменореї, пропускали заняття фізичною культурою і регулярно 1–2 рази на місяць заняття в школі, коледжі в зв'язку із загальним самопочуттям і больовим синдромом.

Лікарські засоби з приводу дисменореї, головним чином, спазмолітики і анальгетики, застосовували 73,4% дівчат за порадою подруг, батьків, працівників аптек, але без рекомендації лікаря. Аналіз отриманих даних свідчить, що більшість дівчат-підлітків не зверталися по медичну допомогу з приводу дисменореї, займалися самолікуванням, застосовуючи нестандартизовані препарати симпатоматичної спрямованості дії (но-шпа, анальгін, баралгін).

Усі пацієнтки з дисменореєю були розділені на дві групи. 25 пацієнткам, які жили статевим життям (1-а група), з метою лікування дисменореї та забезпечення надійного контрацептивного ефекту було рекомендовано застосування низькодозованого КОК, що містить 20 мкг етиндістерадіолу та 75 мкг гестодену, який не виявляє андрогенних властивостей і практично не впливає на ліпідний і вуглеводний обмін, що є дуже важливим у підлітковому віці.

Пацієнтки 2-ї групи (84 підлітка) отримували Спазмил-М по 1 таблетці тричі на добу при появі больового синдрому.

Усім пацієнткам пропонували самостійно оцінити вираженість больових відчуттів під час менструації за 3-бальною системою (0 балів – відсутність болю, 1 бал – легкий, 2 бали – помірний, 3 бали – сильний біль) і заповнювати щоденник одужання 1 таблетки Спазмилу-М, потім через 30 хв, 1, 2, 3, 4, 5 і 6 год вживання.

У 56% пацієнток 1-ї групи і 82,1% – 2-ї групи больючність менструацій супроводжувалась одним або декількома клінічними симптомами: нудотою, блюванням, головним болем, слабкістю. Середня тривалість болю під час менструації до початку лікування склала $22,7 \pm 8,4$ год у пацієнток 1-ї групи і $31,5 \pm 9,2$ год у підлітків 2-ї групи. Сумарне зниження вираженості болю за 6-годинний період у 2-ї групі склало $1,7 \pm 0,1$ бала (при вихідному $2,5 \pm 0,3$ бала, $p < 0,05$), тоді як у 1-ї групі у перший цикл вживання КОК відмінності були незначними ($2,3 \pm 0,1$ бала до лікування і $2,0 \pm 0,2$ бала, $p > 0,05$). Виражене зменшення болю протягом 1 год після вживання препарату відзначила 61 (72,6%) пацієнтка, і вживання засобу застосовували лише протягом першої доби. Тільки у 15 (17,9%) дівчат-підлітків 2-ї групи виникла необхідність у застосуванні Спазмилу-М протягом 2–3 діб. Ні в одному випадку у пацієнток 2-ї групи, які отримували Спазмил-М, не було відзначено побічних ефектів, тоді як 6 (24%) дівчат-підлітків 1-ї групи відмовились від застосування КОК після першого циклу вживання у зв'язку із посиленням вегетативних проявів (нудота, блювання, відчуття жару, сухість у роті) дисменореї.

ВИСНОВОК

Отримані дані свідчать про ефективність і безпечність використання комбінованого препарату з вираженою спазмолітичною і анальгетичною дією, який містить три діючі компоненти: метамізол натрій, пітофенон, фенпіверинію бромід у лікування первинної дисменореї у підлітків.

Перспектива подальших досліджень. Лікування первинної дисменореї є складним і тривалим процесом. Вивчення впливу різних методів купірування больового синдрому на гормональний гомеостаз, метаболічні зміни як у короткостроковому, так і тривалому варіантах дасть можливість виявлення найбільш раціональних і оптимальних методів лікування первинної дисменореї.

Оценка эффективности применения комбинированных препаратов в терапии первичной дисменореи

В.И. Пирогова, О.Р. Цюлко

В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения дисменореи с использованием комбинированного препарата Спазмил-М. Важное значение имеет индивидуальный подход к выбору симптоматической терапии первичной дисменореи.

Ключевые слова: дисменорея, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты.

Evaluation of combined therapy drugs primary dysmenorrhea

V.I. Pyrohova, O.R. Tsolko

The article discusses the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of dysmenorrhea with combined drug Spasmil-M. Attention is paid to the individual approach to the selection of symptomatic treatment of primary dysmenorrhea.

Key words: dysmenorrhea, pain syndrome, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyrh@mail.lviv.ua

Цюлко Олег Романович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: oleh.kdm.lviv@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 332 с.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. – М.: Фолиант, 2000. – С. 250–260.
3. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.П. Архипова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 9–14.
4. Делигероглу Э. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи / Э. Делигероглу, Д.И. Арвантинос // Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. – 1996. – Т. 4. – С. 50–52.
5. Уварова Е.В. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков / Е.В. Уварова, И.Г. Гайнова, С.Б. Петрова // РМЖ. – 2006. – № 16. – С. 1205.
6. Шухов В.С. Боль. Клинические рекомендации по ведению больных с различными болевыми синдромами / В.С. Шухов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 7. – С. 437–444.
7. Allen L.M. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea in adolescents / L.M. Allen, A.C. Lam // Adolesc. Med. State Art. Rev. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 139–163.
8. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea / M.D. Akin, K.W. Weingand, D.A. Hengehold [et al.] // Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 97. – P. 343–349.
9. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea. Advances in pathogenesis and management / M.Y. Dawood // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 108, № 2. – P. 428–441.
10. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment / L. French // Paediatr Drugs. – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 1–7.
11. Managing dysmenorrhea in young women / S.C. Roberts [et al.] // Nurse Pract. – 2012. – Vol. 37 (7). – P. 47–52.
12. Proctor M.L. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea / M.L. Proctor, P.A. Murphy // Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD002124.
13. Simon P. Dysmenorrhea / P. Simon, G. Ena // Rev Med Brux. – 2011. – Vol. 32 (4). – P. 252–255.

Статья поступила в редакцию 15.04.2013