



# ЛІКУВАННЯ ДИСМЕНОРЕЇ: АКЦЕНТ НА ФАРМАКОТЕРАПІЇ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

С.М. Мельников

ДУ «Інститут урології АМН України»

## Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо лікування дисменореї. Первинна дисменорея є порівняно частим порушенням менструальної функції у підлітків і молодих жінок. Досліджено причини її виникнення, класифікацію та лікування. Акцент зроблено на фармакотерапії гінекологічного болю.

## Ключові слова

Лікування, гінекологічний біль, дисменорея.

Дисменорея — циклічний патологічний процес, що проявляється болями внизу живота в дні менструації та супроводжується комплексом вегетативних, обмінно-ендокринних, емоційно-психічних симптомів. Больовий синдром супроводжується розвитком вегетативних і вегетативно-судинних реакцій у вигляді нудоти, відрижки, гикавки, блювоти, ознобу, відчуття жару, пітливості, гіпертермії, сухості в роті, головного болю, частих сечовипускань, здуття живота, діареї, непритомних станів тощо. Можуть виникати емоційно-психічні порушення: дратівливість, анорексія, депресія, сонливість, безсоння, булімія, непереносимість запахів, спотворення смаку та ін. Сильний біль призводить до розвитку астеничного стану, знижує пам'ять і працездатність. Іноді провідним симптомом може бути одна з перерахованих скарг, яка турбує хвору більше, ніж біль [1, 2]. Дисменорея є однією із значущих проблем не тільки з медичної, але й із соціальної точки зору: больовий синдром — часта причина тимчасового зниження працездатності в жіночій популяції. За даними різних авторів, дисмено-

рея зустрічається у 9-80% жінок із менструаціями. Це зумовлено різною оцінкою болю: у низці статистичних досліджень до дисменореї відносять тільки ті випадки болю, коли вона знижує нормальний рівень активності жінки та вимагає лікарського втручання. Частота й структура дисменореї залежать від віку. Серед підлітків від 10 до 20 років первинна дисменорея зустрічається, за різними даними, із частотою 45-90%, причому частота підвищується з віком і досягає піку на 5-му році після менархе. Болючі менструації наявні як у скаргах більшості пацієнток із гінекологічною патологією, так і в молодих здорових жінок. Мабуть, менструальний біль можна назвати найпоширенішим симптомом, однак він не завжди пов'язаний із серйозними патологічними причинами. Слід відрізнити дисменорею від звичайних помірних болючих менструацій, які епізодично трапляються практично в кожній жінки.

Дисменорея поділяється на первинну (I) — спазматичну або функціональну та вторинну (II) — органічну. До первинної дисменореї відносять тазовий біль, що виникає під час менструації без патології органів малого таза. На

© С.М. Мельников

протипагу цьому при вторинній дисменореї болі є наслідком будь-яких захворювань органів малого таза. Можливими причинами вторинної дисменореї можуть виявитися: зовнішній генітальний ендометріоз, запальні захворювання внутрішніх статевих органів, кісти яєчників, внутрішньоматкова контрацепція, аномалії розвитку матки й піхви, стеноз шийки матки, міома матки, поліпи ендометрія або ендоцервіксу, аденіоз, варикоз тазових вен. Первинна дисменорея є порівняно частим порушенням менструальної функції у підлітків і молодих жінок [3]. У деяких жінок біль і психосоматичні реакції під час менструації виражені настільки сильно, що це призводить до повної втрати працездатності від кількох годин до 1-5 днів [4]. Тяжкість перебігу дисменореї залежить від соціального становища, характеру та умов праці. Серед жінок, що займаються фізичною працею й спортсменок, частота та інтенсивність дисменореї є вищою, ніж у загальній популяції. Важливу роль відіграє спадковість: у 30% хворих матері страждали на дисменорею. Деякі дослідники відзначають, що виникненню дисменореї передують різні несприятливі чинники зовнішнього середовища на організм жінки (переохолодження, перегрівання, інфекційні захворювання), а також стресові ситуації (фізичні та психічні травми, розумові й фізичні перевантаження тощо). Усе перераховане змушує розглядати дисменорею не тільки як медичну, але й як серйозну соціальну проблему [3-6]. Зазвичай захворювання розвивається через 1,5-2 роки після менархе, коли з'являються перші овуляторні цикли. Ця закономірність вказує на можливу роль овуляції в розвитку захворювання. Болі, як правило, виникають у перші 4 год від початку менструації й тривають 24-48 год. Рідше біль з'являється за 1-2 дні до менструації й триває до 4 днів після її початку. Біль має переймоподібний характер, але може бути ниючим, розпираючим, що може ірадіювати в спину, вздовж внутрішніх поверхонь стегон, у пряму кишку [7, 21]. За ступенем тяжкості виділяють такі форми захворювання: легку, помірну, важку. Менструальний біль вважається легким, якщо наявний тільки в перший день менструації, не має супутніх системних проявів і не порушує звичайну активність жінки. Помірно виражена дисменорея спостерігається протягом перших 2-3 днів менструації й часто поєднується із системними скаргами. Больовий синдром порушує звичний спосіб життя пацієнтки, але рідко є причиною втрати працездатності або відмови від навчання. При тяжкій дисменореї спостерігається сильний біль під час менструації, який супроводжується обмінно-ендокринними та нейро-вегетативними симптомами з повною втратою працездатності.

До відкриття простагландинів болучі менструації пов'язували з психосоматичними порушеннями, що частково обумовлено частим розвитком при циклічному больовому синдромі депресивних або тривожних станів [9]. У середині минулого століття була запропонована концепція про дисменорею як про результат зміни активності процесу відторгнення ендометрія. Відображенням цієї активності є деякі речовини, що виділяються менструальним ендометрієм у кровотік. Незабаром були виділені та ідентифіковані простагландини  $E_2$  і  $F_{2\alpha}$ . Високий рівень цих речовин у менструальній крові, ендометрії, міометрії та системному кровотоці або ж збільшення відношення  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  виявляються в жінок із дисменореєю. Разом із лейкотрієнами простагландини відносяться до класу ейкосаноїдів і є похідними арахідонової кислоти. Простагландини відомі як потужні стимулятори скоротливої діяльності міометрія.  $PGF_{2\alpha}$  володіє при цьому властивостями вазоконстриктора, а  $PGE_2$  — вазодилатора. При високому рівні простагландинів збільшується скоротлива активність матки, а зміна відношення їх фракцій призводить до судинного спазму та локальної ішемії. У результаті виникає гіпоксія клітин, накопичення біологічно активних речовин, сенсibiliзація нервових закінчень до дії брадикінінів та інших медіаторів запалення, біль. У пацієток із дисменореєю внутрішньоматковий тиск, амплітуда і частота маткових скорочень у 2-2,5 рази перевищують відповідні показники здорових жінок [10, 11, 22].

Простагландини та лейкотрієни самі не здатні викликати больовий імпульс, але вони потенціюють активність справжніх медіаторів болю. Таким чином, біль при дисменореї має двояке походження: виникає в результаті маткових скорочень і вторинної ішемії, а також у результаті підвищення чутливості тканин до медіаторів болю. Гіперпродукція простагландинів викликає крім болучих менструацій низку інших симптомів, зокрема головні болі, порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Патогенетично тяжкість дисменореї корелює з тривалістю та множинністю менструацій. Основа цього взаємозв'язку лежить в особливостях дії простагландинів на регуляцію менструальної крововтрати. Механізми взаємозв'язку менструації, продукції простагландинів і тазового болю до кінця не з'ясовані. Очевидно, що синтез простагландинів залежить від вмісту в ендометрії естрадіолу та прогестерону, а також від їх співвідношення. В експерименті показано, що максимальний рівень секреції  $PGF_{2\alpha}$  спостерігається за наявності естрадіолу в кількості 0,3 нг/мл і прогестерону — 10 нг/мл. Збільшення вмісту гормонів або зміна їх співвідношення, так само як і моноплив кожного



стероїду, не дозволяють досягти максимального рівня секреції ПГ. Встановлено також, що зниження синтезу прогестерону жовтим тілом призводить до руйнування лізосом ендометріальних клітин і вивільнення фосфоліпази  $A_2$ . Цей фермент конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту, яка одночасно є попередницею простагландинів (синтез опосередкований циклооксигеназою) і лейкотрієнів (синтез опосередкований 5-ліпоксигеназою). Таким чином, очевидно, що висока концентрація прогестерону в нормальному менструальному циклі є одним із чинників, що перешкоджають гіперпродукції простагландинів і формуванню дисменореї [8, 12, 13, 24].

Важливу етіологічну роль у гіперактивності міометрія відіграє гормон задньої частки гіпофіза — вазопресин. Ряд досліджень свідчить про збільшення рівня вазопресину в перименструальний період у жінок із дисменореєю. Порушення співвідношення окситоцин/вазопресин може призвести до дизритмії маткових скорочень. Поодинокі роботи описують сприятливий ефект короткодійних антагоністів вазопресину на вираженість больового синдрому при дисменореї. Нарешті, останнім часом з'являються публікації, в яких дисменорея розглядається як прояв дисморфізму сполучної тканини, часто пов'язаного з вродженим або набутиим дефіцитом внутрішньоклітинного магнію [14, 15, 23].

У хворих із дисменореєю спостерігаються порушення ендокринних і психовегетативних функцій, що реалізуються структурами лімбіко-ретикулярного комплексу. В їх основі лежать реакції, пов'язані з активацією адренергічної системи або зі зміною метаболізму серотоніну. У свою чергу, причиною аномального функціонування адренергічних або серотонінергічних структур прийнято вважати недостатність синтезу або рецепції ендорфінів. Адренергічні реакції проявляються у вигляді головного болю за типом мігрені, нудоти, підвищення температури тіла з ознобом, відчуття жару, пітливості, появи червоних плям на шкірі грудей і шиї, болю в ділянці серця, тахіаритмії, слабкості, запаморочення, порушення роботи кишечника, прискороного сечовипускання. Характерні блідість шкірних покривів, акроціаноз, розширення зіниць. Зустрічаються типові симпато-адреналові кризи. Зміни настрою виражаються підвищеною тривожністю, нав'язливими страхами; можливим розвитком депресії [16, 25, 26].

Порушення метаболізму серотоніну призводить до посилення парасимпатичних впливів та інших реакцій на біль. Напади болю супроводжуються блювотою, підвищенням слиновиділення, брадикардією, блідістю шкірних покривів, відчуттям нестачі повітря. Можливі судоми та непритомність, особливо в задушливих приміщеннях. Відзначаються зниження температури тіла й

артеріального тиску, зниження працездатності, сонливість, звуження зіниць, поява пасивно-оборонних поведінкових реакцій. Нейровегетативні реакції можуть мати змішані риси, у цих випадках вони перебігають особливо важко. На формування дисменореї, безумовно, впливають зовнішні чинники. Так, паління несприятливо відбивається на тяжкості захворювання навіть при мінімальній кількості випалених цигарок. Нездоровий спосіб життя, нехтування фізичними вправами підвищують ризик вираженої дисменореї. Часто появі больючих менструацій передують повторні стресові ситуації, фізичне й психічне перенапруження, що, ймовірно, призводить до зриву адаптаційних механізмів на рівні центральної нервової системи та зниження порогу больової чутливості. Важливе значення має негативна оцінка менструації, особливо якщо ця оцінка висловлюється в сім'ї: дівчинка, яка знає про больючі менструації й живе поруч із дорослою жінкою, найбільш імовірно буде страждати на дисменорею незалежно від того, чи є вони родичами [16, 17]. Таким чином, патогенез болю при первинній дисменореї у своїй основі має гіперпродукцію простагландинів із можливим порушенням їх співвідношення. Збільшенню секреції простагландинів сприяє недостатність концентрації прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу. Формування больового синдрому завершується за участю вегетативної нервової системи, що робить свій внесок у різноманітність симптоматики супутніх скарг. Додаткові чинники розвитку дисменореї на сьогодні активно вивчаються. Як би не пояснювали різні теорії розвитку дисменореї, завжди необхідно враховувати те, що біль — це інтеграційна функція, що складається з таких компонентів, як відчуття, свідомість, пам'ять, емоції, вегетативні, поведінкові та інші реакції, в реалізації яких беруть участь складні системи жіночого організму, кора головного мозку, ретикулярна формація, лімбічна система тощо. Тому одне й те ж саме сприйняття болю в різних жінок може бути різним. Вторинна дисменорея завжди пов'язана з гінекологічною патологією. Її появі передують період нормальної менструальної функції. Частіше її провокують генітальний ендометріоз, інфекційно-запальні процеси органів малого таза (метроендометрит, сальпінгофорит); міома та поліпи матки, спайкові процеси в матці або в порожнині малого таза. У деяких випадках джерелом менструального болю може бути внутрішньоматкова спіраль. Біль при ендометріозі може мати як циклічний, так і ациклічний характер, посилюючись напередодні й під час менструації. Характерним є підвищення інтенсивності болю з часом. Залежно від ступеня залучення в патологічний процес сусідніх органів (пряма кишка, сечовий міхур,

сечовід) можуть спостерігатися закрепи, дизурія та інші симптоми. Болі можуть ірадіювати в ділянку спини, у крижі, куприк, пряму кишку, промежину. У більшості досліджень не вдалося встановити взаємозв'язок між інтенсивністю болю та ступенем тяжкості ендометріозу. Серед можливих механізмів виникнення болю в пацієнток з ендометріозом різної локалізації необхідно відзначити наступні: місцеве запалення, вивільнення хімічних медіаторів болю, глибоке проникнення імплантатів у тканини з пошкодженням останніх, формування спайок, фіброзні зміни, скупчення крові в ендометріюїдних імплантатах. Гіперпродукція простагландинів є одним із супутників ендометріозу, що частково пояснює циклічний характер болю й дозволяє провести паралелі між цим органічним захворюванням і первинною дисменореєю [18]. Хронічне запалення внутрішніх статевих органів призводить до розвитку больового синдрому, зв'язок із менструаціями можливий у випадках рецидивування запального процесу. У подібних ситуаціях біль виникає ближче до кінця або зразу ж після менструації та супроводжується іншими ознаками запалення, у тому числі лихоманкою. Не виключено також виникнення передменструальних болів, інтенсивність яких знижується з початком менструації.

Оскільки вторинна дисменорея є лише одним із симптомів якого-небудь гінекологічного захворювання, говорити про її ізольоване лікування недоцільно. Лікування вторинної дисменореї здійснюється паралельно з терапією основного захворювання. Звичайні знеболюючі препарати при дисменореї вторинного генезу добре перемагають менструальні болі, а всі інші засоби спрямовані на терапію їх причини. Оскільки в структурі гінекологічної захворюваності дівчат підліткового періоду первинна дисменорея посідає лідируюче місце, переоцінити значущість лікування цієї патології неможливо. Згідно з даними різних світових джерел, частота підліткової дисменореї варіює від 5 до 90%. Слід зазначити, що первинна дисменорея в більшості випадків вказує на серйозні порушення у функціонуванні нервової, обмінної, ендокринної та психологічної сфер. Так, майже у 80% дівчат больовий напад поєднується з блювотою, у 70% — із діареєю. Кожна п'ята дівчина вказує на наявність вираженого головного болю та запаморочення, що іноді провокують непритомність.

Лікування первинної дисменореї залежить від тяжкості больового синдрому. Через те, що серед основних причин первинної дисменореї лідирує порушення синтезу простагландинів, найчастіше застосовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Вони здатні пригнічувати надмірну секрецію простагландинів і знімати менструальний біль. Ці засоби призначають на період активного менструального болю згідно із зазначеним лікарем дозуванням. При інтенсивному больовому синдромі НПЗЗ можна використовувати профілактично за три дні до початку чергової менструації [13, 21, 27].

Останніми роками обґрунтовано використовують комбіновані препарати, до складу яких включені антиспастичні та протибольові агенти. До таких засобів належить відомий лікарям і пацієнтам Триган-Д. Триган-Д містить активні компоненти (в 1 таблетці): парацетамол — 500 мг, гідрохлорид дицикломіну — 20 мг. Гідрохлорид дицикломіну — третинний амін зі слабкою неселективною М-холіноблокуючою та міотропноспазмолітичною дією. Він має антиспазматичний і антимускариновий ефекти (розслаблює гладком'язові елементи стінок судин і травного тракту), не має атропіноподібного ефекту. Парацетамол — нестероїдний протизапальний засіб, діє в синергізмі з гідрохлоридом дицикломіну, підвищує його ефективність і прискорює знеболюючу дію. Згідно з інструкцією до медичного застосування, Триган-Д призначають дорослим і підліткам із 12 років по 1-2 таблетки 2-4 рази на добу. Приймати препарат слід за 15 хвилин до їжі. Максимальна разова доза — 2 таблетки. Максимальна добова доза — 4 таблетки. Тривалість курсу лікування визначає лікар, але зазвичай це не більше 5 днів.

Слід наголосити на тому, що, на відміну від монокомпонентних нестероїдних протизапальних засобів, Триган-Д завдяки дицикломіну має антиспастичний ефект [19]. Триган-Д, на відміну від міотропних спазмолітиків, завдяки парацетамолу має системну дію не тільки проти вісцерального, але й проти соматичного болю [20]. Важливим є й те, що Триган-Д вважається препаратом, який перевірений трьома поколіннями лікарів і пацієнтів, адже він застосовується із 1979 року.

У комплексній терапії первинної дисменореї використовуються й немедикаментозні методи лікування: повноцінне харчування, правильний розподіл фізичного і розумового навантаження, усунення стресових ситуацій.

*Надійшла до редакції 20.03.2016 р.*



## Список використаної літератури

1. Прилепская В.Н. Дисменорея // Гинекология. — 2000. — Т. 1. — С. 34-39.
2. Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // РМЖ. — 2005. — Т. 17 (13). — С. 1146-1150.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. — Фолиант, 2000. — С. 250-260.
4. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи // Гинекология. — 2009. — Т. 11. — С. 60-62.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нурофен в лечение первичной дисменореи // РМЖ. — 2002. — Т. 7 (10). — С. 34-37.
6. King A.E., Critchley H.O., Kelly R.W. The NF- $\kappa$ B pathway in human endometrium and first trimester deciduas // Mol. Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 7. — P. 175-183.
7. Epifanova O.I. Effects of hormones on the cell cycle. The cell cycle and cancer / R. Baserga, ed. — New York: M. Dekker, 1971. — P. 145.
8. Srivastava K.C. Prostaglandins and platelet function // S. Afr. J. Sci. — 1978. — Vol. 74. — P. 290.
9. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action // Endocr. Rev. — 1991. — Vol. 12. — P. 272-290.
10. Sugino N., Karube-Harala A., Taketani T. et al. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F $_{2\alpha}$  production through nuclear factor kappa B activation via oxygen radicals in human endometrium stromal cells: potential relevance to menstruation // J. Reprod. Dev. — 2000. — Vol. 50. — P. 215-225.
11. Kelly R.W., King A.E., Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium // Reproduction. — 2001. — Vol. 21 (1). — P. 3-19.
12. Возвик А.В., Бажукова Н.Н. Дисменорея у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2008. — Т. 5. — С. 40-42.
13. Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrheal with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 135. — P. 102.
14. Уварова Е.В., Тайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей // Гинекология. — 2005. — Т. 4. — С. 206-209.
15. Nelson A.L. Contraceptive technology. — USA, 1998. — С. 95-141.
16. Czinkan T., Szabo S. Evaluation of no-spa in the treatment of obstetric and gynecological cases // Med. Univ. — 1971. — Vol. 22 (Suppl. 4). — P. 189-192.
17. Maklari L., Tury P. No-spa in the oxygological practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases // Ther. Hung. — 1989. — Special iss. — P. 3-20.
18. Debski R., Niemiec T., Mazurec M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea protocol DOROTA // Gynec. Pol. — 2007. — Vol. 78. — P. 933-938.
19. Grillage M.G., Nankani J.N., Atkinson S.N., Prescott P. A randomised, double-blind study of mebeverine versus dicyclomine in the treatment of functional abdominal pain in young adults // Br. J. Clin. Pract. — 1990, May. — Vol. 44 (5). — P. 176-9.
20. Bonnefont J., Courade J.P., Alloui A., Eschaliere A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol // Drugs. — 2003. — 63 (Spec. No 2). — P. 1-4.
21. Abu J.I., Konje J.C. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhea and endometriosis // Hum. Reprod. Update. — 2000. — Vol. 6. — P. 200-205.
22. Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrheal // Prog. Brain. Res. — 2002. — Vol. 139. — P. 359-365.
23. Dmitrovic R. Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrheal // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2000. — Vol. 79. — P. 1112-1116.
24. Wu D., Wang X., Chen D., Niu T., Ni J., Liu X., Xu X. Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea // Epidemiology. — 2000. — Vol. 11. — P. 648-653.
25. Tu C.H. et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain // Pain. — 2010. — Vol. 150. — P. 462-468.
26. Tu C.H. et al. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain // Pain. — 2013. — Vol. 154. — P. 1718-1724.
27. Valiani M., Babaei E., Heshmat R. & Zare Z. Comparing the effects of reflexology methods and Ibuprofen administration on dysmenorrhea in female students of Isfahan University of Medical Sciences // Iran. J. Nurs. Midwifery Res. — 2010. — Vol. 15 (Suppl. 1). — P. 371-378.

## Treatment of dysmenorrhea: the focus on pharmacotherapy of the pelvic pain

S.M. Melnykov

### Summary

The review article presents the results of the analysis of literature on the treatment of dysmenorrhea. Primary dysmenorrhea is relatively frequent menstrual dysfunction in adolescents and young women. The reasons for its occurrence, classification, and treatment are studied. The focus is made on pharmacotherapy of the pelvic pain.

**Keywords:** treatment, pelvic pain, dysmenorrhea.