

# ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л   д л я   п р а к т и ч е с к и х   в р а ч е й

Применение линдинета в комплексе лечения  
девочек-подростков с дисменореей

Е.В.Уварова, И.Г.Гайнова

*Материал был опубликован в т.7, №4, 2005 г.*

Репринт  
2005



MEDIA MEDICA



# Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей

Е.В.Уварова, И.Г.Гайнова  
ГУНЦ АГ и П РАМН, Москва

**Н**есмотря на многолетнее изучение и безмерно расширяющийся арсенал фармацевтических препаратов, используемых для лечения дисменореи, каждое новое поколение сталкивается с различными сторонами этой сложной проблемы.

Данные о частоте дисменореи очень разнятся, видимо, это связано с невозможностью количественного подсчета боли.

Для врача боль – это прежде всего сигнал опасности, симптом болезни. Именно поэтому многие исследователи рассматривают дисменорею как сигнал развившихся нарушений в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия.

Резко болезненные менструации – далеко не единственное проявление этого недуга. Дисменорея представляет собой симптомокомплекс, включающий в себя широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений процесса менструального отторжения эндометрия.

Из наиболее частых проявлений вегетативно-сосудистых нарушений у девушек с дисменореей встречаются обморочные состояния, головокружения, головные боли, тошнота, рвота, диарея, усиление потоотделения, повышение зябкости, онемение и парестезии конечностей, перебои и колющие боли в сердце и др. Эти симптомы отягощают течение и без того болезненных менструаций, создавая выраженный эмоциональный дискомфорт. Дисменореей обусловлена наибольшая частота пропусков занятий в школе и невыходов на работу у девушек и женщин.

Учитывая, что в инициации болезненных ощущений в первые дни менструаций ведущее значение имеет гиперпростагландинемия, в последние годы для диагностики причин и последующего лечения дисменореи предлагается широкий спектр лекарственных препаратов, ингибирующих синтез простагландинсинтеза и циклооксигеназа (ЦОГ). ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – основные ферменты в каскаде превращений простагландинов и тромбоксанов из арахидоновой кислоты. Большинство современных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) являются неселективными, так как блокируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Обладая благоприятным противовоспалительным и обезболивающим действием, эти препараты вызывают ряд побочных реакций, ухудшающих основные клинические проявления дисменореи. Среди них в первую очередь следует отметить диспепсические расстройства, склонность к диарее и дискомфорту, особенно при ректальном введении НПВС, усиление обильности менструальных выделений, боли в области сердца. Вместе с тем установлено, что 39% девушек с дисменореей страдают хроническими гастродуоде-

нитами, 30,4% – колитами, 13% – заболеваниями желчевыводящих путей. У 60% больных обнаружен идиопатический пролапс митрального клапана.

Соединения, которые избирательно подавляют активность ЦОГ-2, имеют значительно меньшие побочные реакции, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Важным этапом оценки клинико-патогенетических особенностей больных с дисменореей является уточнение содержания эстрогенов и прогестерона в дни, предшествующие ожидаемой менструации (23–25-й дни при 28-дневном менструальном цикле).

## Лечение дисменореи

Выделяют этиотропное и патогенетическое лечебное воздействие при болевых синдромах. Назначение этиотропной терапии (например, антиоксиданты) позволяет не только медленно купировать болевой синдром, но и предотвратить развитие вегетативных и трофических расстройств. В соответствии с тем, что в основе дисменореи лежит феномен локальной гиперпродукции эйкозаноидов, применение анальгетиков и спазмолитиков может рассматриваться лишь как паллиативное, но не патогенетическое лечебное воздействие.

Базовой терапией любой формы дисменореи должно явиться комбинированное назначение антиоксидантов и препаратов, содержащих соли магния.

Доказано, что витамин Е наряду с уменьшением интенсивности перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, из которых образуются простагландины, участвует в процессе мобилизации эндорфинов из гипоталамо-гипофизарных структур и стенок кишечника. Токоферола ацетат применяется в непрерывном режиме от 200 до 400 мг/сут.

Из магнийсодержащих лекарственных веществ препаратом выбора для больных с дисменореей является комплекс "Магне-В<sub>6</sub>", в состав которого включены наиболее легко усваиваемые соли магния – лактат и пиридоксина гидрохлорид обеспечивает лучшее усвоение в кишечном тракте, лучшее проникновение и удержание магния внутри клетки. Профилактическую дозу (1 таблетка 3 раза в день) следует назначать больным при наличии клинических симптомов хронического дефицита магния, но не имеющих отклонений содержания макроэлемента в плазме крови. У больных с гипомагниемией и выраженными проявлениями магниевых дефицита требуется назначение препарата в лечебной дозе – по 2 таблетки 3 раза в день. Препарат следует принимать непрерывно в течение 4 мес 2 раза в год длительно.

У пациенток с дисменореей легкой степени тяжести, сохраненным ритмом менструаций и ненарушенным

соотношением эстрадиола и прогестерона в конце менструального цикла оправдано назначение НПВП в профилактическом режиме дозирования, т.е. одноразовой дозы препарата 1–2 раза в 1-й день болезненной менструации. Общие принципы применения НПВП заключаются в использовании минимальной эффективной дозы, приеме одновременно не более одного НПВП, отмене препарата при отсутствии боли и оценке эффективности лечения через 2–4 нед от начала приема.

При средней степени тяжести функциональной дисменореи, сочетающейся с проявлениями предменструального напряжения, целесообразно начинать принимать препарат за 1–3 дня до менструации по 1 таблетке 2–3 раза в день. Более раннее назначение препарата не желательно, так как обладая лютеолитическим и антиагрегантным действием, он может способствовать укорочению лютеиновой фазы и усилению обильности менструации. У больных с тяжелыми проявлениями дисменореи требуется применение 3 таблетки в сутки в течение всех дней болезненных менструаций.

Прием НПВП в сочетании с препаратами магния позволяет добиться стойкого отсутствия болевого синдрома. В ходе лечебного воздействия с применением НПВП отмечается исчезновение рассеянности внимания, нарушения сна и неуверенности в себе. Положительная динамика психологического статуса у половины больных проявляется укорочением продолжительности эмоционального дискомфорта до 2–4 дней (накануне или в первые дни менструации).

У пациенток с клиническими признаками ваготонии, недостаточностью лютеиновой фазы цикла при нормальном уровне эстрадиола, страдающих дисменореей легкой и средней степени, в состав терапии включают препараты гестагенного свойства, способствующие подавлению активности парасимпатического тонуса путем усиления симпатического влияния. Аналогичная схема лечения используется при недостаточности лютеиновой фазы цикла и у больных с преобладанием проявлений симпатикотонии. В этой ситуации нормализация уровня прогестерона дает возможность улучшить свойства эндометрия, ликвидировать спастическую готовность миометрия и миофибрилл сосудистых стенок, нормализовать местный иммунитет и тем самым предотвратить избыточное для подобных больных перевозбуждение симпатических вегетативных структур центральной нервной системы (ЦНС). Как известно, под влиянием прогестерона снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в нервно-мышечных структурах, ЦНС и прочих тканях. Добавление прогестерона к терапии дисменореи приводит к исчезновению не только боли, но и кровяных межменструальных выделений, обморочных состояний, тошноты и рвоты, диареи, зябкости и зуда кожи, боли в области сердца, ощущения нехватки воздуха и симптома «красного ожерелья». Кроме того, такое лечение приводит к восстановлению нормативного соотношения прогестерона и эстрадиола в лютеиновую фазу цикла. Тормозящее действие прогестерона на сократительную активность миофибрилл обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений.

Пациенткам с тяжелой формой дисменореи на фоне избыточного уровня эстрадиола с преобладанием парасимпатического тонуса в качестве обязательного

компонента лечебного воздействия назначают оральные монофазные комбинированные контрацептивные препараты, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола (Линдинет-20 и др.). Подобные препараты помогают снизить избыточную активность яичников и сбалансировать простагландинзависимые реакции в организме больных с дисменореей накануне и в дни менструаций. Многие исследователи считают, что очень важным эффектом этинилэстрадиола, входящего в состав контрацептивного препарата, является его способность оказывать положительное действие на концентрацию и активность серотонина, что благоприятно влияет на состояние холинергических и моноаминергических структур, обеспечивающих нейротрансдукцию (S.J. Birge, 1994; E.E. Baulier, 1997).

### Клиническое исследование

В общей сложности обследовано 38 девушек с тяжелой формой дисменореи в возрасте от 12 до 18 лет.

Алгоритм обследования больных включил в себя анализ клинико-anamnestических данных, гинекологического исследования и УЗИ гениталий, ЭКГ, ЭхоКГ, анализ уровня электролитов крови и особенностей гемостазиограммы. Электрическая активность мозга у девушек с дисменореей изучались при помощи электроэнцефалографа фирмы «Nichon» (Япония). Запись ЭЭГ осуществлялась вне приступа болей до назначе-

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ДИСМНОРЕИ

Сопоставление изученных параметров позволяет выявить важные закономерности развития дисменореи у девушек.

У больных с **легкой степенью дисменореи** стероидный профиль наиболее часто характеризуется нормальным соотношением эстрадиола и прогестерона, а особенностью реагирования вегетативной нервной системы (ВНС) является смешанный вариант вегетативного обеспечения. Электроэнцефалографические данные у подобных больных свидетельствуют о преобладании общемозговых изменений с признаками дисфункции мезодизэнцефальных и стриопаллидарных структур мозга.

У пациенток с **дисменореей средней степени выраженности** стероидный профиль характеризуется чаще классическим вариантом НЛФ-нормальной продукцией эстрадиола, которая не компенсируется соответствующим влиянием прогестерона во второй фазе менструального цикла. В этой группе преобладают, как правило, больные с множественными проявлениями перераздражения симпатического тонуса ВНС. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) больных отражает общемозговые изменения с признаками дисфункции срединно-стволовых структур мозга.

У больных с **тяжелой дисменореей** уровень эстрадиола превышает нормативные параметры, хотя содержание прогестерона может соответствовать нормативам лютеиновой фазы менструального цикла. У подобных больных в клинике дисменореи, помимо боли, преобладают признаки парасимпатического влияния ВНС, проявляющиеся на ЭЭГ общемозговыми изменениями с признаками дисфункции дизэнцефально-стволовых структур мозга.

Анализ результатов пробы, дополненный знаниями об электрофизиологическом состоянии мозга (ЭЭГ) и особенностях вегетоневротических и психоэмоциональных реакций, позволяет врачу решить вопрос о виде лечебного воздействия и обеспечить достаточно стойкий положительный эффект лечения дисменореи.

ния какого-либо лечения на 5–6 день менструального цикла (фоновая ЭЭГ), в день максимальных проявлений болезненных менструаций, а также после пробы с «Найзом» и спустя 3 мес лечения.

По результатам оценки ВАШ оказалось, что выраженность болевых ощущений у всех девушек соответствовала на высоте приступа 2,75–3 баллам. У преобладающего большинства обнаружен смешанный тип реагирования вегетативной нервной системы (ВНС) на болезненное отторжение эндометрия. Однако в симптомокомплексе дисменореи преобладали парасимпатические проявления раздражения ВНС.

В процессе применения Найза уменьшение интенсивности боли происходило в первые же часы от начала болевого синдрома и сохранялось на протяжении всех дней менструации, что позволило подтвердить гиперпростагландинемическое происхождение дисменореи у обследованных девушек. Более того, результаты гинекологического осмотра и ультразвукового исследования внутренних гениталий свидетельствовали об отсутствии гинекологических заболеваний, как причины дисменореи у обследованных нами больных. Вместе с тем, у 4-х больных были выявлены УЗ-признаки формирующихся поликистозных яичников. Следует отметить, что данные эхографии соответствовали клиническим проявлениям и результатам гормонального обследования.

Средний возраст менархе составил  $11,4 \pm 1,5$  лет. Болезненными менструациями с менархе страдали 25 девушек (65,8%) и у остальных 13 больных дисменорея проявилась спустя 1–2 года после менархе. Регулярный менструальный цикл имели 28 девушек, тогда как в 10 случаях до момента обследования менструации были не регулярными. Пять пациенток имели постоянных половых партнеров, остальные не имели сексуального опыта.

Всем пациенткам был применен гормональный препарат «Линдинет 20» (Гедеон Рихтер, Венгрия).

В состав монофазного комбинированного гормонального препарата «Линдинет 20» входит этинилэстрадиол в минимально эффективной дозе (20 мкг) и гестоден (75 мкг) со 100% биодоступностью и отличными фармакологическими характеристиками.

При выборе препарата мы ориентировались на доказанное преимущество современных контрацептивов для наиболее полноценной блокады овуляции. Кроме того, входящий в состав «Линдинет 20» гестоден обладает высокоселективной способностью соединяться с прогестероновыми рецепторами, за счет чего имеет выраженные антиэстрогенные свойства.

Поскольку эстрогены усиливают сократительную деятельность маточной мускулатуры, а прогестерон, наоборот, тормозит чрезмерные и болезненные сокращения матки, уравновешенное взаимодействие этих стероидов накануне менструации способствует устранению условий к гиперпродукции простагландин-секреторным эндометрием и обеспечению полноценного и безболезненного его отторжения.

После 1 цикла приема Линдинета 20 положительный эффект от проводимой терапии, т.е. безболезненные менструации и отсутствие вегетативных проявлений дисменореи, наблюдались у 80% девушек. Скудные кровянистые межменструальные выделения были отмечены только у 2 пациенток.

Спустя 3 цикла лечения, ни у одной девушки не возобновились ни боли, ни прочие проявления дисме-

нореи. Закономерная менструально-подобная реакция появлялась регулярно в дни перерыва приема препарата у всех девушек. Межменструальные кровяные выделения отсутствовали также у всех пациенток.

Важно отметить, что ни у одной девушки не наблюдалось увеличения массы тела, изменений показателей свертывающей системы крови и обострений хронических заболеваний ЖКТ.

Прием Линдинета 20 сопровождался положительной динамикой вегетативных проявлений дисменореи и изменениями ЭЭГ.

Учитывая, что у всех 38 пациенток нейрофизиологические реакции свидетельствовали о смешанном типе реагирования вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса ее парасимпатического отдела представил интерес прицельный анализ динамики вегетативных проявлений и данных электроэнцефалографического исследования на фоне приема Линдинета 20.

Важно отметить, что многочисленные вегетативные проявления, беспокоящие больных до начала лечения, спустя 3 месяца приема Линдинета 20 исчезли. У 2 пациенток сохранились парестезии нижних конечностей, что, скорее всего, обусловлено имеющимися у них сколиотическими изменениями шейно-грудного отдела позвоночника.

По данным ЭЭГ, у 70% девушек исходно в состоянии спокойного бодрствования регистрировалась полиритмичная активность с участками плохо модулированного  $\alpha$ -ритма, неустойчивого по частоте (9–12 Гц), причем у половины из них частота  $\alpha$ -ритма была смещена к нижнему спектру частот, с заостренными вершинами амплитудой от 40 до 100–110 мкВ. У 30% девушек в задних отделах мозга отмечались вспышки  $\alpha$ -ритма амплитудой до 150 мкВ. Индекс  $\alpha$ -ритма колебался от 45 до 65–70%. Пространственное распределение  $\alpha$ -ритма было стерто. Между участками  $\alpha$ -ритма отмечались медленные волны  $\theta$ -диапазона амплитудой до 60–65 мкВ в виде диффузных колебаний и групп  $\theta$ -активности. Групповая медленная активность была больше представлена в передних отделах мозга.

Генерализовано и билатерально у 70% пациенток регистрировались вспышки активности нечеткой структуры, представляющие собой беспорядочно следующие друг за другом  $\alpha$ - и  $\theta$ -колебания амплитудой до 120 мкВ, иногда в сочетании с  $\beta$ -активностью низкого спектра частот в виде веретен активности амплитудой до 50 мкВ, а также вспышки  $\theta$ -активности 6–8 Гц амплитудой 80–100 мкВ. На фоне гипервентиляции увеличивалась амплитуда колебаний по всему спектру частот, у 6 из 7 пациенток вспышки активности приобрели пароксизмальный характер.

В свете современных нейрофизиологических данных подобный тип активности отмечен при признаках дисфункции диэнцефальных и стволовых структур мозга.

У 20% девушек в фоновой записи отмечено вовлечение в патологический процесс структур стриопаллидарного комплекса (эмоциогенных зон мозга).

У 10% девушек отмечалась дезорганизация  $\alpha$ -ритма, убыстрение ритмики со смещением полосы оптимальной перестройки к более высоким частотам раздражения, нарушение процессов внутренней синхронизации при усилении внешней синхронизации. Подобный тип активности свидетельствует о признаках дисфункции срединно-стволовых структур мозга.

На фоне болевого приступа отмечалось снижение влияний восходящих активирующих систем мозга, усиление процессов внутренней синхронизации в полосе  $\alpha$ -ритма, увеличивалось количество эпилептиформной активности. ЭЭГ приобретала судорожный характер.

По данным A. Viegona и соавт., подобные изменения связаны с деятельностью серотонинергических структур мозга и отмечаются в условиях спровоцированного вегетативно-висцерального криза, при котором раздражение дорсального ядра гипоталамуса и ядер шва приводит к значительному увеличению уровня серотонина в венозной крови, оттекающей от мозга и цереброспинальной жидкости, блокаде метаболизма серотонина, уменьшению его уровня в ЦНС и состоянию гипералгезии.

На фоне приема Линдинет 20 у пациенток отмечено улучшение частотно-амплитудных показателей ЭЭГ и их пространственного распределения.

У 70% девушек с признаками дизэнцефально-стволовой дисфункции выявлено уменьшение влияния стволовых структур мозга,  $\alpha$ -ритм становился более регулярным, восстанавливалось его пространственное распределение. Только в одном наблюдении отмечено повышение процессов внутренней синхронизации. Ни в одном случае не наблюдались вспышки пароксизмальной активности в состоянии спокойного бодрствования и на фоне ритмической фотостимуляции.

Положительная динамика ЭЭГ отмечена и у девушек с вовлечением в процесс эмоциогенных зон мозга.

У девушек с признаками дисфункции срединно-стволовых структур мозга при приеме Линдинета 20

сохранился неустойчивый по частоте  $\alpha$ -ритм во всех областях, однако его пространственное распределение стало правильным. На ритмическую фотостимуляцию, в диапазоне 3–6–9 Гц – отмечалась реакция активации. На частоту 12–15–21 Гц – отмечалась различной степени выраженности реакция усвоения ритма. При открытии глаз отмечалась четкая ориентировочная реакция. На гипервентиляцию – увеличивалось количество  $\alpha$ -ритма, возрастала его амплитуда.

### **Заключение**

Таким образом, применение Линдинета 20 обследованными нами девушками с дисменореей свидетельствовало не только об устранении ярких клинических проявлений заболевания вскоре после начала лечения, но и о четко прослеженной тенденции к восстановлению соотношений корково-подкорковых структур и активности синхронизирующих и десинхронизирующих влияний ствола на разных уровнях мозга уже к концу 3-го цикла лечения.

В заключение следует отметить, что Линдинет 20 является препаратом выбора для устранения многочисленных проявлений дисменореи тяжелой степени выраженности у подростков, имеющих нерегулярный ритм менструаций на фоне формирующихся поликистозных яичников, нарушенные соотношения женских половых стероидов в сторону гиперэстрогемии накануне менструации, парасимпатический тип вегетативного тонуса ЦНС, а также нуждающихся в высокоэффективной защите от нежелательной беременности и при выявлении гиперпластических процессов эндометрия или эндометриоза гениталий.

— \* —



# Линдинет 20

Монофазный микродозированный  
оральный контрацептив

Гестоден 75 мкг, этинилэстрадиол 20 мкг



Современный **гормональный контрацептив** последнего поколения. Содержит минимальные дозы гормонов.

Обладает высокой степенью надежности и отлично **контролирует менструальный цикл**.

Обладает отличной переносимостью.

Не вмешивается в печеночный метаболизм.



*ЛИНДИ* индивидуальный подход



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

*Основано в 1901 году*

Представительство «Гедеон Рихтер» А.О. в Москве  
123242, Москва, ул. Красная Пресня, 1-7, тел. (095) 363 3950, факс (095) 363 3949  
e-mail: centr@g-richter.ru, www.g-richter.ru