

Метаанализ эффективности и безопасности использования линии препаратов Магне В₆ в гинекологии

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин², Т.Р.Гришина¹, И.С.Сардарян³, А.Г.Калачева¹, Л.Б.Николаева⁴, Н.В.Керимкулова¹
¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; ²ГБОУ ВПО Московский физико-технический институт. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9; ³ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский педиатрический университет Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ⁴ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Дефицит магния – важный фактор этиопатогенеза предменструального синдрома (ПМС) и причина осложнений у пациенток, получающих менопаузальную гормональную терапию.

Материалы и методы. Представлены результаты метаанализа 8 клинических исследований по применению препаратов магния в виде органических солей для приема внутрь.

Выводы. Терапия ПМС, включающая применение препаратов магния, ассоциирована со снижением проявлений ПМС: раздражительности и эмоциональной лабильности (5 исследований, n=775, относительный риск – ОР 0,24, 95% доверительный интервал – ДИ 0,20–0,29, p<10⁻³³), депрессии (5 исследований, n=537, ОР 0,53, 95% ДИ 0,44–0,63, p<10⁻²⁰), головной боли (5 исследований, n=219, ОР 0,48, 95% ДИ 0,37–0,61, p<10⁻¹⁵), масталгии и мастодинии (5 исследований, n=717, ОР 0,23, 95% ДИ 0,19–0,27, p<10⁻³⁸), вздутия живота, метеоризма (5 исследований, n=489, ОР 0,53, 95% ДИ 0,44–0,63, p<10⁻¹²), отечности, чувства «распирания» (5 исследований, n=262, ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,46, p<10⁻²⁵), плаксивости (3 исследования, n=432, ОР 0,51, 95% ДИ 0,42–0,61, p<10⁻³⁵), потливости (3 исследования, n=190, ОР 0,20, 95% ДИ 0,14–0,28, p<10⁻²⁷). Побочных эффектов, связанных с приемом препаратов, не было отмечено. В целом метаанализ обосновывает целесообразность широкого использования препаратов на основе органических солей магния (цитрата, лактата и пидолата) в терапии ПМС и в сопровождении менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: предменструальный синдром, менопаузальная гормональная терапия, метаанализ, компенсация недостаточности магния, Магне В₆, Магне В₆ форте.

✉inescogromova@gmail.com

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР и др. Метаанализ эффективности и безопасности использования линии препаратов Магне В₆ в гинекологии. Гинекология. 2015; 17 (2): 85–92.

Meta-analysis of the effectiveness and safety of drugs line Magne В₆ in gynecology

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин², Т.Р.Гришина¹, И.С.Сардарян³, А.Г.Калачева¹, Л.Б.Николаева⁴, Н.В.Керимкулова¹

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8;

²Moscow Institute of Physics and Technology. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9;

³Saint Petersburg Pediatric University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Litovskaia, d. 2;

⁴Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Vorosbilova, d. 22а

Magnesium deficiency is an important factor in the etiopathogenesis of premenstrual syndrome (PMS) and the cause of complications in patients receiving menopausal hormone therapy (MHT).

Materials and methods. The results of a meta-analysis of 8 clinical studies on the use of magnesium preparations in the form of organic salts for oral administration.

Conclusions. PMS therapy includes the use of drugs, e.g. magnesium which is associated with a reduction in PMS symptoms: irritability, and emotional lability (5 studies, n=775, OR 0,24, 95% CI 0,20–0,29, p<10⁻³³), depression (5 studies, n=537, OR=0,53, 95% CI 0,44–0,63, p<10⁻²⁰), headache (5 studies, n=219, OR 0,48, 95% CI 0,37–0,61, p<10⁻¹⁵), and mastalgia mammalgia (5 studies, n=717, OR 0,23, 95% CI 0,19–0,27, p<10⁻³⁸), bloating, flatulence (5 studies, n=489, OR 0,53, 95% CI 0,44–0,63, p<10⁻¹²), swelling, a feeling of "fullness" (5 studies, n=262, OR 0,36, 95% CI 0,28–0,46, p<10⁻²⁵), tearfulness (3 studies, n=432, OR 0,51, 95% CI 0,42–0,61, p<10⁻³⁵), sweating (3 studies, n=190, OR 0,20, 95% CI 0,14–0,28, p<10⁻²⁷). Side effects associated with taking drugs were noted. In general, the meta substantiates of widespread use of preparations based on organic magnesium salts (citrate, lactate and pidolate) in the treatment of PMS and accompanied MGT.

Key words: premenstrual syndrome, menopausal hormone therapy, a meta-analysis, compensation magnesium deficiency, Magne В₆, Magne В₆ forte.

✉inescogromova@gmail.com

For citation: Gromova OA, Torsbin IYu, Grishina TR, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of drugs line Magne В₆ in gynecology. Gynecology. 2015; 17 (2): 85–92.

Введение

Магний (Mg) необходим для поддержки здоровья женщины не только в период менструальной функции, беременности, но и в перименопаузе. Наиболее яркие клинические результаты применения препаратов Mg были получены в акушерстве, где препараты органического Mg используются для профилактики невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, угрозы

прерывания беременности, преэклампсии [1]. В то же время дефицит Mg значительно утяжеляет течение таких распространенных гинекологических патологий, как предменструальный (ПМС) и климактерический синдром (КС).

ПМС возникает за несколько дней до начала менструации как сложный комплекс вегетососудистых, нервно-психических и эндокринных нарушений и сходит на нет к началу менструации. Известно около 150 симптомов ПМС;

наиболее характерными являются масталгия, вздутие живота, тошнота, отеки конечностей разной степени выраженности, боли в спине и области таза, тахикардия и аффективные нарушения (раздражительность, плаксивость, депрессия и др.). ПМС встречается у 25–90% женщин репродуктивного возраста [2].

Этиопатология ПМС включает абнормальное повышение соотношения эстрогены/прогестагены, что стимулирует нарушения водно-солевого обмена (гипернатриемия, гипокалиемия, гипомagneзиемия), задержку жидкости и развитие отеков, повышение уровней ангиотензина II и гиперальдостеронизм, нарушения нервно-мышечной возбудимости и лабильность эмоциональной сферы [2]. Ряд нутриентных факторов (дефициты витаминов С, Е, группы В, меди, цинка, Mg) также вносит существенный вклад в развитие ПМС [3].

Патогенетическая терапия включает компенсацию перечисленных нутриентных дефицитов, лечебную физкультуру, психотерапию, нестероидные противовоспалительные препараты, а в более тяжелых случаях – применение гормонотерапии и антидепрессантов. Лечение ПМС обычно проводится циклами: 3–6 мес прием, 3–6 мес перерыв [2].

Фундаментальные и клинические исследования показывают, что дефицит Mg и пиридоксина играет важную роль в формировании ПМС и более тяжелого протекания заболевания. Во-первых, обращает на себя внимание родственность характерных для ПМС жалоб, патогномоничных для дефицита Mg (эмоциональная лабильность, утомляемость, головные боли, страхи, зябкость, тахикардия и перебои в сердце, повышение артериального давления и т.д.) [2–4]. Уже этот факт позволяет предположить, что использование препаратов органического Mg может быть перспективно в терапии ПМС.

Во-вторых, гиперэстрогения способствует усиленному выведению Mg из организма, провоцируя развитие как упомянутой выше симптоматики дефицита Mg, так и долговременных последствий дефицита Mg и пиридоксина. Между эстрогенами, с одной стороны, и Mg и пиридоксином – с другой имеют место отношения физиологического антагонизма: эстрогены способствуют снижению обеспеченности организма этими двумя нутриентами. Уровни Mg достоверно снижаются во время эстрогеновой (фолликулярной) фазы менструального цикла (МЦ) и обратно пропорционально уровням эстрогена в сыворотке. Повышенный уровень эстрогенов в плазме крови также способствует выведению из организма витамина B₆ [4].

В-третьих, недостаточность Mg и витамина B₆ вносит существенный вклад в патогенез синдрома [5]. По нашим данным, до 63% женщин с ПМС имеют пограничный и умеренный дефицит Mg, подтверждаемый как клиническими проявлениями дефицита Mg, так и исследованием уровня Mg в крови и волосах. Mg оказывает значительное влияние на метаболизм катехоламиновых нейротрансмиттеров, серотонина и простагландинов (ПГ) на молекулярном уровне, восстанавливая баланс этих факторов и профилируя нейробиохимические, болевые, отеки проявления у женщин с ПМС [3].

Важным достижением в понимании процессов взаимосвязи гормональной цикличности и баланса Mg у женщин является определение месячного биоритма Mg, связанного с МЦ. У здоровых женщин уровень Mg в крови находится в диапазоне нормы или субнормы и имеет четкий месячный ритм – уровни Mg увеличиваются в прогестероновую фазу цикла [5]. Однако у женщин с ПМС устанавливается патологический биоритм уровня Mg с недостаточно выраженным подъемом во II фазу цикла или даже с падением уровня Mg во II фазу и во время менструации. Таким образом, недостаточность Mg у женщин с ПМС вносит существенный вклад в патогенез синдрома. Поэтому компенсация дефицита Mg может являться существенным компонентом терапии ПМС.

Заметим, что использование препаратов Mg перорально на основе неорганических форм (оксид, сульфат, хлорид и др.) ограничивается фармакокинетическими (низкая биодоступность, типично – менее 5%) и органолептическими (неприятный, часто горький вкус) особенностями. Более

того, неорганические формы Mg характеризуются рядом побочных эффектов (снижение кислотности желудочного сока, изжога, диарея, тошнота), которые практически полностью исключены при использовании препаратов на основе органических солей Mg.

Отечественными и отдельными зарубежными исследователями проведен ряд клинических испытаний препаратов Mg на основе органических солей цитрата, пидолата и лактата для профилактики дефицита Mg у пациенток с ПМС. В настоящей работе представлены результаты метаанализа этих исследований для оценки влияния препаратов на основе цитрата, пидолата и лактата Mg на лечение ПМС.

Вторым весьма перспективным направлением использования препаратов органического Mg в гинекологии является сопровождение менопаузальной гормональной терапией (МГТ) в перименопаузе. Использование Mg и пиридоксина в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами для МГТ снижает риск побочных эффектов МГТ, таких как тромбообразование, гиперэстрогения, гипергомоцистеинемия, желчнокаменная болезнь. Кроме того, прием Mg и пиридоксина в перименопаузе улучшает функционирование вегетативной нервной системы, что соответствует существенному улучшению качества жизни.

Материалы и методы

Виды исследований. Все опубликованные и продолжающиеся клинические исследования эффективности и безопасности использования препаратов Mg в форме цитрата, лактата или пидолата для терапии ПМС и сопровождения МГТ.

Участники. Пациентки с подтвержденным диагнозом ПМС (диагноз №94.3 «Синдром предменструального напряжения» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10); пациентки с КС (диагноз №95.1 «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» по МКБ-10).

Терапевтическое вмешательство. Прием препаратов Mg в дозах 150–200 мг/сут (в расчете на Mg²⁺) в течение 90–180 дней. В случае если применялась пульс-терапия (препарат дается только во второй половине МЦ), был произведен пересчет суточной дозы в среднем по месяцу. Таким образом, если при пульс-терапии пациентка получала, к примеру, 360 мг/сут Mg в течение 15 дней, то дозировка последнего в среднем по месяцу была равна 180 мг/сут.

Основные критерии оценки эффективности терапии. Частота встречаемости симптоматики ПМС и КС до и после терапии. Состояние здоровья пациенток оценивалось по группам симптомов ПМС с учетом показателей артериального давления.

Состояние пациенток в перименопаузе также оценивалось по балльной шкале модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Значение ММИ, равное 12–34 баллам, соответствует легкой степени выраженности КС; равное 35–58 баллам – умеренной выраженности, более 58 баллов – тяжелой. Нейровегетативные нарушения оценивались следующим образом: 10–20 баллов – легкая степень, 21–30 – умеренная выраженность, более 30 – тяжелая; метаболические и психоэмоциональные нарушения: 1–7 баллов – легкая степень, 8–14 – умеренная выраженность, более 14 – тяжелая степень.

Поиск исследований: базы данных публикаций по биомедицине Medline (более 23 млн публикаций), Embase (более 27 млн публикаций), российский портал Elibrary (15 млн публикаций), базы данных Российской государственной библиотеки (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ).

Сбор и анализ данных: собираемые данные обрабатывались, как описано в работе M. Clarke [6]. Были использованы критерии оценки качества биомедицинских исследований, сформулированные и апробированные в монографиях [7, 8]. Оценка каждого исследования проводилась двумя экспертами, расхождения в оценке разрешались в ходе дискуссии. Когда возможно, были запрошены исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, вошедших в метаанализ. Все исследования, удовлетворяющие критериям включения, были использованы в первоначальном анализе.

Исследование	Соль Mg	Доза, мг/сут	Длительность курса, сут	Суммарная доза, мг	Число случаев
F.Facchinetti и соавт., 1991 [12]	Пидолат	180	120	21 600	28
В.А.Лебедев и соавт., 2008 [13]	Лактат	150	180	27 000	48
Е.А.Межевитинова и соавт., 2007 [14]	Лактат	150	180	27 000	120
О.А.Громова и соавт., 2003 [15]	Пидолат	150	90	13 500	36
В.Н.Прилепская и соавт., 2012 [16]	Лактат	150	180	27 000	768
Итого	–	156±12	150±38	23 220±5291	1000

Показатель	Число исследований	Число пациентов на начало исследования	Число пациентов к концу исследования	ОР	95% ДИ	p
Раздражительность	5	453	775	0,24	0,20–0,29	<10 ⁻³³
Депрессия	5	379	537	0,53	0,44–0,63	<10 ⁻²⁰
Головная боль	5	118	219	0,48	0,37–0,61	<10 ⁻¹⁵
Масталгия и мастодиния	5	364	717	0,23	0,19–0,27	<10 ⁻³⁸
Вздутие живота, метеоризм	5	335	489	0,53	0,44–0,63	<10 ⁻¹²
Отечность	5	114	262	0,36	0,28–0,46	<10 ⁻²⁵
Плаксивость	3	285	432	0,51	0,42–0,61	<10 ⁻³⁵
Потливость	3	46	190	0,20	0,14–0,28	<10 ⁻²⁷

Критериями включения являлись:

- Преимущественное использование препаратов Mg в терапии ПМС/КС. Использовались именно препараты Mg, а не каких-либо других витаминно-минеральных комплексов или виды терапии (за исключением пиридоксина, который входит в состав исследуемых препаратов на основе цитрата, лактата и пидолата Mg).
- Использование препаратов только на основе определенных органических солей Mg (а именно цитрата, пидолата или лактата). Если в исследовании использовался оксид или форма Mg была не указана (как, например, в исследованиях A.Walker, 1998 [9], M. de Souza, 2000 [10] и др.), то такие исследования были исключены из метаанализа.
- Дозировки Mg не менее 100 мг/сут.

Метаанализ был проведен с использованием модели фиксированных эффектов. Сводные статистические данные представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ); статистические данные для непрерывных переменных представлены в виде взвешенной разности средних с 95% ДИ. Расчеты производились с использованием авторского пакета программ Medstudy, предназначенного для интеллектуального анализа биомедицинских данных [11]. Визуализация результатов метаанализа проводилась с использованием специального приложения для электронных таблиц Microsoft Excel.

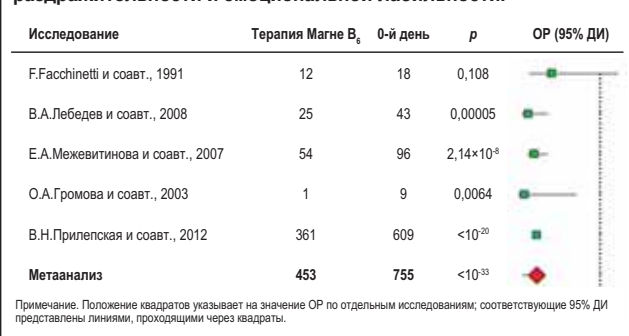
Результаты и обсуждение

Поиск в базах данных привел к идентификации 16 клинических исследований по использованию препаратов Mg для терапии ПМС и 3 клинических исследований по использованию препаратов Mg для сопровождения МГТ в перименопаузе.

Метаанализ исследований по использованию Mg в терапии ПМС

Из 16 идентифицированных исследований критериям включения соответствовало 5 работ по использованию препаратов Mg для терапии ПМС [12–16]. Практически все исследования имели односторонний дизайн (оценка эффективности препарата в динамике лечения без группы сравнения), рандомизированный дизайн был заявлен только в исследовании F.Facchinetti (1991 г.) [12]. Во всех этих исследованиях терапия ПМС заключалась преимущественно в использовании препаратов Mg, поэтому метаанализ проводился по анализу эффектов препарата Mg в динамике лечения. Таким образом, в метаанализ было включено 5 клинических исследований по использованию цитрата, пидолата или лактата Mg в оценке динамики терапии ПМС.

Рис. 1. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения раздражительности и эмоциональной лабильности.



Во включенных в метаанализ исследованиях [12–16] участвовали в общей сложности 1 тыс. пациенток. Подробная информация о каждом исследовании приведена в табл. 1. Средняя суточная доза элементарного Mg составила 260±75 мг/сут; средняя длительность курса – 107±49 сут; средняя суммарная доза Mg, полученного пациентками за все время терапии, – 26 600±13388 мг. Между исследованиями не было отмечено достоверных различий в возрасте пациенток (средний возраст 32 года, 95% ДИ 21–38).

Метаанализ (табл. 2) показал, что терапия ПМС посредством препаратов Mg ассоциирована со снижением в динамике лечения таких проявлений ПМС, как раздражительность и эмоциональная лабильность (5 исследований, $p < 10^{-33}$), депрессия (5 исследований, $p < 10^{-20}$), головная боль (5 исследований, $p < 10^{-15}$), масталгия и мастодиния (5 исследований, $p < 10^{-38}$), вздутие живота, метеоризм (5 исследований, $p < 10^{-12}$), отечность, чувство распирания (5 исследований, $p < 10^{-25}$), плаксивость (3 исследования, $p < 10^{-35}$) и потливость (3 исследования, $p < 10^{-27}$). Удаление того или иного отдельного исследования из метаанализа (в соответствии с процедурой пертурбационного анализа данных биомедицинских исследований [8]) не оказывало выраженного воздействия на достоверность описанных далее результатов.

Метаанализ показал позитивный эффект препаратов Mg и пиридоксина на снижение таких нейropsychических отклонений при ПМС, как раздражительность (рис. 1), депрессия и плаксивость (см. табл. 2). В частности, в метаанализ эффектов препаратов линии Магне В₆ вошло 5 исследований, в которых оценивалось воздействие приема препаратов на раздражительность. Был установлен существенный позитивный эффект по снижению риска раздражительности – при приеме препаратов линии Магне В₆ раздражительность снижается в 4 раза (ОР 0,24, 95% ДИ 0,20–0,29, $p < 10^{-33}$).

Рис. 2. Улучшение общего состояния пациенток с ПМС, принимавших разные дозы витамина В₆ (данные систематического анализа K.Wyatt [17]).

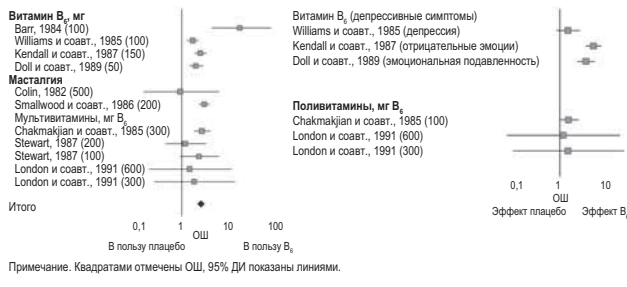


Рис. 3. Экспрессия гена GAD2 активируется эстрогенами, образующийся В₆-зависимый белок глутаматдекарбоксилаза необходим для синтеза ГАМК.

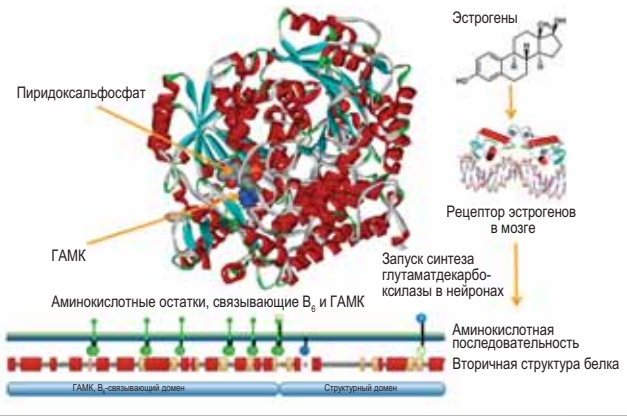


Рис. 4. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения риска депрессивных состояний при ПМС.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	5	10	0,131	
В.А.Лебедев и соавт., 2008	13	23	0,03501	
Е.А.Межевятинова и соавт., 2007	52	66	0,07066	
О.А.Громова и соавт., 2003	2	8	0,04089	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	307	430	<10 ⁻¹⁸	
Метаанализ	379	537	<10⁻²⁰	

Рис. 5. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения плаксивости при ПМС.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
Е.А.Межевятинова и соавт., 2007	38	56	0,01729	
О.А.Громова и соавт., 2003	1	15	0,00007	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	246	361	<10 ⁻¹⁰	
Метаанализ	285	432	<10⁻³⁵	

Из фундаментальных и доказательных исследований известно, что повышенная обеспеченность пиридоксина способствует стабилизации эмоциональной сферы. Систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности пиридоксина в терапии ПМС включил 9 опубликованных рандомизированных исследований (суммарно 940 пациенток с ПМС). При сравнении с плацебо применение пиридоксина в фармакологических дозировках (50–600 мг/сут) способствовало снижению отечности и улучшению состояния пациен-

ток с ПМС (рис. 2). Вероятность, что состояние пациенток улучшится при приеме пиридоксина, была в 2,3 раза выше при сравнении с плацебо (отношение шансов – ОШ 2,32, 95% ДИ 1,95–2,54) [17]. Для симптомов депрессии ОШ по сравнению с плацебо составил 1,69 (95% ДИ 1,39–2,06).

Подтвержденное в доказательных исследованиях положительное воздействие пиридоксина на состояние пациенток с ПМС обусловлено его необходимостью для синтеза ряда нейротрансмиттеров. По результатам проведенного ранее полногеномного анализа [18] было установлено, что среди генов, активируемых рецепторами эстрогенов, по крайней мере четыре кодируют В₆-зависимые белки. В частности, В₆-зависимый белок глутаматдекарбоксилаза (ген GAD2) вовлечен в синтез «тормозящего» нейротрансмиттера γ-аминомасляной кислоты – ГАМК (рис. 3). Поэтому дефицит пиридоксина будет приводить к нарушениям нейротрансмиттерного баланса и повышению риска нейропсихических отклонений при характерной для ПМС гиперэстрогении.

В настоящем метаанализе было установлено, что прием препаратов органического Mg снижает риск возникновения депрессивных состояний при ПМС. Так, при приеме препаратов линии Магне В₆ в течение нескольких циклов было установлено достоверное снижение риска депрессивной симптоматики (ОР 0,53, 95% ДИ 0,44–0,63, $p=10^{-20}$; рис. 4).

Следует отметить, что эффект препаратов линии Магне В₆ обусловлен не только наличием в составе препарата пиридоксина, но и Mg. Из клинических исследований по неврологии известно, что прием препаратов Mg способствует стабилизации эмоциональной сферы на фоне хронического стресса [19]. Полногеномный анализ [18] показал, что среди генов, активируемых рецепторами эстрогенов, 11 кодируют Mg-зависимые белки. Активируемые эстрогенами Mg-зависимые белки выполняют широкий спектр физиологических ролей и, в частности, могут осуществлять влияние эстрогенов на метаболизм нейротрансмиттеров, необходимых для предотвращения депрессивных состояний. Например, Mg-связывающий фермент аденилатциклаза-9 (ген ADCY9) участвует в передаче сигнала аденергических рецепторов. Mg-связывающий фермент инозитол полифосфат фосфатаза 1 (ген INPP1) необходим для регуляции отклика нейронов на разные нейротрансмиттеры.

Уровень Mg положительно влияет на осуществление биологических функций эстрогенов. Так, ион Mg в 10 раз ослабляет взаимодействие рецепторов эстрогена с белками ERBF, устраняя ингибирующие эффекты ERBF на транспорт комплексов эстрогенрецептор внутрь ядра клетки и тем самым способствуя осуществлению физиологических эффектов эстрогенов и снижению резистентности клеток к эстрогенам [5].

Заметим, что фермент инозитол полифосфат фосфатаза 1 является одним из вероятных медиаторов осуществления биологических эффектов другого микроэлемента – лития, прием препаратов которого способствует накоплению Mg в тканях организма и профилактике депрессии [20]. Таким образом, результаты метаанализа подтверждаются известными данными о молекулярных механизмах воздействия Mg и пиридоксина на баланс нейротрансмиттеров.

Метаанализ показал, что прием Магне В₆ способствует снижению плаксивости и эмоциональной лабильности при ПМС почти в 2 раза (ОР 0,51, 95% ДИ 0,42–0,61, $p<10^{-35}$; рис. 5). Отчасти этот эффект связан с обсуждаемыми выше эффектами Mg и пиридоксина на синтез нейротрансмиттеров. Кроме того, возникающая при ПМС сниженная продукция серотонина, «защитного» ПГЕ₁, лей- и мет-энкефалина (опиоидных нейропептидов-нейротрансмиттеров, модулирующих настроение у женщин с ПМС) и, наоборот, гиперпродукция ПГЕ₂, ПГФ_{2α} определяет характер и глубину нейропсихических отклонений, а также степень десинхроноза и снижения порога возбудимости симпатической нервной системы и порога болевой чувствительности у больных. С точки зрения молекулярной фармакологии, Mg воздействует на все эти механизмы, снижая раздражительность и плаксивость, стабилизируя эмоциональную сферу при ПМС.

Нормализация обмена ПГ, происходящая при достаточной обеспеченности организма Mg и пиридоксина, со-

Рис. 6. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения головной боли при ПМС.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	7	16	0,0001	
В.А.Лебедев и соавт., 2008	15	17	0,00046	
Е.А.Межевитинова и соавт., 2007	27	46	0,00768	
О.А.Громова и соавт., 2003	1	5	0,08808	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	68	135	4,47×10 ⁻¹	
Метаанализ	118	219	<10⁻¹⁵	

Рис. 7. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения вздутия живота/метеоризма.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	10	14	0,28	
В.А.Лебедев и соавт., 2008	12	33	0,00002	
Е.А.Межевитинова и соавт., 2007	42	56	0,06598	
О.А.Громова и соавт., 2003	2	25	2,16×10 ⁻⁸	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	269	361	1,82×10 ⁻⁶	
Метаанализ	335	489	<10⁻¹²	

Рис. 8. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения потливости.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	9	16	0,0598	
О.А.Громова и соавт., 2003	1	10	0,0032	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	45	180	<10 ⁻¹²	
Метаанализ	46	190	<10⁻²⁷	

Рис. 9. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения отежности при ПМС.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	10	18	0,00047	
В.А.Лебедев и соавт., 2008	12	25	0,00641	
Е.А.Межевитинова и соавт., 2007	12	24	0,03006	
О.А.Громова и соавт., 2003	3	15	0,03407	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	77	180	<10 ⁻¹⁴	
Метаанализ	114	262	<10⁻²⁵	

Рис. 10. Метаанализ эффективности Магне В₆ для снижения масталгии/мастодинии.

Исследование	Терапия Магне В ₆	0-й день	p	ОР (95% ДИ)
F.Facchinetti и соавт., 1991	9	22	0,0005	
В.А.Лебедев и соавт., 2008	14	40	8,83×10 ⁻⁸	
Е.А.Межевитинова и соавт., 2007	46	86	2,10×10 ⁻⁷	
О.А.Громова и соавт., 2003	2	5	0,232	
В.Н.Прилепская и соавт., 2012	293	564	<10 ⁻²¹	
Метаанализ	364	717	<10⁻³⁸	

действует восстановлению баланса вазоконстрикторных и вазодилаторных процессов. Нарушения вазодилатации, возникающие, в частности, при дисбалансе ПГ, способствуют развитию головной боли. В настоящем метаанализе было установлено, что прием пациентками с ПМС препаратов Магне В₆ достоверно снижает риск головной боли в 2 раза (ОР 0,48, 95% ДИ 0,37–0,61, $p < 10^{-15}$; рис. 6).

Сочетанный прием Mg и пиридоксина оказывает положительное влияние на функционирование вегетативной нервной системы. К нарушениям вегетатики при ПМС относятся такие симптомы, как вздутие живота, метеоризм, повышенная потливость. Проведенный метаанализ показал, что Магне В₆ способствует снижению риска вздутия живота и метеоризма при ПМС на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,44–0,63, $p < 10^{-12}$; рис. 7).

Прием препаратов линии Магне В₆ способствует нормализации и другого клинического проявления дисрегуляции вегетативной нервной системы – потливости. Метаанализ показал, что терапия способствует снижению риска потливости при ПМС в 5 раз (ОР 0,20, 95% ДИ 0,14–0,28, $p < 10^{-27}$; рис. 8).

Проведенный нами метаанализ показал, что прием Магне В₆ способствует снижению отежности кожи и подкожной клетчатки при ПМС (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,46, $p < 10^{-25}$; рис. 9). Отечность усиливается во II фазу МЦ и стимулирует развитие многих других клинических симптомов ПМС (масталгии, головной боли, потливости и др.). Важную роль в патогенезе отежной формы ПМС играют гиперэстрогения и гипопрогестеронемия в лютеиновую фазу МЦ, дисбаланс системы ренин-ангиотензин-альдостерон, а также гиперпролактинемия. Важно отметить, что не только гиперэстрогения способствует усиленному выведению Mg, но и дефицит последнего стимулирует развитие гиперэстрогении (так как на фоне дефицита Mg формируется резистентность клеток к эстрогенам, что и приводит к повышенной секреции эстрогенов) [5].

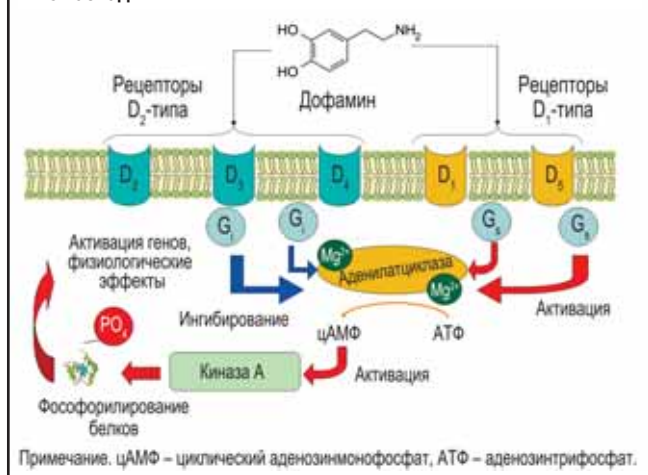
И, наконец, метаанализ исследований по использованию препаратов органического Mg при ПМС показал, что регулярный прием Магне В₆ в режиме «пульс-терапии» способствует снижению риска масталгии и мастодинии в 4,35 раза, т.е. на 77% (ОР 0,23, 95% ДИ 0,19–0,27, $p < 10^{-38}$; рис. 10). Масталгия/мастодиния – один из основных и наиболее неприятных симптомов ПМС, ассоциированный с гиперпролактинемией и нарушениями обмена ПГ.

Воздействие Магне В₆ на снижение симптоматики масталгии связано прежде всего с молекулярными эффектами Mg на передачу сигнала от дофаминовых рецепторов. Как известно, облегчение симптоматики масталгии ассоциировано с торможением избыточного высвобождения пролактина вследствие блокировки дофаминовых рецепторов 2-го типа в клетках гипофиза [21]. Биологические эффекты дофамина осуществляются через взаимодействие с дофаминовыми рецепторами, активирующими сигнальные G-белки и затем Mg-зависимые ферменты аденилатциклазы. Фармакологические исследования показали существование двух типов дофаминовых рецепторов: D₁ (рецепторы D₁, D₅) и D₂ (рецепторы D₂, D₃ и D₄). Рецепторы типа D₁ активируют аденилатциклазы, а рецепторы типа 2 – ингибируют. Так как Mg опосредует внутриклеточную передачу сигнала от всех типов дофаминовых рецепторов (рис. 11), то дефицит Mg будет вызывать нарушения дофаминового баланса, сходные с низкоселективной гиперактивацией рецепторов типа D₂ и недостаточной активацией рецепторов типа D₁ [18]. Соответственно, повышенная обеспеченности Mg будет снижать избыточную активацию рецепторов типа D₂, что приведет к снижению гиперпролактинемии и, следовательно, масталгии и мастодинии.

Настоящее исследование является первым метаанализом по использованию препаратов органического Mg для терапии ПМС. До сих пор в мировой практике такого анализа не было проведено, так как:

- 1) большинство достоверных исследований по данной теме осуществлено именно российскими исследователями;
- 2) вследствие информационного и языкового барьера зарубежные исследователи зачастую или не способны получить, или не заинтересованы в доступе к миллионам статей российских коллег.

Рис. 11. Рецепторы дофамина, Mg и внутриклеточные сигнальные каскады.



Также подчеркнем, что представленный метаанализ не страдает от типичных ошибок, присущих метаанализам такого рода. В частности, неоднородность выборки сведена к минимуму за счет исключения исследований, проведенных как с неорганическими формами Mg (оксид), так и с другими органическими солями (помимо цитрата, лактата и пидолата), и вследствие формирования выборки пациенток одной возрастной группы, для которых диагноз ПМС был подтвержден. Также следует отметить достаточно высокую детализацию клинических наблюдений в работах отечественных исследователей. Прежде всего данное утверждение относится к работе В.Н.Прилепской (2012 г.) [16], в которой представлены результаты анализа более 30 симптомов ПМС в динамике лечения препаратами линии Магне В₆.

Метаанализ исследований по использованию Mg в поддержке МГТ в перименопаузе

В ходе проведения настоящего метаанализа было найдено три клинических исследования, в которых рассматривалась взаимосвязь между приемом Магне В₆ и облегчением симптомов КС при использовании заместительной гормональной терапии. Каждое из исследований показало эффективность применения препарата Магне В₆ в составе той или иной комплексной терапии. Однако, как видно из дальнейшего изложения, терапевтические режимы были весьма разными, в каждом изучены различные конечные точки и значения различных показателей состояния здоровья пациентки. Столь существенные различия в дизайне найденных исследований делают невозможным формальное применение процедуры метаанализа к данному набору исследований. Рассмотрим результаты этих исследований более подробно.

В работе У.В.Зимовина (2007 г.) была применена комплексная терапия климактерия (n=25), включившая препарат Климадинон (1 таблетка в сутки), Магне-В₆ (2 таблетки 3 раза в сутки), Милдронат (внутримышечно 5 мл/сут в течение 10 сут, затем таблетки 500 мг 2 раза в сутки) и физиотерапия с помощью аппарата «Инфита-С» (10 процедур). Терапия проводилась в среднем в течение 2 мес. Комплексная терапия приводила к снижению таких симптомов климактерия, как слабость ($p < 10^{-7}$), потливость ($p < 10^{-6}$), эмоциональная лабильность ($p < 10^{-6}$), усиленное сердцебиение ($p < 10^{-6}$). После лечения ни одна женщина не жаловалась на нарушение сна ($\chi^2=42,79$), не отмечалось случаев приливов у 1/3 пациенток (n=8,32%). Лечение не отразилось на метаболических симптомах, таких как изменение массы тела, сухость слизистой влагалища, мышечно-суставные боли, либидо. Наглядно демонстрирует эффективность предложенной терапии общее количество баллов ММИ, которое достоверно ($p < 10^{-8}$) уменьшилось от $36,8 \pm 2,5$ до $24,2 \pm 2,17$. Исследование вариабельности ритма сердца у женщин, получивших курс терапии, показало достоверное изменение показателей вегетативного тонуса. Установленные по вариабельности ритма сердца измене-

ния соответствуют улучшению адаптационного потенциала и резервных возможностей организма пациенток в результате терапии.

В работе Л.Б.Николаева (2014 г.) представлены результаты когортного исследования с участием 150 женщин 45–55 лет с КС легкой и средней степени. В исследовании вошли пациентки, у которых установлено наличие КС легкой (индекс Купермана равен 12–34 баллам) и средней (индекс Купермана равен 35–58 баллам) степени тяжести. У каждой женщины было подтверждено отсутствие субкомпенсированной или декомпенсированной экстрагенитальной патологии и злокачественных заболеваний любой этиологии, атипических форм патологии органов малого таза. Пациентки в 1-й группе (основная, n=90) получали МГТ (Фемостон) в сочетании с препаратом Магне В₆ форте (1 таблетка 3 раза в сутки) в течение 2 мес. Во 2-й группе (сравнения, n=60) пациентки получали только Фемостон. Проводилась оценка состояния соматического и репродуктивного здоровья за счет сбора анамнеза, подсчета индекса Купермана, балльной оценки дефицита Mg по опроснику и результатов клинико-лабораторного обследования, которое проводили через 6, 9 и 12 мес после начала терапии.

На момент начала исследования повышенный уровень тревожности наблюдался у 90%, приливы – у 90%, атрофические изменения кожи (сухая, истонченная) – у 57% пациенток. Средние уровни Mg в плазме крови составили $0,58 \pm 0,04$ ммоль/л, гомоцистеина – $12,84 \pm 0,21$ мкмоль/л. Сравнение состояния пациенток 1 и 2-й групп через 6 мес терапии показало, что при сочетании МГТ с приемом Магне В₆ форте происходит достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса Купермана (-5,1 балла), снижение баллов магниевого дефицита (-26 баллов), повышение уровней Mg в плазме крови ($+0,17 \pm 0,04$ ммоль/л) по сравнению со 2-й группой, прошедшей только МГТ, без поддержки препаратом Mg. Между 1 и 2-й группами отмечены достоверные отличия в уровнях тревожности – 23 и 75% соответственно и встречаемости нарушений гемостаза – 9,7 и 83% соответственно. Через 9 и 12 мес терапии достигнутые положительные эффекты сохранялись.

Комплексное клинико-лабораторное обследование 60 женщин с КС в возрасте 42–59 лет (Н.В.Спиридонова, 2012) показало эффективность совместного применения МГТ (Фемостон) в сочетании с Магне В₆ форте (1 таблетка 3 раза в сутки). В исследование вошли пациентки с интактной маткой/придатками и концентрацией фолликулостимулирующего гормона в плазме крови более 35 нг/мл. Критериями исключения служили хронические заболевания почек, печени, эндокринной и сердечно-сосудистой системы, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²), наличие злокачественных заболеваний в анамнезе и настоящий момент, гиперчувствительность к компонентам Магне В₆ форте и Фемостона, а также женщины, регулярно получавшие любые Mg-содержащие препараты в течение предшествующих 6 мес, гормональные или растительные препараты с целью лечения КС в предшествующие 3 мес до начала исследования. В 1-й группе пациентки принимали Магне В₆ форте в течение 2 мес, во 2-й – Магне В₆ форте и Фемостон. Состояние пациенток оценивали посредством общего осмотра с определением артериального давления, измерением массы тела, анкетирования с целью определения оценки тяжести КС с выявлением клинических вариантов нейровегетативных, эндокринно-метаболических, психоэмоциональных нарушений с использованием ММИ.

В группе пациенток, использующих МГТ в сочетании с Магне В₆ форте в течение 1 мес, ММИ снизился более значительно (на $11,57 \pm 2,31$ балла, $p=0,004$), чем в группе с Mg ($p=0,019$): у 20 (87%) пациенток снизился, у 2 – не изменился. Наблюдалось максимальное снижение нейровегетативных проявлений у 100% пациенток ($8,26 \pm 1,34$ балла, $p=0,004$), эндокринные нарушения уменьшились у 57% женщин ($-1,74 \pm 0,43$ балла, $p=0,001$), психоэмоциональные проявления уменьшились у 48% пациенток ($-1,57 \pm 0,67$ баллов, $p=0,029$).

В группе пациенток, принимавших Магне В₆ форте, также отмечена положительная динамика: ММИ снизился на $6,77 \pm 0,92$ балла ($p < 0,001$): у 29 (83%) пациенток снизился, у 3 (8%) – не изменился. Наблюдалось максимально выраженное снижение нейровегетативных проявлений

(4,66±0,63 балла, $p=0,004$): уменьшение жалоб у 32 (91%) женщин. Метаболические и эндокринные проявления уменьшились на 0,89±0,29 балла ($p<0,001$): у 22 (63%) снизились, у 9 (39%) – не изменились. Частота психовегетативных расстройств продолжала снижаться (-1,23±0,31 балла, $p<0,001$): у 21 (60%) – снизилась, 9 (39%) – не изменилась.

Таким образом, представляется весьма перспективным использование цитрата, лактата и пидолата Mg в сочетании с пиридоксином для поддержки МГТ при КС. Для проведения более полного метаанализа требуется проведение рандомизированных исследований по данному направлению.

Заклучение

Наиболее значительные результаты были получены в ходе метаанализа эффективности использования Магне В₆ при ПМС, который проявляется нервно-психической и вегетососудистой симптоматикой, сопряженной с нарушениями гормонального, нейротрансмиттерного и электролитного баланса и прежде всего гиперэстрогенией. Родственность симптоматики ПМС и дефицита Mg, стимулирование гиперэстрогенией усиленного выведения Mg и пиридоксина из организма, существенный вклад дефицита Mg и витамина В₆ в патогенез ПМС указывает на важность использования препаратов Mg в терапии и профилактике ПМС. Представленные в настоящей работе результаты метаанализа 5 клинических исследований подтверждают результаты фундаментальных исследований и указывают на важность использования препаратов на основе органических солей Mg цитрата, лактата и пидолата в терапии ПМС. Проведенный метаанализ использования препаратов линии Магне В₆ у женщин для сопровождения МГТ указал на снижение риска нейровегетативных, эндокринно-метаболических, психоэмоциональных нарушений. В частности, имеющиеся данные по сопровождению МГТ препаратами Магне В₆ указывают на улучшение показателей гемостаза и состояния вегетативной нервной системы.

Литература/References

1. Торшин ИЮ, Пронин АВ, Керимкулова НВ и др. Мета-анализ эффективности и безопасности применения препаратов Магне В₆ в акушерской практике. *Акуш. и гинекол.* 2014; 10. / Torsbin IYu., Pronin AV., Kerimkulova NV. i dr. Meta-analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniia preparatov Magne V6 v akusherskoi praktike. *Akush. i ginekol.* 2014; 10. [in Russian]
2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология.* 2005; 7 (4): 214–9. / Prilepskaia V.N., Mezhavitinova EA. Predmenstrual'nyi sindrom. *Ginekologiya.* 2005; 7 (4): 214–9. [in Russian]
3. Громова О.А., Торшин ИЮ. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М.: МЦНМО, 2013. / Gromova OA., Torsbin IYu. Vitaminy i mikroelementy: mezhdu Ssilloy i Kharibдой. M.: MTSNMO, 2013. [in Russian]
4. Манукина И.В., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Manukhina IB., Tumilovich LG., Gevorkian MA. Ginekologicheskaiia endokrinologiya. Klinicheskie lektsii: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd., pererab. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
5. Громова О.А., Торшин ИЮ. Магний и пиридоксин – основы знаний. Издание 2-е, перераб. и доп. М., 2015. / Gromova OA., Torsbin IYu. Magnii i piridoksin – osnovy znanii. Izdanie 2-e, pererab. i dop. M., 2015. [in Russian]
6. Clarke M (ed). *Cochrane Reviewers' Handbook 5.3. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Cochrane Collaboration, 2014.*
7. Torsbin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine.* Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007.
8. Torsbin IYu. *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine.* Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009. In: *Bioinformatics in the Post-Genomic Era, series.*
9. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF et al. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998; 7 (9): 1157–65.
10. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA et al. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B₆ for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9 (2): 131–9.
11. Лиманова О.А., Торшин ИЮ, Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинко-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2014; 13 (2): 5–15. / Limanova OA., Torsbin IYu., Sardarian IS. i dr. Obespechenost' mikronutrientami i zhenskoe zdorov'e: intellektual'nyi analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannykh. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2014; 13 (2): 5–15. [in Russian]
12. Facchinetti F, Borella P, Sances G et al. Oral magnesium success fully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78 (2): 177–81.
13. Лебедев В.А., Пашиков В.М., Буданов П.В. Клиническое значение дефицита магния у женщины с предменструальным синдромом. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2008; 7 (1): 77–82. / Lebedev VA., Pashkov VM., Budanov PV. Klinicheskoe znachenie defitsita magniia u zhenshchin s predmenstrual'nyim sindromom. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2008; 7 (1): 77–82. [in Russian]
14. Межевитинова Е.А., Аюбян А.Н. Магний-дефицитные состояния в гинекологической практике: клиническая оценка и методы коррекции. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2007; 6 (4): 3–10. / Mezhavitinova EA., Akyubyan AN. Magnii-defitsitnye sostoiianiia v ginekologicheskoi praktike: klinicheskaiia otsenka i metody korreksii. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2007; 6 (4): 3–10. [in Russian]
15. Громова О.А., Бухарина Е.В., Гришина Т.Р. и др. Коррекция дефицита магния у женщины с предменструальным синдромом. Опыт применения пульс-терапии препаратом Магне В₆. *Акуш. и гинекол.* 2003; 3: 50–2. / Gromova OA., Bukharina EV., Grishina TR. i dr. Korreksiia defitsita magniia u zhenshchin s predmenstrual'nyim sindromom. Opyt primeneniia pul's-terapii preparatom Magne V6. *Akush. i ginekol.* 2003; 3: 50–2. [in Russian]
16. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В. Роль магния в патогенезе предменструального синдрома. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2012; 3: 81–7. / Prilepskaia V.N., Mezhavitinova EA., Sasunova RA., Ivanova EV. Rol' magniia v patogeneze predmenstrual'nogo sindroma. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2012; 3: 81–7. [in Russian]
17. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Sbaugbn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318 (7195): 1375–81.
18. Громова О.А., Серов В.Н., Керимкулова Н.В. и др. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Пенкология.* 2013; 15 (1): 85–92. / Gromova OA., Serov VN., Kerimkulova NV. i dr. Mirovoi opyt ispol'zovaniia piridoksina: eksperimental'naiia i klinicheskaiia baza primeneniia v akushersko-ginekologicheskoi praktike. *Ginekologiya.* 2013; 15 (1): 85–92. [in Russian]
19. Громова О.А., Федотова Л.Э., Калачева А.Г. и др. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей. *Педиатрия.* 2013; 5: 110–21. / Gromova OA., Fedotova LE., Kalacheva AG. i dr. Defitsit magniia kak problema stressa i dezadaptatsii u detei. *Pediatriia.* 2013; 5: 110–21. [in Russian]
20. Торшин ИЮ, Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2013. / Torsbin IYu., Gromova OA. Ekspertnyi analiz dannykh v molekuliarnoi farmakologii. M.: MTSNMO, 2013. [in Russian]
21. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5 (3): 247–50.
22. Зимовина У.В. Синдром психовегетативной дисрегуляции у женщины в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. / Zimovina UV. Sindrom psikhovegetativnoi dizregulatsii i zhenshchiny v periode rannei postmenopauzy i vozmozhnosti negormonal'noi i gormonal'noi ego korreksii. Dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2007. [in Russian]
23. Николаева Л.Б. Менопаузальный синдром и роль магния. Методические рекомендации для врачей, Кемерово, 2014. / Nikolaeva LB. Menopauzal'nyi sindrom i rol' magniia. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei, Kemerovo, 2014. [in Russian]
24. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Крылова О.В. Сравнительная эффективность различных схем терапии климактерических расстройств. *Репродукция.* 2012; 6 (3): 49–54. / Spiridonova NV., Basina EI., Krylova OV. Sravnitel'naiia effektivnost' razlichnykh skhem terapii klimaktericheskikh rassstroistv. *Reproduksiia.* 2012; 6 (3): 49–54. [in Russian]

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ГБОУ ВПО МФТИ

Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Сардарян Иван Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ. E-mail: klinika.spb@gmail.com

Калачева Алла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Николаева Любовь Борисовна – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО КеМГМА, зав. женской консультацией МБУЗ Кемеровский кардиологический центр. E-mail: nikolb@kemcardio.ru

Керимкулова Надежда Вячеславовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии и перинатологии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО ИвГМА