

Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи

Е.А.Межевитинова[✉], В.Н.Прилепская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье рассматриваются современные теории патогенеза дисменореи. Особое место уделено простагландин-антипростагландиновой теории. В качестве терапии дисменореи подробно рассматривается группа ингибиторов простагландинсинтетазы. В статье представлены результаты собственного исследования клинической эффективности кетопрофена лизиновой соли у 50 пациентов с диагнозом «первичная дисменорея».

Ключевые слова: дисменорея, простагландины, окситоцин, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, ОКЛ.

[✉]mejevitinova@mail.ru

Для цитирования: Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи. Гинекология. 2017; 19 (4): 4–10. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.4-9

Prostaglandins and anti-prostaglandins in pathogenesis and treatment of primary dysmenorrhea

Е.А.Mezhevitinova[✉], V.N.Prilepskaya

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4.

The article deals with modern theories of the pathogenesis of dysmenorrhea. A special place is given to prostaglandin, an anti-prostaglandin theory. As a therapy for dysmenorrhea, the group of prostaglandin-synthetase inhibitors is considered in detail. The article presents the results of our own study of the clinical efficacy of ketoprofen lysine salt in 50 patients diagnosed with primary dysmenorrhea.

Key words: dysmenorrhea, prostaglandins, oxytocin, pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, OKL.

[✉]mejevitinova@mail.ru

For citation: Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N. Prostaglandins and antiprostaglandins in the pathogenesis of the onset and treatment of primary dysmenorrhea. Gynecology. 2017; 19 (4): 4–10. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.4-9

Болезненные менструации принято называть дисменореей. Боль – это особый вид чувствительности, формирующийся под действием патогенного раздражителя, характеризующийся субъективно неприятными ощущениями, а также существенными изменениями в организме вплоть до серьезных сбоев его жизнедеятельности. Дисменорея относится к сравнительно частым нарушениям менструальной функции, при этом зачастую статистически учитываются только те ее случаи, которые снижают нормальный уровень активности женщины или требуют медицинского вмешательства.

Дисменорея – это серьезная медико-социальная проблема. Причина тому – высокая частота встречаемости в популяции (92% менструирующих женщин отмечают как минимум один эпизод дисменореи) и экономические потери (1/3 женщин, страдающих дисменореей ежемесячно, нетрудоспособны в течение 1–5 дней) [1].

Дисменорею принято подразделять на первичную и вторичную. При первичной дисменорее у женщин, как правило, отсутствуют патологические изменения половых органов. По определению большинства авторов, первичная дисменорея представляет собой циклический патологический процесс, выражающийся в том, что в дни менструации появляются выраженные боли внизу живота, которые могут сопровождаться резкой общей слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, отсутствием аппетита, повышением температуры тела до 37–38°C с ознобом, сухостью во рту или слюнотечением, вздутием живота, ощущением «ватных» ног, обмороками и другими эмоциональными и вегетативными расстройствами. Иногда ведущим симптомом может быть одна из перечисленных жалоб, которая больную беспокоит больше, чем боль. Сильная боль истощает нервную систему, способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность. Первичная дисменорея обычно появляется у женщин в подростковом возрасте через 1–3 года после менархе, с началом овуляции. В первые годы заболевания боли во время мен-

струации бывают обычно терпимыми, кратковременными и не влияют на работоспособность. С течением времени может наблюдаться усиление болей, увеличение их продолжительности, появление новых симптомов, сопровождающих боль. Боли, как правило, начинаются за 12 ч до или в 1-й день менструального цикла и продолжаются на протяжении первых 2–42 ч или в течение всей менструации. Боли часто схваткообразные, но могут носить ноющий, дергающий, распирающий характер и способны иррадиировать в прямую кишку, область придатков, мочевого пузыря [2].

Роль простагландинов

Этиология дисменореи неясна [3]. Однако большинство исследователей в настоящее время связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем простагландина (ПГ)F_{2α} и ПГЕ₂ в менструальном эндометрии [4]. ПГ фактически обнаруживаются во всех тканях животных и человека [5]. Они принадлежат к классу ненасыщенных жирных кислот. Два из них – ПГF_{2α} и ПГЕ₂ – являются наиболее вероятными причинными факторами, вызывающими дисменорею. ПГ не относятся к гормонам. Гормонами называются вещества, выделяемые железами внутренней секреции, которые, распространяясь с кровотоком, оказывают биологически активное действие на различные системы организма. ПГ же продуцируются разными тканями и оказывают свое действие там, где они синтезируются. Обязательным предшественником ПГ является арахидоновая кислота. Эта жирная кислота обычно присутствует среди тканевых фосфолипидов. Высвобождение арахидоновой кислоты осуществляется с помощью энзимов, называемых фосфолипазами. Свободная арахидоновая кислота может преобразоваться в различные соединения. Ферменты, катализирующие эту реакцию, называются циклооксигеназами (ЦОГ). С помощью ЦОГ арахидоновая кислота преобразуется в следующие три соединения: простагландин (ПГ₂), тромбоксан (A₂) и ПГD₂, ПГЕ₂ и ПГF_{2α}. ПГЕ₂ и ПГF_{2α} являются мощными стимуляторами сократи-

тельной деятельности миометрия, и повышение концентрации $F_{2\alpha}$ и увеличение значения соотношения $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ вызывают дисменорею.

Образование и высвобождение ПГ из эндометрия провоцируется очень многими раздражителями: стимуляцией нервов и уменьшением доставки кислорода к органу, воздействием гормонов, простым механическим растяжением органа и т.д. [5]. В некоторых случаях в ответ на эти раздражения орган высвобождает ПГ в количествах, которые в десятки раз превосходят их концентрацию в данном органе в состоянии покоя. Избыток ПГ связывают как с увеличением их синтеза, так и с уменьшением катаболизма. Их уровень в менструальной крови у женщин с дисменореей достоверно выше, чем у здоровых, и снижается при соответствующем лечении. Препараты, обычно используемые для терапии дисменореи, действуют путем блокирования активности ЦОГ, а следовательно, торможения продукции PGI_2 , тромбосана и ПГ. Описано циклическое колебание концентрации $PGF_{2\alpha}$ в крови у женщин с пиком во время менструации (подобные циклические колебания для PGE_2 не описаны). Увеличение уровня ПГ в секреторном эндометрии наступает задолго до менструации [2]. Не вызывает сомнений, что во время лютеиновой фазы эндометрий секретирует ПГ. Отмечено увеличение содержания $PGF_{2\alpha}$ маточного происхождения, совпадающее по времени с регрессом желтого тела [6, 7]. Роль ПГ в данном процессе остается неясной. О наличии гормональной регуляции синтеза ПГ свидетельствует положительная корреляция между высоким уровнем $PGF_{2\alpha}$ в среднем и позднем периоде секреторной фазы и уровнем эстрадиола. Доказано стимулирующее влияние эстрогенов на синтез ПГ и прогестерона [8, 9].

Снижение уровня прогестерона в конце менструального цикла вызывает высвобождение фосфолипазы A_2 из клеток эндометрия. Этот фермент, действуя на липиды клеточной мембраны, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и при участии простагландинсинтетазы – к образованию $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 и PGE_2 . ПГ участвуют в сокращении спиральных артерий, что вызывает менструальную реакцию [2, 6]. Отторжение ткани ведет к увеличению их содержания, чем и объясняется высокая концентрация ПГ в менструальной крови. Высокий уровень ПГ ведет к усилению сократительной активности матки, спазму сосудов и локальной ишемии, что, в свою очередь, вызывает болезненные ощущения, так как именно нарушение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли. При этом отмечается повышение внутриматочного давления, амплитуды и частоты маточных сокращений в 2–2,5 раза по сравнению с женщинами, у которых менструации безболезненные [7, 10, 11]. Усилению боли способствуют накопление в тканях солей калия и высвобождение свободного активного кальция. Кроме того, под влиянием увеличенной концентрации ПГ может возникнуть и ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи и т.д. Введение препаратов антипростагландинового действия приводит к выраженному уменьшению интенсивности болей почти у 80% женщин с дисменореей [2, 6].

В литературе также широко обсуждается этиологическая роль вазопрессина. Проведенные исследования показали, что у женщин с дисменореей концентрация данного гормона в плазме крови во время менструации повышена. Введение вазопрессина усиливает сократительную активность матки, снижает маточный кровоток и вызывает дисменорею. Инфузия вазопрессина приводит к повышению концентрации $PGF_{2\alpha}$ в плазме крови. Действие гормона не блокируется препаратами антипростагландинового ряда. Возможно, именно это объясняет в ряде случаев неэффективность лечения дисменореи. Однако доказано, что комбинированные оральные контрацептивы приводят к снижению содержания данного вещества, что доказывает правомочность одновременного лечения пероральными контрацептивами и антипростагландиновыми препаратами.

Таковыми же модуляторами выброса ПГ являются брадикинин и окситоцин, изменяющие подачу субстрата окисле-

ния (свободных жирных кислот), по-видимому, через кальциевый ток. Отмечена положительная обратная связь между содержанием ПГ и действием окситоцина [2, 6].

Существенная роль психических факторов также постоянно подчеркивается в публикациях, посвященных этиологии первичной дисменореи. Важную роль в реакции женщины на усиленные спастические сокращения матки во время менструации играет восприимчивость к боли [2]. Боль – это своеобразное психофизиологическое состояние человека, возникающее в результате воздействия сверхсильных или разрушительных действий, вызывающих органическое или функциональное нарушение в организме. Боль – это интегративная функция, которая мобилизует самые разнообразные функции организма для его защиты от воздействия вредящего фактора [12] и включает такие компоненты, как сознание, ощущение, память, мотивации, вегетативные, соматические и поведенческие реакции, эмоции [12, 13]. Реакции, возникающие у животных и человека на действие раздражителя, который может вызвать повреждение организма или несет в себе опасность такового, называются ноцицептивными (от лат. nocere – вредить).

Вопрос о том, имеются ли специфические рецепторы боли или боль возникает в результате раздражения различных рецепторов при достижении определенной интенсивности раздражений, является до сих пор предметом дискуссии. Согласно наиболее распространенному мнению один из компонентов боли – болевое ощущение – возникает при возбуждении неинкапсулированных нервных окончаний [2].

Патогенетические аспекты дисменореи

Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ПГ а также некоторыми ионами (калия, кальция), в норме находящимися внутри клеток [11, 14]. При действии повреждающих факторов, нарушающих проницаемость мембран, эти вещества попадают в межклеточные пространства и раздражают расположенные здесь нервные окончания. В настоящее время полагают, что по своим физиологическим свойствам эти свободные нервные окончания являются хеморецепторами. Установлено, что рецепторы, воспринимающие ноцицептивные раздражения, обладают высоким порогом возбудимости. Уровень возбудимости регулируется специальными волокнами симпатического отдела вегетативной нервной системы. Возбуждение, вызванное ноцицептивным раздражением, проводится как по тонким миелиновым, так и безмиелиновым волокнам.

Понятия «болевы рецепторы» и «проводники боли» следует считать условными, так как само болевое ощущение формируется в центральной нервной системе. Процесс передачи и обработки возбуждений, формирующих боль, обеспечивается структурами, расположенными на разных уровнях центральной нервной системы. Важнейшей структурой, осуществляющей обработку информации, поступающей в головной мозг, является ретикулярная формация, где реакция на болевое раздражение проявляется раньше, чем в коре больших полушарий. Эта электроэнцефалографическая реакция выражается в появлении медленного регулярного ритма частотой 4–6 колебаний в 1 с, который получил название ритма напряжения, так как сопровождается состоянием стресса.

На основании многих экспериментальных данных было сформулировано положение, согласно которому реакция активации коры больших полушарий головного мозга, возникающая при ноцицептивном раздражении, формируется при участии адренергического субстрата ретикулярной формации. Установлено, что наркотические вещества и анальгетики оказывают свое действие прежде всего на эту область мозга. Возможность получения анальгетического эффекта без выключения сознания свидетельствует о том, что состояние бодрствования и осознанное ощущение боли обеспечиваются разными механизмами мозга [2].

Издавна считалось, что ведущая роль в формировании ощущений принадлежит таламусу. Это подтверждается и современными данными, полученными в эксперименте и клинике. В формировании болевой интеграции участвует и

Дозы НПВП для лечения дисменореи [5]	
Препарат	Рекомендуемая доза
Ибупрофен	300 мг 3 или 4 раза в день 400 мг 3 или 4 раза в день 600 мг 3 или 4 раза в день
Индометацин	25 мг 3 или 4 раза в день
Мефенамовая кислота	250 мг 3 или 4 раза в день 500 мг 3 или 4 раза в день
Напроксен	250 мг 2 раза в день 275 мг 2 раза в день 550 мг 2 раза в день
Кетонал	1 капсула (50 мг) утром во время еды, 1 – днем, 2 капсулы вечером (или 1–2 свечи в сутки) По 1 капсуле утром и днем и 1 свеча (100 мг) вечером Таблетки: 1 таблетка форте (100 мг) 3 раза в день Или 1 таблетка ретард (150 мг) 2 раза в день с интервалом в 12 ч Суточная доза препарата не должна превышать 300 мг
Диклофенак	25–50 мг 2–3 раза в сутки Максимальная суточная доза 150 мг
Кетопрофена лизиновая соль	160 мг 2–3 раза в сутки в течение 3–4 дней

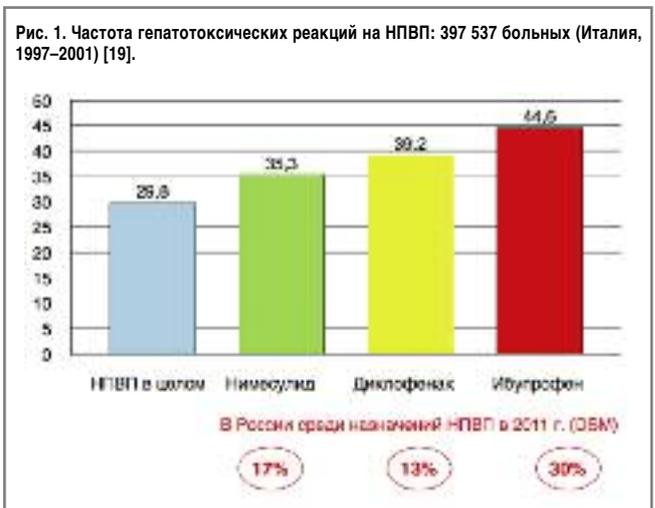
лимбическая система мозга, имеющая непосредственное отношение к памяти, мотивациям и эмоциям. Лекарственные вещества из группы транквилизаторов, которые оказывают преимущественное воздействие на лимбические структуры мозга, мало влияют на порог возбуждения, однако четко видоизменяют болевую интеграцию в целом, преимущественно влияя на эмоциональные проявления [15].

Интенсивность болевого ощущения зависит от ряда факторов: типа вегетативной нервной деятельности больной, психологического настроя, эмоционального фона, обстановки, в которой пациентка находится. Известно, что сильные мотивации, усилия воли самого больного, переключающие внимание на какую-либо интеллектуальную деятельность, и другие могут уменьшить или даже полностью подавить ощущение боли. При нарушениях психики (некоторые формы шизофрении, обширные поражения лобных долей мозга, алкогольное опьянение) возможны нарушения болевой чувствительности и даже безболевого течения тяжелых патологических состояний [2].

Вторичная дисменорея

Заболевание обусловлено органическими изменениями в органах малого таза. Оно, как правило, возникает через несколько лет после начала менструаций, а боли могут появляться или усиливаться за 1–2 дня до начала менструации. Вторичная дисменорея в отличие от первичной возникает чаще всего у женщин после 30 лет [6]. Одной из наиболее частых причин развития вторичной дисменореи являются воспалительный процесс в органах малого таза и эндометриоз. Дисменорея может быть вызвана также использованием внутриматочной спирали. Дисменорея при заболеваниях внутренних половых органов возникает как следствие нарушения кровотока, спазма гладкой мускулатуры, растяжение стенок полых органов, связана с чрезмерным раздражением нервных элементов при сокращениях матки, воспалительными изменениями в органах и тканях, эндометриозом, аномалиями развития и т.д.

При хронических воспалительных процессах имеет значение натяжение спаек, образующихся между брюшным покровом матки и соседними органами. При влагалищном обследовании органов малого таза могут выявляться такие признаки патологии, как болезненность, увеличение придатков матки, ограниченная ее подвижность. При эндометриозе может быть сходная клиническая картина, однако при этой патологии боли могут отмечаться на протяжении всего цикла и усиливаться за 2–3 дня до менструации, чаще всего имеют не схваткообразный, а ноющий характер с иррадиацией в область прямой кишки, придатков, поясничную область и т.д. (в зависимости от расположения эндометриоидных гетеротопий и наиболее выражены в дни, когда менструальные выделения особенно интенсивны). При гинекологическом обследовании полости малого таза могут отмечаться шероховатость и



утолщение крестцово-маточных связок, болезненность при смещении матки, болезненность, увеличение, неподвижность придатков, изменение размеров матки и яичников перед и во время менструации и уменьшение их после ее окончания. Матка приобретает шарообразную с неоднородной консистенцией форму, чаще всего отклонена кзади и ограничена в подвижности.

При поражении внутренних органов диагностически важно выявление соответствующей неврологической симптоматики, в частности, определения болевых точек, нарушений чувствительности, симптомов натяжения нервных стволов. Однако последнее не исключает наличия сочетанных процессов (заболевания нервной системы и вторичное вовлечение в процесс рецепторов и путей болевой чувствительности при соматических заболеваниях).

Дисменорея может встречаться у женщин, которые используют внутриматочную контрацепцию. Доказано, что при использовании внутриматочного средства (ВМС) концентрация ПГ в эндометрии в адаптационный период увеличивается и вызывает усиление сократительной активности матки, что у женщин с повышенным порогом возбудимости приводит к дисменорее. Последняя также может развиваться у женщин с пороками развития матки, затрудняющими отток менструальной крови, и рождающимися миомагтозными узлами, когда узел достигает внутреннего зева и сокращениями матки выталкивается через цервикальный канал.

Методы диагностики вторичной дисменореи включают посев материала, взятого из шейки матки и влагалища, ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, гистеросальпингографию, гистероскопию, лапароскопию и т.д. Одним

из важных диагностических моментов в распознавании характера патологического процесса является эффективность медикаментозных средств, воздействующих на различные уровни болевой интеграции [2].

Принципы терапии дисменореи

Основными средствами лечения первичной дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и пероральные контрацептивы (1А уровень доказательности по данным Всемирной организации здравоохранения, 2015; CDC, 2016) [16].

Ингибиторы простагландинсинтазы считаются препаратами выбора для молодых женщин, не желающих пользоваться пероральными противозачаточными средствами для лечения первичной дисменореи, и в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны. Наиболее широко распространены ингибиторы простагландинсинтазы – НПВП: ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, мефенамовая кислота, напроксен, кетопрофен и др. [3, 17, 18]. Обычно НПВП назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли.

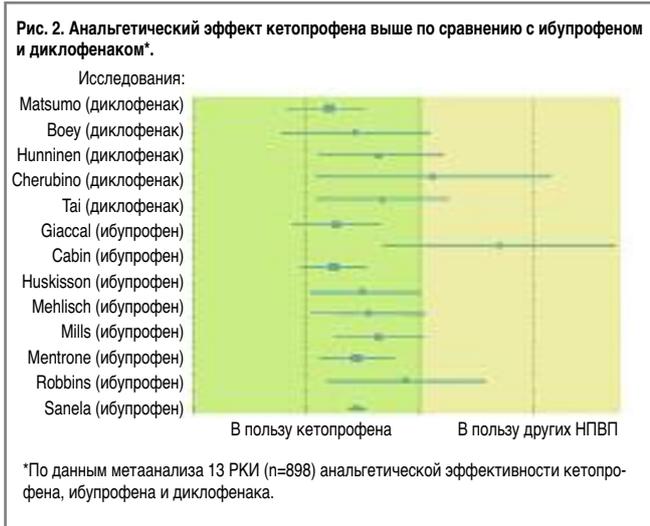
Ингибиторы простагландинсинтазы понижают содержание ПГ в менструальной крови и купируют симптомы дисменореи. Эти препараты сами обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную жидкость в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Антипростагландиновые препараты быстро всасываются и действуют в течение 2–6 ч. Большинство из них необходимо принимать 1–4 раза в день в первые несколько дней менструации (см. таблицу).

Ацетилсалициловая кислота, будучи мягким ингибитором ЦОГ, помогает лишь некоторым больным. Ацетоминофен (парацетамол) и пиридоксин также недостаточно эффективны в большинстве случаев.

Серьезные осложнения и выраженные побочные эффекты обычно наблюдаются редко, и большинство женщин хорошо их переносят. Назначению НПВП всегда сопутствует врачебная настороженность в отношении известных побочных эффектов, таких как гастротоксичность, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, влияние на центральную нервную систему, гематологические нарушения, синдром Рея и др. [18]. Конкретные препараты дают различные по характеру и степени выраженности побочные эффекты (рис. 1) [19]. Данные эндоскопии при монотерапии НПВП здоровых добровольцев в течение 7 дней продемонстрировали, что наиболее частые случаи повреждения слизистой желудка наблюдались при приеме ацетилсалициловой кислоты (22%), напроксена (16%), ибупрофена (7–9%). Интересные данные были получены в результате американского исследования (проводившегося в 1998–2003 гг. на базе четырех клиник США), в котором изучалась взаимосвязь НПВП с риском развития фатальных гепатотоксических осложнений. В ходе исследования зафиксировано 662 эпизода острой печеночной недостаточности, из них 275 спровоцированы приемом НПВП, причем 131 случай был связан с применением парацетамола в терапевтических дозах. НПВП оказались более эффективными при лечении дисменореи, чем парацетамол (отношение шансов 1,89, 95% доверительный интервал от 1,05 до 3,43, три рандомизированных контролируемых исследования – РКИ, I₂=0%, низкий уровень доказательств) [19, 20].

Применение антипростагландиновых препаратов противопоказано при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гастрите и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, так как может вызвать обострение процесса.

Учитывая то, что в случае проведения контролируемого исследования с использованием плацебо некоторые больные чувствовали себя лучше после применения плацебо, по-видимому, имеет смысл назначать многокомпонентное лечение, включающее витамины, амфетамины и транквилизаторы. Эффективность плацебо составляет 21–41%, что указывает на значение корковой регуляции при данном патологическом состоянии [17].



Что касается вторичной дисменореи, то большинство исследователей считают ее следствием органических нарушений в половой системе женщины – аномалий развития, воспалительных заболеваний органов малого таза, эндометриоза, субмукозной миомы матки и др. Соответственно, и выбор терапевтических средств определяется характером основного патологического процесса. В случае выявления органической патологии органов малого таза лечение вторичной дисменореи должно быть направлено на устранение выявленных поражений.

В настоящее время на российском рынке имеется в продаже препарат лизиновой соли кетопрофена ОКИ, выпускаемый в виде саше с гранулами для приготовления раствора или суппозитория. Препарат весьма эффективен для лечения болевого синдрома различной степени выраженности. В 2013 г. опубликованы данные метаанализа 13 РКИ по сравнительной эффективности кетопрофена, ибупрофена и диклофенака. Под наблюдением находились 898 пациенток. Только в двух исследованиях анальгетический эффект ибупрофена/диклофенака превышал таковой кетопрофена. А в 11 исследованиях кетопрофен статистически достоверно оказался эффективнее по анальгетическому действию (с достоверностью различий $p=0,001$) [21].

Проведенные исследования по оценке анальгетической эффективности кетопрофена лизиновой соли (ОКИ) и ибупрофена продемонстрировали статистически достоверную 76% эффективность ОКИ по сравнению с 58% эффективностью ибупрофена. Анальгезирующий эффект ОКИ более сильный и проявляется быстрее, чем у ибупрофена, более выраженный по сравнению с парацетамолом и более значимый по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и кеторолаком (рис. 2) [22].

Собственные данные

В ФГБУ «НМИНЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» под наблюдением находились 50 пациенток с диагнозом «первичная дисменорея» в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст – 23 года). Эффективность лечения оценивалась по субъективным ощущениям пациенток с регистрацией показателей по визуальной аналоговой шкале и 4-балльной системе оценки состояния врачом (состояние разбитости, нарушение сна, плохое настроение, резкая смена настроений, слабость, потливость, боли внизу живота, обильные выделения, скудные выделения) [23] в индивидуальной карте пациентки.

Все женщины отмечали болезненные менструации с менархе. Всем пациенткам проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, в том числе и УЗИ органов малого таза. По данным обследования и УЗИ органов малого таза органической патологии не было выявлено ни у одной пациентки. Всем им с целью оценки эффективности и переносимости кетопрофена лизиновой соли был назначен препарат ОКИ (суппозитории) по 160 мг 2–3 раза в день ректально в течение 3–4 дней. В ходе исследования оценивался уровень ПГ в крови, заполнялся дневник приемлемо-

сти и эффективности препарата. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение уровня ПГ в крови ($p<0,05$) на фоне терапии. Опрос пациенток показал, что 59% респонденток оценили препарат как «очень эффективный», 36% – как «частично эффективный», и только 5% опрошенных сочли его неэффективным. В 95% пациентки оценили переносимость ОКИ как «отличную» и «хорошую». Таким образом, назначение кетопрофена лизиновой соли (ОКИ) приводит к уменьшению или исчезновению симптомов дисменореи за счет снижения уровня ПГ, сократительной активности матки и величины менструальной кровопотери. Причем 45% пациенток отметили снижение интенсивности болевого синдрома уже через 15 мин после приема ОКИ. Ни у одной из находящихся под наблюдением женщин нежелательные явления выявлены не были.

ОКИ является одним из высокоэффективных препаратов для лечения дисменореи, который обладает выраженным антипростагландиновым, противовоспалительным и обезболивающим эффектом.

Заключение

Таким образом, менструальные боли, причиной которых не являются органические поражения, рассматриваются как первичная дисменорея, а связанные с поражениями или заболеваниями органической природы – как вторичная дисменорея. Ввиду того, что нестероидные противовоспалительные анальгетики иногда уменьшают выраженность некоторых симптомов, связанных с органической патологией, возможны затруднения при постановке диагноза. Если врач полагает, что боли вызваны только менструацией, следует собрать тщательный анамнез с целью выявления заболеваний желудочно-кишечного тракта, урологических и других заболеваний. В первую очередь лечение должно быть направлено на выявление эндометриоза, миомы матки, аденомиоза и сальпингита. Если назначенное лечение приводит к полному исчезновению симптомов, другие исследования в дальнейшем не требуются. Если же оно не дает положительных результатов, следует произвести лапароскопию. У многих женщин наблюдается минимальная симптоматика, и они не нуждаются в проведении таких исследований. Однако при подозрении на патологию органического характера или резко выраженной симптоматике (больная вынуждена соблюдать постельный режим и не ходить на работу несколько дней ежемесячно) единственным способом поставить правильный диагноз является проведение лапароскопии. Если лапароскопическое исследование обнаруживает начальные явления эндометриоза, то гетеротопии могут быть подвергнуты коагуляции прямо во время этой операции. Диагноз субмукозной миомы матки может быть поставлен при проведении гистероскопии или диагностического выскабливания. Диагноз хронического или острого сальпингоофорита может быть поставлен клинически и при необходимости подтвержден с помощью лапароскопии, если жалобы больной и результаты объективного обследования наводят врача на мысль о возможности этого заболевания. В то же время не следует забывать, что смертность и осложнения после лапароскопии (хотя и очень редко) все же наблюдаются. Кроме того клиническое обследование довольно дорого, поэтому проводить лапароскопию следует только после того, как будут тщательно сопоставлены все доводы за и против. Особые диагностические трудности возникают, когда больные, использующие ВМС, жалуются на менструальные боли. В этих случаях помимо исследования органов малого таза следует сделать клинический анализ крови, исследовать влагалищный секрет на наличие инфекции. Если подтверждается наиболее вероятный диагноз, сальпингоофорит, назначаются антибиотики, и на фоне продолжающейся антибиотикотерапии через 24–48 ч ВМС удаляют. Когда дисменорея вызвана ВМС и не связана с воспалительным процессом, анальгетики, ингибиторы ЦОГ должны снять болевые ощущения. Если болевые ощущения остаются – следует удалить ВМС. В большинстве случаев наблюдается первичная дисменорея, при которой не требуется проведения многих исследований, лишь необходимы анализ жалоб

больной и сбор анамнеза, а также гинекологическое обследование. Лечение может быть назначено во время первого визита к врачу и оценено по характеру жалоб больной после 1–2-го курса терапии.

Наиболее подходящими препаратами для начального, пробного лечения первичной дисменореи являются нестероидные противовоспалительные анальгетики и оральные контрацептивы. Терапия должна быть индивидуально подобрана для каждой больной. Например, пациентке, жалующейся на менструальные боли, меноррагию и желающей предохраняться от наступления беременности, целесообразно назначить гормональные противозачаточные средства [24]. Подросткам с регулярным менструальным циклом, не живущим половой жизнью, лучше на первом этапе назначить один из НПВП. Иногда гормональные контрацептивы в течение первых 2 мес не снимают симптомов первичной дисменореи. В этих случаях можно рекомендовать продолжить прием противозачаточных средств, но на время менструации назначить один из нестероидных противовоспалительных анальгетиков. Трудно говорить о преимуществах использования препаратов этих групп, так как реакция женщины на проводимое лечение всегда является индивидуальной.

Безусловно, в определении правильной тактики ведения больных с дисменореей основное значение имеет правильная диагностика ее причин. ОКИ является одним из высокоэффективных препаратов для лечения дисменореи, который обладает выраженным антипростагландиновым, противовоспалительным и обезболивающим эффектом.

Литература/References

1. Симпозиум «Болевой синдром в практике акушера-гинеколога: современный взгляд на проблему». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 46–52. / *Simposium "Bolevoi sindrom v praktike akushera-ginekologa: sovremennyi vzgliad na problem". Effektivnaia farmakoterapiia. Akusberstvo i ginekologiya. 2012; 3: 46–52. [in Russian]*
2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея. РМЖ. 1999; 3: 6. / *Prilepskaia V.N., Mezhevitiнова E.A. Dismenoreia. RMZh. 1999; 3: 6. [in Russian]*
3. Maria I Tomas-Rodriguez, Antonio Palazon-Bru et al. Factors Associated with Increased Pain in Primary Dysmenorrhea: Analysis Using a Multivariate Ordered Logistic Regression Model. North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; p. 1–4.
4. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea (Review). *Cochrane Library*, 2015. Issue 7.
5. Межевитинова Е.А. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении дисменореи. Гинекология. 2004; 6 (5). / *Mezhevitiнова E.A. Rol' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii dsmenorei. Gynecology. 2004; 6 (5). [in Russian]*
6. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Дисменорея. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (1). / *Tikhomirov A.L., Oleinik Ch.G. Dismenoreia. Consilium Medicum. 2003; 5 (1). [in Russian]*
7. Вихляева Е.Н. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. / *Vikhlyayeva E.N. Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. [in Russian]*
8. Богданова Е.А. Практическая гинекология молодых. М.: Медицинская книга, 2011; с. 238. / *Bogdanova E.A. Prakticheskaya ginekologiya molodykh. M.: Meditsinskaya kniga, 2011; s. 238. [in Russian]*
9. Тучкина И.А., Добровольская Л.А., Тучкина М.Ю. Клинико-диагностические аспекты первичной дисменореи в подростковом возрасте. *Medicine (Almaty)*. 2016; 6 (168): 51–6. / *Tuchkina I.A., Dobrovol'skaia L.A., Tuchkina M.Yu. Kliniko-diagnosticheskie aspekty pervichnoi dsmenorei v podrostkovom vozraste. Medicine (Almaty). 2016; 6 (168): 51–6. [in Russian]*
10. Кутушева Г.Ф. Дисменорея у подростков. Журн. акушерства и женских болезней. 2000; 3: 50–4. / *Kutusheva G.F. Dismenoreia u podrostkov. Zbuzn. akusberstva i zbenskikh boleznei. 2000; 3: 50–4. [in Russian]*
11. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum*. 2014; 6: 83–7. / *Mezhevitiнова E.A., Abakarova P.R., Mgerian A.N. Dismenoreia s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Consilium Medicum. 2014; 6: 83–7 [in Russian]*
12. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л. Изучение и лечение боли (обзор литературы и постановка задач). *Международ. мед. журн.* 2002; 3: 267–71. / *Bronshtein A.S., Rivkin V.L. Izuchenie i lechenie boli (obzor literatury i postanovka zadach). Mezhdunar. med. zhurn. 2002; 3: 267–71. [in Russian]*
13. Хвусюк А.Н., Федоренко Н.А. Нейрофизиологические механизмы боли. Медицина неотложных состояний. 2007; 6 (13): 7–11. / *Khvisiuk A.N., Fedorenko N.A. Neurofiziologicheskie mekhanizmy boli. Meditsina neolozhnykh sostoianii. 2007; 6 (13): 7–11. [in Russian]*
14. Кулагина Н.В. Спазмолитическая терапия в лечении первичной дисменореи. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 26–9. / *Kulagina N.V. Antispasmodics in management of primary dysmenorrhea. Gynecology. 2011; 13 (3): 26–9. [in Russian]*
15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник. В 2 т. Т. 2. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002; 387–423. / *Litvitskii P.F. Patofiziologiya: Uchebnik. V 2 t. T. 2. M.: GEOTAR-MED, 2002; 387–423. [in Russian]*
16. Манухин И.Б., Крапошина Т.П. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении первичной и вторичной дисменореи. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9: 6. / *Manukhin I.B., Kraposhina T.P. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v lechenii pervichnoi i vtorichnoi dsmenorei. Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii. 2010; 9: 6. [in Russian]*
17. Ван Роен Дж.Х., Пэйс Дж.А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. Пер. с англ. Под ред. проф. М.Л.Кукускина. М.: БИНОМ, 2012. / *Van Roen Dzh.Kh., Peis Dzh.A., Preoder M.I. Diagnostika i lechenie boli. Per. s angl. Pod red. prof. M.L.Kukushkina. M.: BINOM, 2012. [in Russian]*
18. Рогальд М.Каннер. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2006. / *Rogal'd M.Kanner. Sekrety lecheniia boli. Per. s angl. M.: BINOM, 2006. [in Russian]*
19. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
20. Larson A, Polson J, Fontana R et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42 (6): 1364–72.
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exper Rheumatol* 2013; 31 (5): 731–8.
22. Messeri A et al. Analgesic efficacy and tolerability of Ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery: A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial. *Pediatr Anesth* 2003; 13: 574–8.
23. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. / *Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoianii. SPb.: ELBI-SPb, 2015. [in Russian]*
24. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея (в помощь практическому врачу). *Гинекология*. 2001; 6 (3): 215–18. / *Prilepskaia V.N., Mezhevitiнова E.A. Dismenoreia (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Gynecology. 2001; 6 (3): 215–18. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: mejevitiнова@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова»