

Г. В. Долгов,
доктор медицинских наук

В. Г. Абашин,
доктор медицинских наук

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Клинико-патогенетическое обоснование лечения пациенток с предменструальным синдромом БАД Эстровэл

Проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности применения БАД Эстровэл по 1 таблетке 2 раза в день после еды на протяжении 2 месяцев у 40 женщин репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом (ПМС). Установлено, что монотерапия Эстровэлом у пациенток с ПМС средней степени тяжести является эффективным лечебным средством при нейропсихической, отечной и цефалгической формах синдрома и патогенетически оправдана. В качестве контроля эффективности терапии целесообразно использовать менструальный календарь, шкалы оценки тяжести ПМС, изменение форм его проявления, характер адаптационных реакций и качество жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой патологический симптомокомплекс, циклически возникающий у женщин во второй фазе менструального цикла и проявляющийся нервно-психическими, обменно-эндокринными и вегетативно-сосудистыми нарушениями [1–8].

Первое сообщение о ПМС было опубликовано R. T. Frank в 1931 г. В настоящее время частота ПМС колеблется в широком диапазоне — от 2% до 95% женщин [2, 3, 5, 9–12]. С 1992 г. ПМС представлен в качестве нозологической формы в перечне заболеваний 10-го пересмотра МКБ (ВОЗ).

До настоящего времени лечение ПМС представляет значительные трудности из-за широкого спектра симптомов и сочетания различных патогенетических форм их проявлений. Акушеры-гинекологи чаще применяют гормональную терапию, вплоть до назначения агонистов гонадолиберина, вызывающих у женщин менопаузу; психотропные препараты, включая антидепрессанты, симптоматическую терапию (диуретики, вазоактивные средства, витамины), натуропатические средства, иглорефлексотерапию и многие другие средства и способы [1–7, 13, 14].

Вместе с тем неудовлетворенность результатами лечения ПМС диктует настоятельную необходимость

поиска новых патогенетически оправданных эффективных способов лечения ПМС. Особое значение при этом придается коррекции нервно-психической составляющей ПМС, наиболее медицински и социально значимой для женщин. Во многом этим требованиям отвечает многокомпонентная БАД Эстровэл, поскольку значительная часть ее компонентов успешно применяется в виде монотерапии и/или в комплексном лечении ПМС у женщин [2].

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности и патогенетическое обоснование применения Эстровэла для лечения женщин с предменструальным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлен анализ ведения 40 женщин репродуктивного возраста, страдающих ПМС. У всех пациенток неоднократно проводилось лечение ПМС, но возникал рецидив патологии. Распределение по группам (основной и сравнения) выполнялось рандомизированно — методом случайной выборки, для проведения корректного плацебоконтролируемого исследования.

1-ю группу (основную) составили женщины с клиническими проявлениями предменструального синдрома, которым назначали Эстровэл по 1 таблетке 2 раза в день после еды на протяжении 2 мес; 2-ю группу (сравнения) — 20 женщин с ПМС, которые на протяжении 2 мес принимали плацебо в таком же режиме.

Проводилось комплексное амбулаторное обследование пациенток до лечения, в процессе и через 2 мес после его окончания. При первом визите всем женщинам предоставляли для заполнения на протяжении 2 мес менструальный календарь симптомов [13]. При последующих посещениях необходимые сведения вносили в специально разработанные карты, которые впоследствии составили основную базу данных.

Критерии включения в исследование:

- диагностированный ПМС;
- возраст старше 25 лет;
- отсутствие приема других препаратов.

Таблица 1. Состав Эстровэла

Ингредиенты	Количество	Процент от суточной потребности
Цимицифуга рацимоза, стандартизированная по 2,5% содержанию тритерпеновых гликозидов	30 мг	—
Экстракт сои, стандартизированный по 40% содержанию изофлавонов (активные агликоновые формы)	62,5 мг	50*
Экстракт корня дикого ямса, стандартизированный по 10% содержанию диосгенина	50 мг	—
Индол-3-карбинол	25 мг	50*
Экстракт листьев крапивы	30 мг	—
Органический бор (в составе фруктобората кальция)	1 мг	50*
Витамин Е (натурального происхождения)	15 мг	150
Витамин В ₆	2 мг	100
Фолиевая кислота	0,2 мг	100
5-Гидрокситриптофан	50 мг	—
D,L-фенилаланин	50 мг	—

* Процент от суточной потребности, рекомендованной ГУ НИИ питания РАМН.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость;
- фенилкетонурия;
- нарушения функции легких, печени и почек в стадии декомпенсации;
- психоневрологические заболевания;
- аденома гипофиза;
- феохромоцитома надпочечников.

Исследуемый препарат — биологически активная добавка Эстровэл, разработанная фармацевтической компанией «Экомир» (Россия), сертификат государственной регистрации № 77.99.23.3 У.7097.7.06 от 17.07.2006. Состав препарата представлен в табл. 1.

Плацебо — таблетки, неотличимые по внешнему виду от стандартного препарата, содержащего все компоненты Эстровэла.

Препарат в таблетированной форме по 500 мг принимали после еды 2 раза в день (утром и днем). В течение всего исследования дозы препарата были одинаковыми.

Клинические методы. Сбор анамнеза, клиническое общее и специальное обследование, а также оценку ПМС проводили по шкале Г. П. Королевой (1989), с исследованием качества жизни пациенток по модифицированному аналогу опросника SF-36 за весь период наблюдения [15].

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови для определения адаптационных реакций женского организма по методике Л. Х. Гаркави и соавт. (1990) [16].

Инструментальные методы. Кроме УЗИ щитовидной железы, молочных желез и органов малого таза, всем пациенткам выполнялась маммография, по показаниям — УЗИ надпочечников и ЯМР турецкого седла.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы проводился тщательный анализ двух менструальных календарей пациенток, что позволило выявить зависимость симптомов ПМС от второй фазы циклов и оценить тяжесть их проявлений.

Клинические характеристики пациенток основной и контрольной групп, характер экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии и формы ПМС были сопоставимы. Возраст пациенток 1-й группы составил $30,1 \pm 3,5$, 2-й группы — $29,3 \pm 5,4$ года ($p > 0,05$), т. е. не превышал 35 лет.

Все женщины на момент обследования имели постоянное место работы, семью, благополучное социальное положение и условия жизни в Санкт-Петербурге. Подавляющее большинство из них были учителями, врачами и сотрудниками государственных учреждений различного профиля.

Оценка жалоб пациенток и степени тяжести ПМС по шкале Г. П. Королевой (1989) представлена на рис. 1.

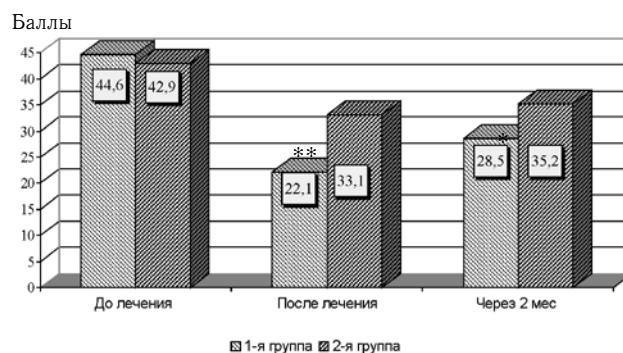


Рис. 1. Показатели шкалы Г. П. Королевой у пациенток исследуемых групп.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к исходному уровню до лечения

Таблица 2. Динамика изменений выраженности показателей форм ПМС пациенток исследуемых групп

Форма ПМС	До лечения		После лечения		Через 2 мес после лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Нейропсихическая	82,6 ± 6,2	80,6 ± 5,3	23,3,6 ± 4,1	63,7 ± 8,3*	44,8,6 ± 5,1	72,1 ± 4,5**
Отечная	58,1 ± 4,3	53,6 ± 4,6	25,8,6 ± 2,2	44,4 ± 3,1**	34,8,6 ± 3,1	51,2 ± 3,1*
Цефалгическая	78,4 ± 7,7	77,2 ± 8,2	28,3,6 ± 3,2	45,7 ± 3,9*	36,4,6 ± 4,8	59,4 ± 4,2*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении показателей пациенток исследуемых групп.

Исследование показало, что пациентки обеих групп по сумме баллов до лечения достоверно не различались и страдали ПМС средней степени тяжести. Заметное улучшение самочувствия и достоверное уменьшение суммы баллов ПМС женщины основной группы отметили после приема Эстровэла на протяжении первого месяца и, особенно, через 2 мес, что подтверждено статистически достоверным снижением суммы баллов (после прекращения лечения отмечено ее постепенное повышение).

Сравнительный анализ показателей шкал пациенток обеих групп в динамике показал, что результаты лечения Эстровэлом ($22,1 \pm 2,5$ балла), по сравнению с плацебо ($33,1 \pm 2,1$ балла), достоверно свидетельствуют о выраженном лечебном эффекте препарата ($p < 0,05$).

На сегодня наиболее клинически удобная классификация форм ПМС предложена В. П. Сметник и Л. Г. Тумилович (2003). Она представлена четырьмя формами:

- нейропсихическая — раздражительность, тревога, агрессивность;
- отечная — отеки, масталгия, метеоризм;
- цефалгическая — головные боли по типу мигрени;
- кризовая — приступы, протекающие по типу симпатоадреналовых.

Согласно результатам исследования, в наших наблюдениях у пациенток были выявлены сочетания различных форм синдрома, исключая кризовую.

Динамика симптомов ПМС — уменьшение выраженности или исчезновение — у пациенток до и после лечения представлена в табл. 2.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о терапевтическом эффекте Эстровэла при указанных формах ПМС по сравнению с группой пациенток, получавших плацебо. Они в полной мере согласуются с данными В. Н. Серова, В. Н. Прилепской и Т. В. Овсянниковой (2004) о том, что нейропсихические нарушения в структуре этого синдрома являются обязательными, а в ряде случаев играют доминирующую роль.

На наш взгляд, объяснение лечебного эффекта, более выраженного при нейропсихической форме, а также при цефалгической и отечной формах, непосредственно связано с тщательным подбором ингредиентов

Эстровэла в количественном составе, рекомендованном ГУ НИИ питания РАМН.

Значительная часть составляющих Эстровэла вызывает антидепрессивный эффект [12, 17–20]. В первую очередь это относится к экстракту цимицифуги, обладающему свойствами агонистов опиатных рецепторов [18]. Мягкое антидепрессивное действие оказывают также фолиевая кислота, витамин В₆, 5-гидроокситриптофан, D,L-фенилаланин [17].

Кроме того, измененные параметры гормонального гомеостаза корректируют изофлавоны сои — общепризнанный фитоэстроген, содержащий, кроме формонетина, и биочанин А, изофлавоны (диадзеин и геништейн), оказывающие эстрогеноподобное действие [21]. У женщин детородного возраста изофлавоны сои защищают ткани-мишени эстрогенов от избыточной пролиферации, поскольку они относятся к классу так называемых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor modulators, SERM) [22].

Цимицифуга содержит изофлавоноиды, а также β-каротин, аскорбиновую кислоту, кальций, цинк, тиамин, хром, селен и салициловую кислоту в физиологических концентрациях, необходимых женскому организму [20].

Индол-3-карбинол также корректирует метаболизм эстрогенов в случае эстрогенового дисбаланса и также оказывает антипролиферативное действие. В молекулярном механизме этого процесса задействована система цитохромов P450 (cytochrome P450, CYP450) — это монооксигеназная система печени, которая представлена несколькими сотнями белковых семейств, выполняющих гидроксирование различных субстратов для повышения водорастворимости и облегчения их выведения из организма [17].

Не следует забывать, что бор, входящий в состав Эстровэла, усиливает действие фитоэстрогенов, а витамин Е является мощным антиоксидантом [17].

Роль и значение пролактина в патогенезе ПМС окончательно не выявлены. Повышение его уровня многие авторы [4, 9, 11, 14] чаще отмечают при кризовой, а также при нейропсихической и цефалгической формах ПМС.

Значительное уменьшение нагрубания молочных желез под влиянием Эстровэла, по-видимому, связа-

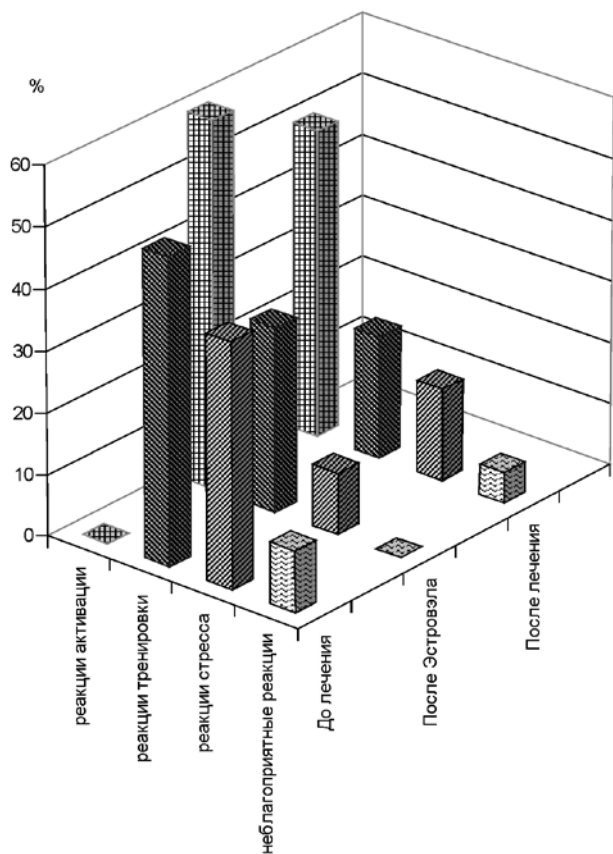


Рис. 2. Адаптационные реакции пациенток 1-й группы в динамике

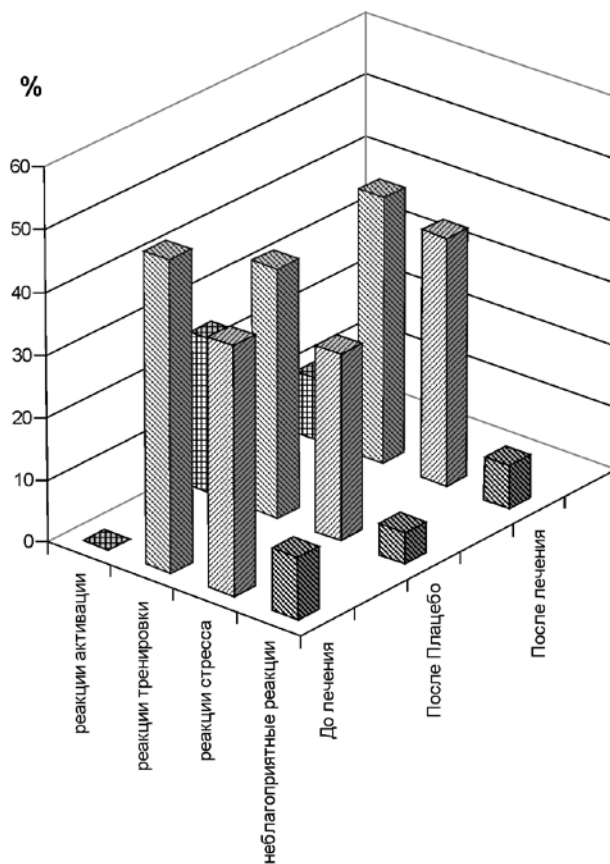


Рис. 3. Адаптационные реакции пациенток 2-й группы в динамике

но, не только с мягким мочегонным действием экстракта листьев крапивы, но и с коррекцией уровня антидиуретического гормона в результате нормализации параметров гормонального гомеостаза [5, 12, 17].

Значительный интерес вызывают впервые полученные данные об исходном уровне адаптационных реакций женского организма при ПМС.

На рис. 2 представлены изменения характера адаптационных реакций женщин 1-й группы по отношению к исходным значениям.

Анализ этих данных свидетельствует о значительном снижении исходных адаптационных резервов женского организма. Это отчетливо видно на рис. 2 по преобладанию реакций стресса (острого и хронического), переходных реакций тренировки, наличию неблагоприятных реакций и отсутствию гармоничных адаптационных реакций активации. Лечение Эстровэлом существенно и достоверно изменяет профиль адаптационных реакций в сторону благоприятных, причем через 2 мес после лечения доля гармоничных реакций уменьшается в целом незначительно. Однако пациенткам, у которых вновь возникают неблагоприятные реакции и реакции стресса, лечение Эстровэлом следует продолжить также под контролем адаптационных реакций; возможно, им необходимо дальнейшее обследование, включая иммунологическое.

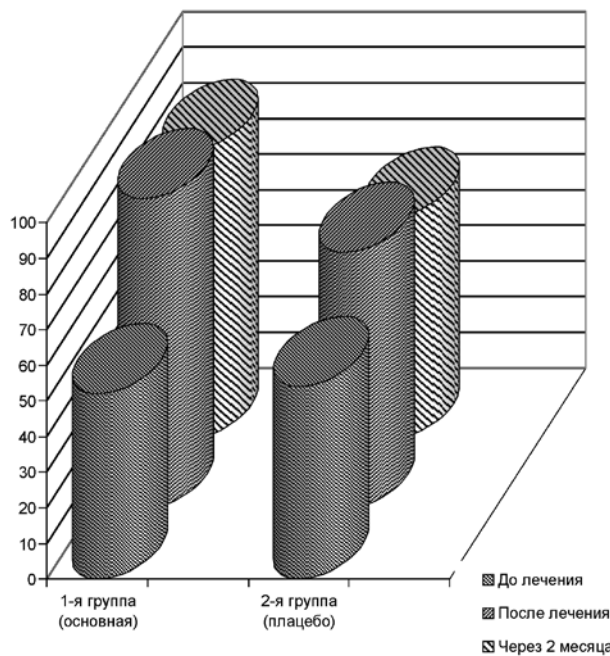


Рис. 4. Качество жизни пациенток исследуемых групп

На рис. 3 отражены особенности изменения адаптационных реакций женщин 2-й группы (плацебо) по отношению к исходным значениям.

Исходный профиль адаптационных реакций у пациенток 2-й группы существенно не отличается от такового женщин 1-й группы. После курса плацебо достоверно изменяются только реакции активации, но не столь значительно, как у пациенток 1-й группы. Остальные реакции на протяжении всего периода наблюдения практически не меняются, что подчеркивает выраженный лечебный эффект Эстровэла.

Убедительным подтверждением вышесказанного (это относится и к шкалам) являются результаты изучения изменения качества жизни у пациенток обеих групп (рис. 4).

При исходном практически одинаковом качестве жизни пациенток видно явное и достоверное его повышение в 1-й группе. Вместе с тем его достоверное повышение во 2-й группе после приема плацебо, по нашему мнению, указывает на то, что этот показатель в большей мере отражает психологическую составляющую.

Следует подчеркнуть, что таблетированная форма Эстровэла удобна в применении. Терапия Эстровэлом

не вызывала побочных эффектов и хорошо переносилась. Аллергических реакций у обследуемых женщин не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Изучение лечебного эффекта препаратов у женщин с предменструальным синдромом может быть проведено только после диагностики степени тяжести и клинических форм синдрома.

2. В качестве контроля эффективности терапии предменструального синдрома целесообразно использовать менструальный календарь, шкалы оценки тяжести ПМС, изменение форм его проявления, характер адаптационных реакций и качества жизни.

3. Монотерапия Эстровэлом пациенток с ПМС средней степени тяжести является эффективным лечебным средством при нейропсихической, отечной и цефалгической формах синдрома и патогенетически оправдана.

4. Применение Эстровэла показано этим пациенткам в виде 3–4 курсов на протяжении года под контролем акушера-гинеколога.

Литература

1. Королева Г. П. Рефлексотерапия женщин с раздраженной толстой кишкой на фоне предменструального синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. П. Королева. — Волгоград, 1989. — 23 с.
2. Линде В. А. Предменструальный синдром: патогенез, симптоматика, традиционное и нетрадиционное лечение / В. А. Линде, Н. А. Татарова. — СПб.: Гиппократ+, 2005. — 216 с.
3. Марторано Дж. Предменструальный синдром / Дж. Марторано, М. Морган, У. Фрайер: пер. с англ. — СПб.: ИК «Комплект», 1998. — 218 с.
4. Межветинова Е. М. Предменструальный синдром // <http://www.bookler.ru/searchdoorkaktion/2003>.
5. Новотны П. П. Предменструальный синдром / П. П. Новотны. — М.: Крон-Пресс, 1995. — 123 с.
6. Frank R. T. The Hormonal causes of premenstrual tension / R. T. Frank // Arch. Neurol. Psychiatry. — 1931. — Vol. 26. — P. 1053–1057.
7. Moos R. H. Menstrual Distress Questionnaire / R. H. Moos. — Standford, Calif., 1969.
8. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. — М.: Медпрессинформ, 2004. — 528 с.
9. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин. — М.: МИА, 2001. — 247 с.
10. Серова Т. А. Здоровье женщины: менструальный цикл и гормоны в классической и нетрадиционной медицине / Т. А. Серова. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 131 с.
11. Сметник В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА, 2003. — 592 с.
12. Хадсон Т. Натуропатическое лечение женских болезней / Т. Хадсон: пер. с англ. — СПб., 2004. — 281 с.
13. Тарасова М. А. Предменструальный синдром: методическое пособие / М. А. Тарасова, Т. М. Лекарева, В. В. Потин, Н. Н. Петрова; под ред. Э. К. Айламазяна. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 48 с. — (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»).
14. Татарчук Т. Ф. Предменструальный синдром / Т. Ф. Татарчук, И. Б. Венцовская, Т. В. Шевчук. — Киев: Заповит, 2003. — С. 111–146.
15. Новик А. А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, П. Кайдн. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 140 с.
16. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — 3-е изд. доп. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. — 223 с.
17. Киселев В. И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. — М.: Димиттрейд График Групп, 2005. — 348 с.
18. Rhyu M. R. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human mu opiate receptor / M. R. Rhyu, J. Lu, D.E. Webster [et al.] // J. Agric. Food Chem. — 2006. — Vol. 54, № 26. — P. 9852–9857.
19. Roemheld-Hamm B. Herbs, menopause and dialysis / B. Roemheld-Hamm, N. V. Dahl // Semin. Dial. — 2002. — Vol. 15. — P. 53–59.
20. Sammartino A. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. / A. Sammartino, G. A. Tommaselli, V. Gargano [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2006. — Vol. 22, № 11. — P. 646–650.
21. Messina M. J. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health / M. J. Messina // Nutr. Clin. Care. — 2002. — Vol. 5. — P. 272–282.
22. Ohmichi M. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues / M. Ohmichi, K. Tasaka, H. Kurachi, Y. Murata // Endocr J. — 2005. — Vol. 52, № 2. — P. 161–167.