

© Коллектив авторов, 2015

И.В. КУЗНЕЦОВА, Ю.Б. УСПЕНСКАЯ, В.В. ДИЛЬ, А.М. ГРИНЕВА

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ДОФАМИНОМИМЕТИКОВ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕННЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

НИЦ ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

*В структуре гинекологических заболеваний у подростков и молодых женщин значительную долю занимают функциональные нарушения менструального цикла. Негормональная коррекция является одним из ведущих методов терапии этих нарушений.*

**Цель исследования.** Целью настоящего открытого рандомизированного сравнительного исследования стала оценка эффективности применения лекарственного препарата, содержащего витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла.

**Материал и методы.** В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла, рандомизированные в две группы и получавшие циклодинон (основная группа) или мультивитаминный комплекс (контрольная группа) в течение 6-ти месяцев.

**Результаты.** Было установлено, что при использовании циклодинона наблюдается сокращение межменструальных интервалов и улучшение контроля ациклических кровяных выделений у пациенток с олигоменореей, достоверно уменьшается выраженность масталгии, улучшается вегетативная функция и нормализуется секреция пролактина.

**Заключение.** Назначение циклодинона может рассматриваться как вариант терапии у больных с функциональными расстройствами менструального цикла, предположительно связанными с нарушениями секреции пролактина.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, олигоменорея, аменорея, гипоталамическая дисфункция, ановуляция, масталгия, витекс священный, циклодинон.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В., Гринева А.М. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 65-72.

I.V. KUZNETSOVA, Yu.B. USPENSKAYA, V.V. DIL, A.M. GRINEVA

## USE OF HERBAL DOPAMINE MIMETICS IN ADOLESCENTS AND YOUNG WOMEN WITH MENSTRUAL IRREGULARITIES

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Bolshaya Pirogovskaya str. 2 bld. 4, Russia

*Functional impairments of the menstrual cycle constitute a significant proportion in the pattern of gynecological diseases in adolescents and young women. Non-hormonal correction is one of the leading therapies of these impairments.*

**Objective.** To evaluate the efficiency of using a *Vitex agnus-castus*-containing drug in adolescents and young women with menstrual irregularities.

**Subjects and methods.** The open-label randomized comparative trial enrolled 80 adolescents and young women with functional impairments of the menstrual cycle who were randomized into two groups receiving cyclodynon (a study group) or a multivitamin complex (a control group) for 6 months.

**Results.** The use of cyclodynon was found to shorten intermenstrual intervals and to improve acyclic bleeding control in patients with oligomenorrhea, to significantly reduce the degree of mastalgia, to improve autonomic function, and to normalize prolactin secretion.

**Conclusion.** The administration of cyclodynon may be regarded as a therapy option in patients with functional menstrual cycle impairments presumptively associated with disorders of prolactin secretion.

**Key words:** hyperprolactinemia, oligomenorrhea, amenorrhea, hypothalamic dysfunction, anovulation, mastalgia, *Vitex agnus-castus*, cyclodynon.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Dil V.V., Grineva A.M. Use of herbal dopamine mimetics in adolescents and young women with menstrual irregularities. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; (11): 65-72. (in Russian)

Снижение потенциала здоровья, наблюдаемое в современной популяции подростков и молодежи, отражается на функциональном состоянии репродуктивной системы. Качественно неполноценное питание [1, 2], значительные психологические и умственные нагрузки создают фон для развития гипоталамо-гипофизарной дисфункции, нарушения метаболизма стероидных гормонов, процесса овуляции и функции желтого тела [1, 3]. Расстройства менструального цикла являются частой проблемой подросткового и раннего репродуктивного возраста. Распространенность дисменореи в этой возрастной категории достигает 60–90%, нарушения длительности менструального цикла персистируют от 3 до 5 лет у 10–15% подростков, высока также частота меноррагии (10–20%), ациклических кровотечений и олигоменореи [4–6]. Среди причин этих расстройств у подростков и молодых женщин рассматривают гиперандрогенизм, стрессовое воздействие, потерю массы тела, расстройства пищевого поведения, преждевременную недостаточность яичников и другие, функциональные и органические заболевания и состояния. Несмотря на высокую распространенность нарушений менструального цикла, всего 6–15% подростков обращаются к врачу, а среди молодых женщин обращаемость увеличивается только за счет присоединения проблемы бесплодия. Между тем, нарушения менструального цикла несут в себе риск последующих репродуктивных расстройств, и поэтому их необходимо лечить.

Терапия нарушений менструального цикла у молодых пациенток предоставляет непростую задачу. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства, в связи с чем применение гормональной терапии ограничивается, и, в отсутствие сформировавшихся хронических нарушений или эндокринопатий, рекомендуется регулирующая негормональная терапия.

В гинекологической практике много лет используются негормональные лекарственные препараты, созданные на основе *Vitex agnus castus* (Витекс священный, или прутняк) и оказывающие дофаминергическое действие благодаря стимуляции в лактоτροφных клетках гипофиза  $D_2$ -дофаминовых рецепторов. Современные препараты, содержащие *Vitex agnus castus*, мастодион и циклодинон, применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее [7–9]. Препарат циклодинон устраняет избыточную секрецию пролактина, нормализует уровень половых гормонов, корректирует овуляторные расстройства, устраняет или смягчает выраженность масталгии и других болевых симптомов. Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности растительного лекарственного препарата циклодинон в лечении подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин, соответствующие следующим критериям: возраст от 16 до 26 лет; нарушения менструального цикла — аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 месяцев при предшествующем регулярном ритме менструаций), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), полименорея (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения/кровомазанье; нормогонадотропный статус; уровень пролактина более 250 мМЕ/л; продолжительность текущего эпизода нарушений менструального цикла не более 6-ти месяцев; информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались женщины при наличии следующих критериев: стойкие (хронические) нарушения менструального цикла длительностью более 6 месяцев; гипогонадотропная и гипергонадотропная аменорея; уровень пролактина ниже 250 мМЕ/л; эндокринопатии (синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии и др.); хронические соматические, нервные и психические заболевания; нарушения менструального цикла в результате структурной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия и полип эндометрия); заболевания молочной железы, требующие хирургического лечения; применение гормональной терапии в течение 3 месяцев до начала исследования; отказ от участия в исследовании.

На этапе скрининга проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование больных, включавшее изучение анамнестических данных, характеристик менструального цикла, общий физикальный осмотр, осмотр молочных желез, гинекологическое исследование, проводилось общеклиническое лабораторное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез, исследование уровней половых и стероидных гормонов. По показаниям лабораторно-инструментальное обследование расширялось в зависимости от выявленных отклонений.

После первичного скрининга проводилась рандомизация методом случайных чисел в две группы. Пациентки основной группы получали циклодинон таблетки ежедневно один раз в сутки. Пациентки группы сравнения получали мультивитаминный комплекс (МВК) ежедневно один раз в сутки. Лечение проводилось в течение 6 месяцев. Сексуально активные женщины во время проведения исследования применяли барьерную контрацепцию.

На промежуточном этапе (через 3 месяца терапии) и при ее окончании оценивались следующие клинические параметры: продолжительность менструального цикла, частота и продолжительность аномальных кровяных выделений, интенсивность боли в молочных железах. Клинические характеристики менструального цикла оценивали на основании анализа менструальных календарей, которые участницы вели самостоятельно.

но на протяжении всего периода исследования. Выраженность масталгии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 до 10 баллов. Характер расстройства овуляции устанавливали при динамическом проведении УЗИ органов малого таза, а также на основании оценки уровня прогестерона. Также определяли содержание пролактина в плазме крови 3 раза с интервалом в неделю на этапе скрининга и в завершение терапии. Вегетативный статус анализировали при помощи «Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений» (Вейн А.М., 1998) состоящего из двух частей, которые заполняет пациент (1 часть) и врач (2 часть). Результаты опроса и осмотра интерпретировались как «норма», «вегетативная лабильность» или «синдром вегетативной дисфункции» в зависимости от количества набранных баллов. Оценка качества сна проводилась на основании «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна». Снижение числа баллов согласно этому опроснику интерпретируется как признак расстройств сна.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel, Biostat, Statistica 6.0 for Windows. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись среднее значение ( $M$ ), стандартная ошибка ( $m$ ) и отклонение ( $\sigma$ ), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах (%). Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин в основной и контрольной группах с применением U-критерия Манна–Уитни, критерия Вилкоксона (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Сравнение качественных параметров осуществлялся методом  $\chi^2$ . Достоверными различия между группами больных принимались при уровне значимости 0,05.

## Результаты исследования

С учетом вероятного отсева в процессе проведения исследования скрининг прошли 88 пациенток. В процессе проведения исследования из него были исключены 8 пациенток: 1 в группе лечения, 7 – в группе контроля. Причиной исключения 1 пациентки в группе лечения было несоблюдение протокола исследования (отсутствие мер по контрацепции) и наступление беременности. В группе контроля 1 пациентка была исключена из исследования из-за несоблюдения ежедневного режима приема МВК, 1 – в связи с аллергической реакцией, 5 отказались от продолжения приема МВК из-за отсутствия ожидаемого лечебного эффекта. При выбывании пациенток из исследования проводился дополнительный набор участниц. Таким образом, в окончательный анализ были включены полностью завершившие

исследование 80 подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Возраст участниц исследования колебался от 16 до 26 лет (средний возраст  $22,7 \pm 4,3$  года), из них 14 (17,5%) были в возрасте 16–19 лет и 66 (82,5%) в возрасте 20–26 лет.

Обследование не выявило серьезных отклонений здоровья у подростков и молодых женщин, включенных в исследование. Транзиторные подъемы артериального давления наблюдались у 6 (7,5%) пациенток. У 7 (8,75%) пациенток было зафиксировано диффузное увеличение щитовидной железы при отсутствии признаков нарушения функции.

Нарушения менструального цикла носили гипоменструальный характер у 56 (70%) пациенток, из которых у 49 (61,25%) наблюдалась олигоменорея, и у 7 (8,75%) – аменорея. Жалобы на частые менструации (полименорея) предъявляли 4 (5%) пациентки, у 20 (25%) ритм менструаций был сохранен, но при этом наблюдались межменструальные (2 (10%)) или предменструальные (18 (90%)) кровяные выделения. Также межменструальное кровомазанье было отмечено у 13 (26,53%) и предменструальное кровомазанье у 9 (18,37%) пациенток с олигоменореей.

При первичном скрининге УЗИ и динамическое определение уровня прогестерона позволили выявить признаки овуляции у 6 (7,5%) пациенток, среди которых у 1 наблюдалась олигоменорея и у 5 – регулярный менструальный цикл с предменструальным кровомазаньем. У 8 (10%) женщин были обнаружены ретенционные кисты яичника. Персистенция фолликула наблюдалась у 9 (11,25%) женщин, из них 4 имели регулярный ритм менструаций, 4 – нарушения цикла по типу полименореи, 1 – по типу олигоменореи. У остальных пациенток при УЗИ были выявлены мелкокистозные изменения яичников (МКЯ).

При опросе и осмотре симптомы нарушений состояния молочных желез были обнаружены у 48 (60%) пациенток: масталгия перед менструальным кровотечением в 39 (48,75%) наблюдениях и галакторея в 16 (20%) наблюдениях. Циклическая масталгия встречалась у всех женщин с регулярным менструальным циклом и полименореей, а также у 15 (30,6%) пациенток с нарушениями цикла по типу олигоменореи. Галакторея, напротив, была выявлена при осмотре только у больных с олигоменореей/аменореей: в 5 (71,43%) наблюдениях при аменорее, в 11 (22,45%) наблюдениях при олигоменорее, сочетаясь с циклической масталгией у 7 (14,29%) пациенток. Выраженность масталгии по ВАШ составила, в среднем,  $5,22 \pm 1,6$  балла.

Средний уровень пролактина составил 579,6 мМЕ/л, транзиторное повышение уровня пролактина с его спонтанной нормализацией в течение 2 недель отмечалось у 28 (35%), стойкая истинная гиперпролактинемия (ГПРЛ) (максимальный уровень пролактина 922 мМЕ/л) – у 11 (13,75%), макропролактинемия (макроПРЛ) – 21 (26,25%). У 10 (12,5%) женщин повышения пролактина выявлено не было. Взаимосвязи между клиническими характеристиками и особенностями секреции пролактина нам установить не удалось.

Характеристики группы исследования и группы сравнения после рандомизации представлены в табл. 1.

Существенных отличий, которые могли бы повлиять на исход терапии, между пациентками двух групп обнаружено не было.

После окончания лечебного цикла, составившего 6 месяцев ежедневного приема циклодинона или МВК, мы проанализировали динамику клинических характеристик менструального цикла в процессе терапии.

Среди 7 пациенток с исходной аменореей спонтанные менструации в течение 3 первых месяцев терапии появились у 5 больных: 3 – в группе «циклодинон», 2 – в группе контроля. У 2 пациенток группы контроля длительность отсутствия менструаций достигла 6 месяцев, и они досрочно завершили исследование. Средний межменструальный интервал в группе «циклодинон» составил 90,14 дня, в группе контроля – 54,5 дня. Ввиду малого числа наблюдений интерпретировать эти данные сложно.

У пациенток с исходной олигоменореей величина межменструальных интервалов в группах существенно не различалась и составила в основной группе  $44,34 \pm 5,92$  дня, а в группе контроля –  $46,02 \pm 9,17$  дня (рис. 1). В результате терапии у больных, принимавших МВК, продолжительность цикла сократилась на 4 дня, составив в итоге  $42,51 \pm 2,21$  дня. У пациенток, принимавших циклодинон, продолжительность менструального

цикла сократилась на 13 дней, составив, в итоге,  $31,79 \pm 2,86$  дня ( $p < 0,001$ ). Межгрупповые отличия по средней длительности заключительного оцениваемого менструального цикла были достоверны ( $p < 0,001$ ).

Вместе с коррекцией длительности менструального цикла у больных с олигоменореей и метроррагиями наблюдалось исчезновение эпизодов межменструального и предменструального кровомазанья (рис. 2). Однако у пациенток с регулярными менструациями циклодинон оказывал положительное влияние на контроль аномальных кровяных выделений только в половине случаев. При полименорее циклодинон был неэффективен, хотя малое число наблюдений не позволяет делать

Рис. 1. Динамика продолжительности менструального цикла у пациенток с олигоменореей (дни)

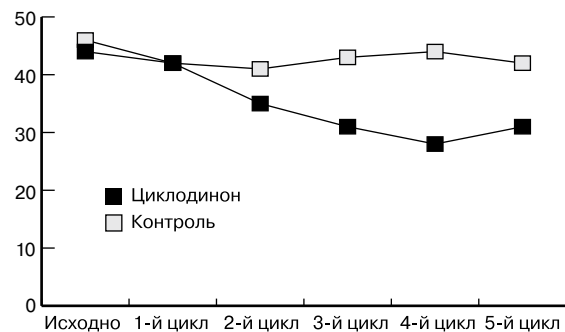


Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у включенных в исследование пациенток

Показатели	Группа циклодинон (n=40)	Группа контроля (n=40)	Достоверность отличий
Возраст, лет	$22,41 \pm 3,01$	$22,8 \pm 5,44$	нет
Отягощенность анамнеза, n (%)			
Транзиторная АГ	5 (12,5%)	1 (2,5%)	$p < 0,05$
Диффузный эутиреоидный зоб	2 (5%)	5 (12,5%)	нет
Нарушения менструального цикла, n (%)			
Аменорея	3 (7,5%)	4 (10%)	нет
Олигоменорея	27 (67,5%)	22 (55%)	нет
Полименорея	2 (5%)	2 (5%)	нет
Метроррагии	25 (62,5%)	19 (47,5%)	нет
Нарушения овариального цикла, n (%)			
Ановуляция/МКЯ	28 (70%)	29 (72,5%)	нет
Персистенция фолликула	6 (15%)	3 (7,5%)	нет
Кисты яичников	2 (5%)	6 (15%)	нет
Гиполютеинизм	4 (10%)	2 (5%)	нет
Нарушения со стороны молочных желез			
Масталгия, n (%)	19 (47,5%)	20 (50%)	нет
Оценка ВАШ, балл	$5,32 \pm 1,2$	$5,12 \pm 1,7$	нет
Галакторея, n (%)	10 (25%)	6 (15%)	нет
Секреция пролактина			
Средний уровень, мМЕ/л	$597,9 \pm 60,31$	$574,5 \pm 46,2$	нет
Стойкая ГПРЛ, n (%)	5 (12,5%)	6 (15%)	нет
Транзиторная ГПРЛ, n (%)	15 (37,5%)	13 (32,5%)	нет
МакроПРЛ, n (%)	15 (37,5%)	6 (15%)	$p < 0,05$
Вегетативная дисфункция и нарушения сна, n (%)			
Вегетативная лабильность	12 (30%)	11 (27,5%)	нет
СВД	10 (25%)	11 (27,5%)	нет
Легкие расстройства сна	13 (32,5%)	7 (17,5%)	нет
Выраженные расстройства сна	19 (47,5%)	22 (55%)	нет

выводы в отношении циклодинона, как и в отношении МВК, при использовании которого наблюдалось удлинение межменструальных промежутков у пациенток с полименореей. У больных с метроррагиями применение МВК имело положительный эффект по контролю цикла у больных с регулярным ритмом менструаций, и этот эффект был сравним с таковым при использовании циклодинона.

Оценка характеристик овариальной функции в заключительном цикле исследования показало следующие результаты. Ановуляция с МКЯ сохранилась у 4 (10%) пациенток, принимавших циклодинон (3 из них с исходной аменореей). Эти данные отражают статистически значимое улучшение по сравнению с исходным статусом ( $p < 0,001$ ). В группе контроля данный тип ановуляторных нарушений сохранился у 13 (32,5%) больных, что недостоверно меньше по сравнению с исходными данными в группе, но достоверно больше по сравнению с группой «циклодинон» ( $p < 0,001$ ). Персистенция фолликула в заключительном цикле терапии была обнаружена у 8 (20%) пациенток основной и 10 (25%) – контрольной группы. Ретенционные кисты яичников были выявлены в группе контроля в 3 (7,5%) случаях, все они были представлены фолликулярными кистами. Таким образом, ановуляторные нарушения сохранились

у 12 (30%) женщин против исходных 34 (85%), принимавших циклодинон ( $p < 0,001$ ), и у 26 (65%) пациенток против исходных 33 (82,5%), принимавших МВК ( $p > 0,05$ ), межгрупповые отличия по частоте ановуляции были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Галакторея сохранилась у 3 (7,5%) из 10 пациенток, принимавших циклодинон, и 4 (10%) из 6 пациенток, принимавших МВК. У всех 7 больных с сохранившейся галактореей, отсутствовал ответ на терапию в виде нормализации ритма менструации. Полное исчезновение боли в молочных железах отметили 5 (12,5%) пациенток группы «циклодинон» и 1 (2,5%) женщина группы контроля. Но при этом оценка выраженности боли по ВАШ демонстрировала у 14 (73,68%) из 19 пациенток, принимавших циклодинон, существенное ее облегчение и уход в зону «1–3» балла, что при качественной интерпретации ВАШ принято расценивать как отсутствие симптома.

При оценке выраженности масталгии (рис. 3) мы видели положительную динамику в обеих группах, но более существенную в группе «циклодинон», на протяжении первых двух циклов наблюдения.

В дальнейшем выраженность масталгии в группе контроля незначительно нарастала, а в основной группе продолжала снижаться. В результате пациентки, принимавшие МВК, оценили в исходе лечения на  $4,55 \pm 1,8$  балла (без достоверной разницы по сравнению с исходным показателем), а пациентки, принимавшие циклодинон –  $2,45 \pm 1,8$  балла, что достоверно меньше, как по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,001$ ), так и с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

В заключительном цикле лечения мы трехкратно определяли уровни пролактина и макропролактина в плазме крови исследуемых женщин и сравнивали их с исходными показателями. Средний уровень пролактина снизился с  $597,9 \pm 60,31$  до  $482,2 \pm 34,2$  мМЕ/л в основной группе ( $p < 0,001$ ) и с  $574,5 \pm 46,2$  до  $522,2 \pm 48$  мМЕ/л ( $p > 0,05$ ) в группе контроля. В группе контроля доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение уровня пролакти-

Рис. 2. Контроль менструального цикла у пациенток с аномальными кровотечениями или кровяными выделениями (число пациенток)

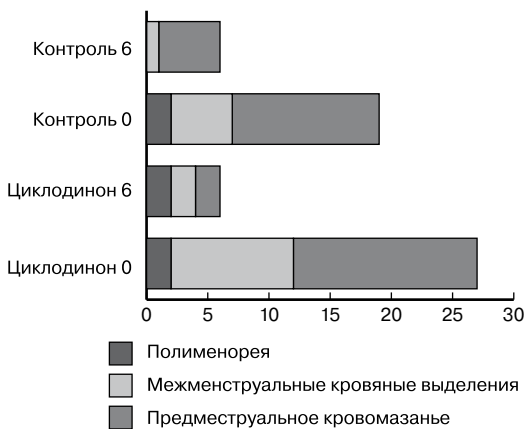


Рис. 3. Динамика выраженности масталгии (оценка по ВАШ)

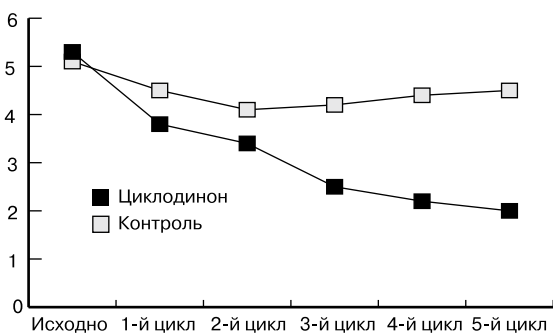


Рис. 4. Вегетативная дисфункция у пациенток группы исследования и контроля до и после лечения (число пациенток)

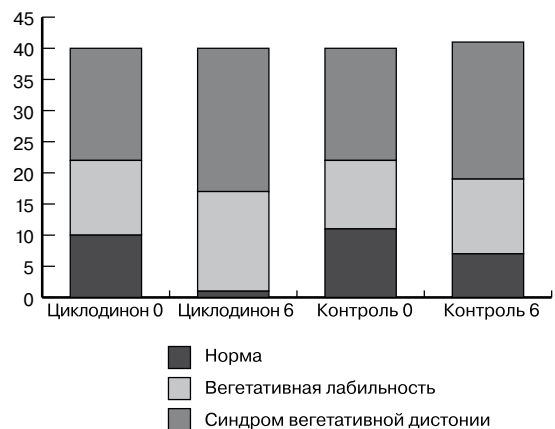


Таблица 2. Балльная оценка качества сна до и после лечения (M±SD)

	Группа «циклодинон» (n=19)	Группа контроля (n=22)	Достоверность отличий
До лечения	16,74±11,18	14,75±8,30	p=0,1211
После лечения	22,21±12,02	15,16±11,21	p=0,0012
Достоверность отличий	p=0,0119	p=0,1310	

наблюдалось в 6 (15%) случаях по сравнению с 13 (32,5%) исходными, частота встречаемости макропролактинемии не изменилась. В группе «циклодинон» наблюдалась полная нормализация секреции пролактина – признаки стойкого, или транзиторного повышения уровня пролактина, или макропролактинемии отсутствовали.

При анализе симптомов вегетативной дисфункции мы обнаружили сходное и несущественное повышение доли лиц с нормальным вегетативным статусом в обеих группах (рис. 4). Отличия касались только доли пациенток с синдромом вегетативной дистонии: в группе «циклодинон» этот показатель уменьшился с 25 до 2,5% ( $p<0,001$ ), а в группе контроля – с 27,5 до 17,5%, с достоверной межгрупповой разницей по частоте встречаемости СВД ( $p<0,001$ ).

Оценивая нарушения сна в двух исследуемых группах групп, мы выявили положительную динамику, коррелирующую со снижением частоты СВД в группе пациенток, принимавших циклодинон (табл. 2).

Субъективная оценка качества сна, выраженная в баллах, достоверно повысилась у женщин, принимавших циклодинон, в отличие от пациенток, принимавших мультивитаминный комплекс.

## Обсуждение

Аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким риском репродуктивных нарушений в будущей жизни [10, 11], поэтому, нормализация ритма менструаций является профилактикой целого ряда заболеваний и залогом сохранения фертильности.

Происхождение функциональных нарушений менструального цикла связывают со стрессовыми воздействиями, получающими физиологический нейроэндокринный ответ, который в условиях повышенной чувствительности к стрессу, или при действии сильного стрессора, или под влиянием других эндогенных и экзогенных факторов, сопровождается выраженными альтерациями нейрогормональной секреции и вторичными репродуктивными нарушениями [12, 13].

Понятие «функциональности» нарушений подчеркивает отсутствие каких-либо повреждений в их основе. Действительно, подавление репродуктивной функции является оптимальным адаптивным ответом при угрозе гомеостазу. Механизмы, лежащие в основе такой супрессии, включают не только прямое воздействие на секрецию гонадолиберина кортиколиберина, но и эффекты кортиколиберин-подобных пептидов, адренкортикотропного гормона, опиоидных пептидов, (в том числе,

β-эндорфина), кортизола, в дополнение к норадренергическим, γ-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергическим, серотонинергическим нейрональным влияниям [11, 14]. В сложные нейрогормональные взаимодействия, реализуемые в процессе адаптации, неизбежно вовлекаются дофаминергические нейроны и пролактин, а изменения секреции пролактина могут стать причиной функциональных нарушений менструального цикла [11].

Патогномичных клинических признаков нарушения секреции пролактина не существует. Даже галакторея может появляться на фоне нормальных значений уровня пролактина в крови. Но это отражает скорее несовершенство диагностических методов, чем реальную картину клинических и патофизиологических взаимодействий, и требует поиска вероятных клинических маркеров нарушенной секреции пролактина. Именно поэтому мы включили в исследование женщин с галактореей и масталгией, а также с выявленными при трехкратном измерении с недельным интервалом гиперпролактинемией или макропролактинемией, но не ограничивались этими рамками. Единственным критерием, позволившим, на наш взгляд, исключить участие пролактина в формировании расстройств менструального цикла, был его уровень в нижнем диапазоне нормы.

Публикации о положительном опыте применения препаратов Витекса священной при менструальной дисфункции появляются регулярно [15, 16]. Результаты проведенного исследования помогли нам точнее очертить терапевтические возможности циклодинона у пациенток с нарушенным менструальным циклом. Малое число наблюдений больных с аменореей не позволяет делать выводы об эффективности лечения у данного контингента. Напротив, в отношении пациенток с олигоменореей нами были получены достоверные результаты, свидетельствующие о положительной динамике продолжительности менструального цикла. Средняя длительность менструального цикла сократилась, в конечном итоге, до величины, укладывающееся в параметры нормы, чего не наблюдалось в группе контроля. Уменьшение длительности межменструальных интервалов происходило в течение первых трех циклов, а начиная с 3-го цикла, на 3-м месяце терапии межменструальный интервал стабилизировался. У больных с олигоменореей циклодинон также был эффективен в отношении кровомазанья, возникающего между или перед менструальными кровотечениями. Способность циклодинона контролировать аномальные кровяные выделения подтверждают исследования, проведенные среди женщин, использующих внутриматочную гормональную контрацепцию [17]. Но при истинных аномальных маточных кровотечениях, в том числе,

при полименорее, эффективность циклодинона сомнительна.

Основой улучшения характеристик менструального цикла у больных с олигоменореей, применяющих циклодинон, является восстановление овариальной функции. Этот вывод нам позволил сделать сравнительный анализ результатов УЗИ и определения уровня прогестерона в исследуемых группах. У женщин, получавших циклодинон, достоверно чаще в исходе лечения наблюдался овуляторный цикл.

Галакторею, по-видимому, не следует рассматривать как самостоятельный повод для назначения циклодинона и средство оценки его эффективности. Исчезновение выделений из молочных желез в нашем исследовании четко коррелировало с улучшением характеристик менструальной функции, как и сохранение галактореи – с отсутствием улучшений. Продолжительность менструального цикла оказалась более чувствительным и ранним маркером ответа на терапию, и на основании динамики этого показателя мы считаем целесообразным говорить о наличии или отсутствии положительного эффекта терапии через 3–4 месяца от ее начала и прекращать применение препарата в случаях сохранения аменореи в течение 3 месяцев лечения или сохранения/увеличения исходной длительности 3 последовательных межменструальных промежутков.

В отличие от галактореи, масталгия может служить независимым показателем к назначению циклодинона, так как эффект терапии в данном случае очевиден, сравним с эффектом нестероидных противовоспалительных средств [18] и не связан с особенностями менструального цикла. Признаки улучшения могут появляться уже в течение первого месяца терапии, но становятся значимыми, так же как и сокращение продолжительности межменструального промежутка, начиная с 3-го менструального цикла. Дальнейшее применение циклодинона позволяет дополнительно уменьшить выраженность масталгии, что обосновывает целесообразность более длительного, до 6 месяцев, применения препарата. Наши результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающих эффективность препаратов витекса священного в терапии масталгии [19].

Циклодинон, имеющий сродство не только к дофаминергическим, но и к опиоидергическим рецепторам, способен оказывать прямое влияние на психическое состояние и вегетативное обеспечение организма [20, 21]. Однако, как показало наше исследование, достоверный положительный эффект циклодинона наблюдается только в более тяжелых случаях – при синдроме вегетативной дистонии. Этот феномен можно объяснить тем, что вегетативная лабильность является менее устойчивым состоянием, и ее динамику сложнее проследить в процессе терапии.

Отмеченные положительные изменения могут быть обусловлены различными механизмами действия циклодинона, но основным из них, несомненно, является нормализация секреции пролактина

[21]. По результатам нашего исследования, применение циклодинона в течение 6 месяцев устраняло избыточную секрецию пролактина, транзиторные повышения уровня гормона и макропролактинемия. Ни в одном наблюдении мы не зарегистрировали истинного подавления секреции пролактина с уменьшением уровня гормона близко к нижней границе нормы, то есть эффект циклодинона следует рассматривать как нормализующий аномальную секрецию пролактина функционального происхождения, в отличие от эффекта синтетических дофаминергических, применяемых для подавления избыточной секреции пролактина у больных с синдромом гиперпролактинемии.

Таким образом, циклодинон является эффективным средством лечения функциональных расстройств менструального цикла, предположительно связанных с гиперпролактинемией. Достаточным основанием для его назначения, после исключения синдрома гиперпролактинемии, других эндокринопатий и структурных нарушений репродуктивных органов, как причин имеющихся жалоб, следует считать нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи, в том числе в сопровождении метроррагий, а также циклическую масталгию, вне зависимости от характера менструального цикла. Однократная оценка уровня пролактина перед началом терапии целесообразна с позиций отсева больных с низким-нормальным уровнем гормона, поскольку в этих случаях вероятность взаимосвязи симптомов с нарушенной секрецией пролактина сомнительна. Эффективность терапии циклодиноном следует оценивать по прошествии 3 менструальных циклов, но не позже чем через 4 месяца от ее начала. Среди оцениваемых критериев должны присутствовать не только клинические характеристики менструального цикла и наличие масталгии, но также и оценка выраженности масталгии по ВАШ. Такая комплексная оценка позволяет объективизировать эффект терапии, улучшить приверженность к ней и избежать полипрагмазии. Отсутствие эффекта от терапии требует пересмотра диагностической и лечебной концепции, при наличии эффекта терапию целесообразно продолжить до 6-ти месяцев с возможным пролонгированием курса при необходимости.

## Литература/References

1. Шаропова О.В., ред. Здоровье подростков. Руководство для врачей. СПб.: 2011; 436с. [Sharapova O.V ed. Adolescent Health. Guide for physicians. St. Petersburg; 2011; 436p. (in Russian)]
2. Лещенко О.Я. Особенности питания современных старшеклассниц и студентов по материалам анкетирования. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 4: 89-95. [Leschenko O.Ya. Feeding habits of modern senior pupils and students on materials survey. Reproductivnoe zdorove detey i podrostkov. 2012; 4: 89-95. (in Russian)]
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА; 2009; 57с. [Gurkin Yu.A. Pediatric and Adolescent Gynecology. Moscow: MIA; 2009; 57p. (in Russian)]
4. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века. Акушерство и гинекология. 2006; Приложение: 21-30. [Uvarova E.V. Reproductive Health Russian girls at the beginning of the

- XXI century. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2006; App.: 21-30. (in Russian)]
5. Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье детей и подростков. Акушерство и гинекология. 2006; 1: 34-9. [Ushakova G.A., Elgina S.I. Reproductive health of children and adolescents. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2006; 1: 34-9. (in Russian)]
  6. Chan S.S. Menstrual problems in adolescents and improving quality of life: the panasian experience. Int. J. Gynecol. Obstet. 2012; 119(Suppl.3): S176.
  7. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Дударева А.В. Опыт применения Агнукастона у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 1: 25-30. [Snisarenko E.A., Pasman N.M., Dudareva A.V. Experience with Agnukaston in adolescent girls. Reprodukivnoe zdorove detey i podrostkov. 2006; 1: 25-30. (in Russian)]
  8. Уварова Е.В. Новые возможности применения препарата Мастодинон в практике детского гинеколога. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 2: 21-4. [Uvarova E.V. New features of the drug Mastodionin in the practice of child gynecologist. Reprodukivnoe zdorove detey i podrostkov. 2005; 2: 21-4. (in Russian)]
  9. Шамина И.В., Гудкова Г.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Гинекология. 2014; 16(4): 28-32. [Shamina I.V., Gudkova G.V. An integrated approach to the problems of formation of reproductive function in girls. Ginekologiya. 2014; 16(4): 28-32. (in Russian)]
  10. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A., Littlejohn E.E. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(4): 1537-43.
  11. Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea — an update. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(3): 812-24.
  12. Yamamoto K., Okazaki A., Sakamoto Y., Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. J. Physiol. Anthropol. 2009; 28(3): 129-36.
  13. O'Donnell E., Goodman J.M., Mak S., Harvey P.J. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(5): 1798-806.
  14. Bethea C.L., Phu K., Reddy A.P., Cameron J.L. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. Fertil. Steril. 2013; 100(4): 1111-21.
  15. Męczekalski B., Czyżyk A. Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders - a case report. Pol. Merkur. Lekarski. 2015; 39(229): 43-6.
  16. Arentz S., Abbott J.A., Smith C.A., Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. BMC Complement. Altern. Med. 2014; 14(1): 511.
  17. Yavarikia P., Shahnazi M., Hadavand Mirzaie S., Javadzadeh Y., Lutfi R. Comparing the effect of mefenamic acid and vitex agnus on intrauterine device induced bleeding. J. Caring Sci. 2013; 2(3): 245-54.
  18. Dinç T., Coşkun F. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. Ulus. Cerrahi Derg. 2014; 30(1): 34-8.
  19. Carmichael A.R. 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.
  20. Khalilzadeh E., Vajfaei Saiah G., Hasannejad H., Ghaderi A., Ghaderi S., Hamidian G. et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil. Avicenna J. Phytomed. 2015; 5(3): 218-30.
  21. Rani A., Sharma A. The genus Vitex: a review. Pharmacogn. Rev. 2013; 7(14): 188-98.

Поступила 25.09.2015

Принята в печать 02.10.2015

Received 25.09.2015

Accepted 02.10.2015

#### Сведения об авторах:

Ирина Всеволодовна Кузнецова, д.м.н., профессор, г.н.с. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова.

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: 8 (903) 960-33-85. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Юлия Борисовна Успенская, к.м.н., в.н.с. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова.

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Виктория Валерьевна Диль, аспирант НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова.

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Анна Михайловна Гринева, врач клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ № 2 ГБОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова.

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

#### About the authors:

Kuznetsova Irina V., MD, professor, Chief Researcher, Women's Health Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

119991, Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 2 bld. 4. Tel.: +79039603385. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Uspenskaya Yulia B., MD, a leading researcher, Women's Health Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

119991, Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 2 bld. 4

Dil Victoria V., PhD student, Women's Health Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

119991, Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 2 bld. 4

Grinyova Anna M., doctor of the clinic of Obstetrics and Gynecology, V.F. Snegirev UCB №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

119991, Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 2 bld. 4





# Bionorica®

Растительный негормональный препарат

## Циклодинон®

Лечение нарушений менструального цикла,  
ПМС и мастодинии



РЕКЛАМА

Реклама  
Рег. уд. П № 013429/01; П № 013429/02



- Эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы
- Применяется при масталгии и ПМС
- Удобен однократным суточным приемом

## Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)

Циклодинон® - растительный лекарственный препарат компании «Бιονорика СЕ» (Германия). СОСТАВ И ФОРМЫ ВЫПУСКА: капли для приема внутрь по 50 мл во флаконе, таблетки, покрытые оболочкой, по 30 шт. в упаковке. 100 г раствора содержит прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 0,192-0,288 г, соответствующего 2,4 г лекарственного растительного сырья (РЛС). 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит прутняка обыкновенного (*Agnus castus*) плодов экстракт сухой 3,2-4,8 мг, соответствующего 40 мг ЛРС. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ: Дофаминергические эффекты препарата, вызывая снижение продукции пролактина, устраняют гиперпролактинемия. Повышенная концентрация пролактина нарушает секрецию гонадотропинов, в результате чего могут возникнуть нарушения созревания фолликулов, овуляции и образования желтого тела, что в дальнейшем ведет к дисбалансу между эстрадиолом и прогестероном и может вызвать нарушения менструального цикла, а также мастодинию. Снижение содержания пролактина приводит к обратному развитию патологических процессов в молочных железах и купирует болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов приводит к нормализации второй фазы менструального цикла. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Нарушение менструального цикла, предменструальный синдром, мастодиния. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, препарат не следует применять во время беременности, а также в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Капли перед употреблением необходимо взбалтывать! Внутрь по 40 капель или 1 таблетке 1 раз в день, утром, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Лечение проводится в течение 3 месяцев, без перерыва во время менструации. Если после отмены препарата жалобы появляются вновь, необходимо проконсультироваться с врачом. ПОВОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Редко встречаются аллергические кожные реакции. Имеются данные о редких случаях переходящего психомоторного возбуждения, спутанности сознания и галлюцинаций. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: У пациентов, принимающих антагонисты дофаминовых рецепторов, возможно взаимное ослабление действия ЛС. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: В случае возникновения при приеме препарата болей в молочных железах и/или слабости, депрессии, а также в случае менструальных нарушений рекомендуется проконсультироваться с врачом. Капли не следует применять после успешного антиалкогольного лечения. Таблетки содержат молочный сахар (лактозу). Непереносимость лактозы может рассматриваться в качестве возможной причины болей в эпигастриальной области и диареи. Препарат не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: Люди, страдающие сахарным диабетом, могут принимать капли и таблетки Циклодинон®, т.к. розовая доза этого ЛС содержит менее 0,03 засчитываемых «хлебных единиц».

АПТ. 7027

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



11 /2015

■ Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б.,  
Диль В.В., Гринева А.М.  
Использование растительных  
дофаминиметиков  
у подростков и молодых женщин  
с нарушенным менструальным  
циклом

---

Scientifically-practical magazine **AND**  
**OBSTETRICS**  
**GYNECOLOGY**

■ Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B.,  
Dil V.V., Grineva A.M.  
Use of herbal dopamine mimetics  
in adolescents and young women  
with menstrual irregularities