

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Изучена клиническая эффективность фитопрепарата мастодинон ("Бионорика") у 33 больных (средний возраст - 34,6 года), страдавших различными нарушениями менструального цикла и дисменореей. У 13 пациенток эти нарушения сочетались с гиперпролактинемией. В результате 3-месячного лечения мастодиномом нормализация менструального цикла и устранение дисменореи отмечено у 13 из 17 больных и снижение повышенного уровня пролактина в крови до нормальных и субнормальных показателей у 10 из 13 человек. В этой же группе женщин снижение уровня пролактина сочеталось с повышением уровней ЛГ и прогестерона, свойственных овуляторному циклу. С учетом положительной динамики изученных показателей и отсутствием побочных реакций можно полагать, что новый фитопрепарат мастодинон обладает свойствами дофаминмиметика и может рассматриваться как альтернативное воздействие лечению синтетическими дофаминэргическими препаратами (бромокриптин и др.).**

Как известно, различные виды нарушений менструального цикла и овуляторной функции яичников, обусловленные снижением дофаминэргического влияния гипоталамуса на аденогипофиз, в настоящее время являются частой причиной снижения фертильности женщин.

По современным данным, эти виды нарушений составляют в настоящее время 35 - 40% среди всех эндокринных форм женского бесплодия [1]. Характерно, что одним из видов этих нарушений является гипоталамическая дисфункция в виде снижения дофаминэргического влияния ядер медиобазального гипоталамуса на аденогипофиз и связанные с этим нарушение ритма секреции гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и увеличение секреции пролактина.

Эти сдвиги приводят к поломке самого механизма овуляции, нарушениям менструального цикла, вплоть до развития стойкой аменореи и бесплодия.

Следует отметить, что в настоящее время имеется целый ряд синтетических дофаминмиметиков, позволяющих восстанавливать дофаминэргическую стимуляцию аденогипофиза и существенно устранять обозначенные нарушения. Первую группу этих препаратов составляет синтетический аналог алкалоида спорыньи - эргокриптин (бромокриптин, бромэргон). Следует отметить, что примерно у 20% пациенток, принимавших эти препараты, отмечается непереносимость их из-за выраженных тошноты и головокружений, а также невозможность добиться существенного снижения гиперпролактинемии [2]. Вторую группу образуют синтетические агонисты допамина - каберголин (дости-

некс) или хинаголид (норплак), которые обладают избирательной активностью в отношении D-2 дофаминовых рецепторов. Эффект этой группы препаратов реализуется через активацию D-2 дофаминовых рецепторов, обеспечивая таким путем угнетение секреции пролактина [3]. Эффективность этих препаратов выше, чем при приеме эргокриптина, а число побочных эффектов примерно в четыре раза ниже по сравнению с препаратами синтетических аналогов спорыньи [4], и что особенно важно - применение синтетических агонистов дофамина оказалось эффективным в отношении подавления гиперпролактинемии у пациенток с микропролактиномами. Хотя при применении норплака в суточной дозе 225 мкг и выше у 7% пациенток не отмечено положительной реакции в виде снижения гиперпролактинемии [4].

Поэтому поиск альтернативных лекарственных путей лечения гиперпролактинемического синдрома продолжает быть актуальным.

В этой связи наше внимание привлекло сообщение о новом растительном препарате мастодинон ("Бионорика", Германия), содержащем спиртовые экстракты *Agnus castus* и других растений, который обладает дофаминмиметическим действием, за счет которого, как полагают, подавляется секреция пролактина и смягчаются проявления мастодинии и дисменореи. Эти данные послужили основанием к проведению нами проспективного исследования по влиянию мастодинона на некоторые ключевые показатели женского репродуктивного гомеостаза.

## Материал и методы

В центре превентивной медицины Ассоциации онкологов-гинекологов С.-Петербурга испытание лечебных свойств мастодиона проведено у 33 пациенток (средний возраст 36,4 года). Из этого числа больных у 15 отмечались различные нарушения менструального цикла (у 5 - в сочетании с миомой матки небольших размеров с подбрюшинной локализацией узлов), у 2 - проявления дисменореи, у 3 - галактореи и у 13 женщин - нарушения менструальной функции сочетались с гиперпролактинемией (более 800 мЕД/Л, средний уровень  $1411 \pm 400$  мЕД/Л). В дополнение к обычному обследованию у этих женщин было выполнено определение гонадотропинов, прогестерона в сыворотке крови во вторую фазу цикла (18 - 24-й день), до приема мастодиона и по завершении 3-месячного курса лечения методом ИФА.

Перед назначением препарата мастодион все 33 женщины прошли обследование в центре по принятой программе, которая включает первичный гинекологический осмотр, исследование вла-

галищной флоры и мазков на антипию, УЗИ малого таза, осмотр и УЗИ молочных желез.

При статистической обработке использовался метод непараметрической статистики - парный критерий Вилкоксона - Манна - Уитни.

К моменту начала лечения мастодионом пациентки каких-либо дополнительных препаратов не получали, но если таковые принимались ранее, то эти лекарства отменялись за две недели до начала приема мастодиона.

Схема приема препарата была нами незначительно изменена: мастодион принимался с 1-5-го дня нового цикла (с тем чтобы действие препарата началось уже при формировании первого цикла), в дозе 30 капель три раза в день, внутрь, на протяжении 3 месяцев без перерыва. Повторное гормональное обследование проводилось на фоне приема препарата, на 18 - 24-й день цикла.

## Результаты и обсуждение

Результаты клинической апробации мастодиона, проведенной у 33 пациенток, страдавших различными расстройствами репродуктивной функции, представ-

лены в двух таблицах (табл. 1 и 2).

Как видно из данных табл. 1, вся группа обследованных была разделена на пять подгрупп в зависимости от исходного доминирующего признака нарушений репродуктивного цикла. Анализ влияния мастодиона проводился по каждой группе отдельно.

В первой подгруппе, состоявшей из 7 человек, основное нарушение состояло в укорочении межменструального интервала до 18 - 20 дней, сопровождавшееся симптомами гиперменореи. Положительный эффект препарата отмечен у 5 из 7 леченных пациенток к 3-му месяцу лечения, когда ритм менструального цикла был восстановлен в прежней продолжительности 28-30 дней. У двух пациенток такой эффект не проявился и менструальный цикл сохранялся нарушенным.

Во второй группе (8 пациенток) отмечалось удлинение межменструального интервала до 40 - 45 дней, сопровождавшееся кровомазанием разной продолжительности. Положительный эффект отмечен у 6 (нормализация ритма менструального цикла), и у 2 больных эффект лечения от-

Лечебный эффект мастодиона при основных видах нарушений в репродуктивном гомеостате

Таблица 1

Виды нарушений	Число пациенток	Положительный эффект	Отсутствие эффекта
Укорочение межменструального интервала	7	5	2
Удлинение межменструального интервала	8	6	2
Симптомы дисменореи	2	2	-
Галакторея	3	2	1
Гиперпролактинемия	13	10	3
<b>ВСЕГО</b>	<b>33</b>	<b>25 (75,8%)</b>	<b>8 (24,25%)</b>

Влияние мастодиона на секрецию пролактина, ФСГ, ЛГ и прогестерона у пациенток с исходной гиперпролактинемией (на 18-23-й день менструального цикла)

Таблица 2

Этапы обследования	Пролактин (мЕД.-л)	ФСГ (мЕД.-л)	ЛГ (мЕД.-л)	Прогестерон (нмоль.-л)
До лечения	$1411 \pm 400$	$4,6 \pm 2,1$	$4,8 \pm 0,8$	$14,0 \pm 3,8$
После лечения	$428 \pm 130 (-69,6\%)$	$4,8 \pm 1,5$	$7,3 \pm 0,6 (+52,0\%)$	$27,0 \pm 2,3 (+92,8\%)$
<b>P</b>	<b>= 0,05</b>	<b>n. sign.</b>	<b>= 0,05</b>	<b>= 0,05</b>

существовал.

В третьей группе у 2 женщин отмечалась дисменорея в сочетании с проявлениями мастодинии. Трехмесячный курс лечения мастодиномом полностью купировал эти симптомы.

В четвертой подгруппе (у 2 женщин из 3) полностью прекратились симптомы галактореи на фоне сохраняющегося правильного менструального цикла.

В пятой подгруппе у 13 пациенток отмечалась гиперпролактинемия с различными нарушениями ритма менструального цикла. К концу 3-месячного лечения уровень пролактина у всех снизился до нормальных и субнормальных значений (285 - 649 мЕД/л), что сопровождалось и нормализацией ритма менструального цикла.

Эта группа пациенток заслуживает специального внимания, поскольку эти женщины по поводу первичного бесплодия обследовались по нескольким гормональным показателям, характеризующим репродуктивный гомеостат, динамика которых на фоне лечения мастодиномом представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, отмечено существенное снижение уровня пролактина (на 69,6%). Уровень ФСГ не изменился, а уровень ЛГ достоверно возрос на 52,0%. На этом фоне особое внимание привлекает и возросший уровень секреции прогестерона (на 92,0%), что может свидетельствовать о восстановлении овуляторного цикла и развитии полноценного желтого тела.

В процессе лечения мастодиномом не отмечено побочных реакций и осложнений.

### **Выводы**

Подытоживая наши предварительные данные, касающиеся применения мастодиномом у пациенток репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивного цикла, можно сделать следующие выводы.

1. Мастодином - эффектив-

ный фитопрепарат, назначаемый для нормализации ритма менструального цикла в дозе 30 капель три раза в день, начиная с 1-3-го дня очередного менструального цикла, в течение 3 месяцев. Максимальный эффект мастодиномом развивается к концу 3-го месяца лечения.

2. Способность мастодиномом существенно снижать повышенную секрецию пролактина к концу третьего месяца лечения постоянного приема препарата свидетельствует о его "центральной", стимулирующей влиянии на дофаминовые рецепторы аденогипофиза и гипоталамуса, что приводит к реализации пролактинингибирующего эффекта препарата.

3. Под влиянием мастодиномом отмечается повышение циклической секреции ЛГ и прогестерона во вторую фазу менструального цикла, что может свидетельствовать о восстановлении овуляции и развитии полноценной лютеиновой фазы менструального цикла. Последнее может рассматриваться как благоприятное условие для зачатия и наступления беременности.

4. Наличие миомы матки небольших размеров при отсутствии субмукозных узлов не является препятствием для нормализующего влияния мастодиномом на менструальную функцию.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Вихляева Е.М. Руководство по гинекологической эндокринологии. - М., 1997, с.259 - 274.

2. Pellegrini I. et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. // Journal of clinical endocrinology, 1989, 69, 500 - 509.

3. Brue T. et al. Effects of the dopamine agonist CV-205- 502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. // Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1992, 74, 577 - 584.

4. Vilar L. et al. Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. // Clinical endocrinology, 1994, 41, 821 - 826.