

ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ В ТЕРАПИИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Представлены
предварительные данные
о лечении масталгии при
предменструальном синдроме
транскутанном
прогестероновым препаратом
прожестожель. Показана
высокая эффективность
применения прожестожеля
для лечения циклической,
связанной с мастопатией
масталгии.

Предменструальный синдром (синдром предменструального напряжения - СПМН) представляет собой комплекс нейропсихических, вегетососудистых и эндокринно-обменных нарушений, возникающих во второй половине менструального цикла (чаще за 2-7 дней до менструации) и быстро регрессирующий в первые дни менструации [3,5]. Встречается чаще у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, формируясь обычно на фоне недостаточности 2-й или обеих фаз цикла.

К основным клиническим формам синдрома относят: **нервно-психическую**, характеризующуюся эмоциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью, мнительностью, симптомами агрессивности или, наоборот, депрессии; **отечную**, сопровождающуюся появлением отечности лица, нагрубанием и болезненностью молочных желез, увеличением массы тела; **церебральную** - для нее характерны головная боль, головокружение, тошнота, иногда рвота. Реже встречается **кардиальная** (кризовая) форма, для которой характерны повышение АД, боли в области сердца, сердцебиения, чувство онемения конечностей [7,8].

В патогенезе СПМН выделяют несколько ключевых гормональных изменений, которые могут быть ответственными за развитие указанных нарушений:

- Недостаточность прогестеронового влияния в лютеиновую фазу менструального цикла.

- Относительная избыточность эффекта эстрогенов, вызывающих в условиях сниженного прогестеронового влияния задержку жидкости, увеличение массы

тела, симптомы мастодинамии.

- Полагают, что сдвиги в соотношении прогестеронового и эстрогенного влияний на гипоталамические центры, регулирующие менструальный цикл, увеличивают активность нейромедиаторов, что приводит к нейроэндокринной дисфункции, свойственной данному синдрому (психическая депрессия и вегетососудистые нарушения) [7,8,9].

Предменструальный синдром часто встречается у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез [2,6]. Фактически такие клинические проявления фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), как мастодиния (нагрубание и болезненность молочных желез) и масталгия (боли в молочных железах, особенно ее циклическая форма), являются реализацией отечной формы СПМН. Общность клинической симптоматики и патогенетических механизмов формирования обоих заболеваний должна нацеливать врачей-гинекологов на раннее выявление и своевременное начало лечения ФКМ у женщин с синдромом предменструального напряжения (в том числе и в рамках профилактики рака молочной железы).

К новым патогенетическим методам терапии ФКМ относится чрезкожное введение прогестерона в виде геля непосредственно на область молочных желез - препарат прожестожель (Besing-Iscovesco, Франция). Локальное применение позволяет снизить дозу вводимого в организм препарата с одновременным повышением концентрации прогестерона в зоне интереса (в 10 раз выше, чем в системном кровотоке) [12]. Под-

	1-я фаза цикла				2-я фаза цикла				
	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	пролак- тин мМЕ/л	прогес- терон нмоль/л	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	пролак- тин мМЕ/л	прогестерон нмоль/л	
								19 - 21-й день	24 - 26-й день
Пределы колебаний нормального цикла	1,1 - 8,7	1,8 - 11,3	100 - 726	0,1 - 6,0	1,1 - 8,7	1,8 - 11,3	100 - 726	40 - 86	20 - 40
До лечения	5,9	3,3	281,7	2,5	2,8	2,6	275,6	15,5	12,4
	± 0,7	± 1,0	± 28,6	± 1,2	± 0,6	± 1,0	± 44,6	± 4,0	± 3,8
В 3-м цикле лечения	5,6	3,8	348,0	13,2	3,8	3,0	355,7	14,2	14,9
	± 0,6	± 0,7	± 64,4	± 1,5	± 0,8	± 0,9	± 45,4	± 0,9	± 4,5
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

черкивается, что подобное применение гормона в дозе 5 мг/сутки ограничивается исключительно местным действием при лечении начальных стадий ФКМ при отсутствии каких-либо неблагоприятных системных влияний [13,14]. Вместе с тем ряд сообщений не позволяет исключить влияние трансдермального применения прогестерона на систему регуляции половой сферы [10,11].

С целью изучения эффективности прожестожеля при лечении ФКМ и возможного влияния препарата на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему нами обследованы 46 больных с различными проявлениями ФКМ.

Первичное обследование включало клиническое и аппаратное (маммографию, УЗИ молочных желез, малого таза и щитовидной железы) ТФД яичников (ректальную термометрию), гормональный скрининг (определение в сыворотке крови уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона, ТТГ, Т₄, Т₃, антител к тиреоглобулину). Среди обследованных пациенток повышенный уровень пролактина выявлен у 10 (22%), недостаточность щитовидной железы - у 6 (13%). Полученные данные близки по частоте встречаемости этой патологии у женщин с репродуктивными нарушениями и подтверждают высокую частоту

гиперпролактинемической недостаточности яичников и гипотиреоза в генезе ФКМ [1,2,4].

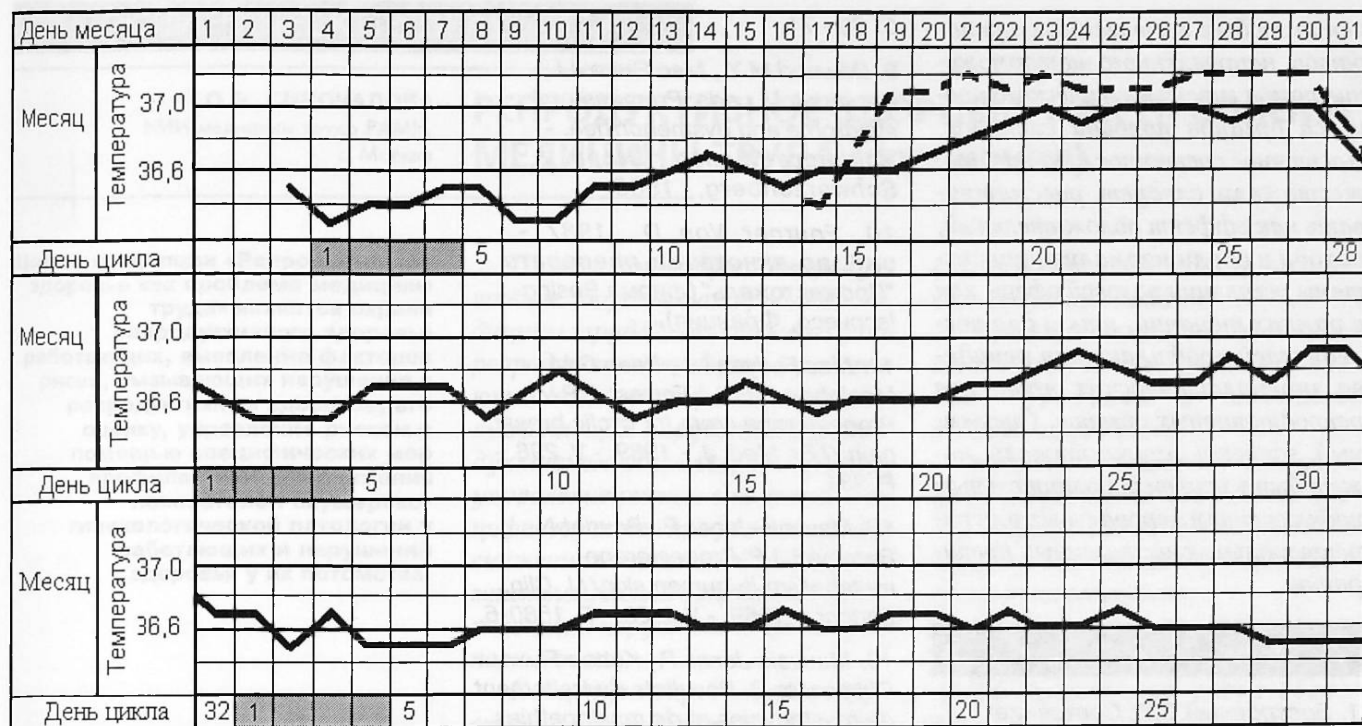
В результате обследования отобрано 8 женщин с начальными проявлениями ФКМ и выраженным СПМН. Возраст пациенток колебался от 21 года до 42 лет. Основной жалобой являлась циклическая (во 2-й фазе) масталгия или мастодиния на фоне диффузной (у 4 больных) или смешанной (у 4) ФКМ. Нормальная продолжительность менструального цикла (от 23 до 30 дней) сохранялась у всех больных. Продолжительность СПМН колебалась от 10 до 14 дней - у 2, от 7 до 10 дней - у 2, менее 7 дней - у 4 женщин. У половины пациенток интенсивность болевого синдрома оценивалась как значительная, требовавшая периодического применения симптоматической терапии, у другой - как умеренная. Отечная форма СПМН сочеталась с нервно-психической - у 4, легкой церебральной - у 2 больных.

При сохраненном цикле ТФД яичников свидетельствовали о недостаточности 2-ю фазу цикла у 5, недостаточности обеих фаз - у 3 женщин. Гормональная недостаточность подтверждалась снижением уровня прогестерона в сыворотке крови во 2-й фазе цикла в 1,5 - 2 раза. Средние цифры уровня прогестерона в фазу расцвета

желтого тела (19 - 21-й день цикла) составили $15,5 \pm 4,0$ нмоль/л (в норме - свыше 40 нмоль/л), на 24 - 26-й день - $12,4 \pm 3,8$ нмоль/л. У трех из 8 больных максимум подъема уровня прогестерона приходился на 24 - 26-й день цикла. Уровни ЛГ, ФСГ и пролактина не выходили за пределы нормальных колебаний (см. таблицу). Патология щитовидной железы исключалась: ТТГ - $1,1 \pm 0,2$ мМЕ/л (норма - 0,23-3,4); Т₄ - $123,6 \pm 4,8$ нмоль/л (53-158); Т₃ - $2,2 \pm 0,2$ нмоль/л [1,2,4].

Препарат прожестожель применялся в непрерывном режиме в суточной дозе 5 г (50 мг 1% р-ра прогестерона). Дважды в день 2,5 г геля с помощью аппликатора наносились на кожу молочных желез и втирались до полного всасывания. Продолжительность курса лечения составляла 3 менструальных цикла.

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности локального трансдермального применения прогестерона для лечения начальных стадий доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез. Большинство больных отмечали уменьшение симптомов мастодинии уже в 1-м цикле лечения. Это касалось как интенсивности, так и продолжительности периода патологических предменструальных изме-



нений. Полное исчезновение явления мастодинии во 2-м цикле лечения отметили 3 из 8 женщин, к концу исследования - 7. У всех больных разрешение клинических проявлений отежной формы СПМН сопровождалось параллельным уменьшением общих вегетососудистых и эмоционально-психических расстройств в рамках синдрома предменструального напряжения. По ощущениям большинства больных (6 из 8) к концу лечения субъективно полностью исчезла разница между первой и второй фазами цикла, последний стал "монотонным".

Уменьшение степени выраженности местных изменений молочных желез на фоне прожестожеля клинически отмечено на 2 - 3-м цикле лечения у половины больных диффузной ФКМ. Вместе с тем ни у одной из обследованных женщин не отмечена явная регрессия очаговой формы мастопатии. Сходные результаты получены и другими авторами, проводившими испытания данного препарата [13,14]. Однако ими установлена эффективность прожестожеля для профилактики рецидива очаговых форм ФКМ после хирур-

гического лечения на протяжении двух лет наблюдения [13].

Препарат в использовавшейся дозе и режиме применения не влиял на продолжительность менструального цикла, хотя у некоторых больных отмечены его колебания в пределах 24 - 32 дней. Сохранялся исходный объем менструальной кровопотери. Толщина эндометрия, по данным УЗИ, не менялась. Однако динамика ТФД яичников свидетельствует о частичном системном эффекте локального применения малых доз прогестерона в непрерывном режиме хотя бы у половины больных мастопатией. На графике ректальной температуры показано снижение ее уровня во 2-й половине цикла у одной из больных в динамике лечения. Подобная динамика ТФД является типичной для непрерывного курса терапии прогестероном, направленного на угнетение локальных гиперпластических процессов половой сферы, и таким образом носит положительный характер.

Уровни гонадотропных гормонов в сыворотке крови больных на протяжении исследования не менялись (см. табл.). Вместе с тем, на фоне лечения отмечено на-

растание уровня прогестерона в сыворотке крови в 1-ю половину цикла с $2,5 \pm 1,2$ до $13,2 \pm 1,5$ нмоль/л ($P < 0,001$). В целом содержание данного гормона на протяжении цикла лечения носило монотонный, умеренно повышенный характер.

Таким образом, суммируя результаты исследования, можно говорить о высокой эффективности данного метода применения прогестерона для лечения изолированной циклической и связанной с мастопатией масталгии, заметном эффекте в отношении терапии диффузной и отсутствии подобного при очаговой форме ФКМ.

Вместе с тем полученные клинические данные (исчезновение основных симптомов предменструального напряжения у большинства пролеченных больных), изменение показателей ТФД яичников (снижение уровня ректальной температуры во 2-й половине цикла у части больных) и гормональные сдвиги (монотонный уровень прогестерона на протяжении цикла) свидетельствуют в пользу частичного системного эффекта прожестожеля при хроническом режиме применения. Сходные сдвиги указанных параметров характерны для непрерывного курса приме-

нения любых гестагенных препаратов, направленного на торможение роста гиперпластического процесса органов половой системы. Частичное системное влияние прожестожеля следует рассматривать как эффект положительный, исходя из роли нормализации системы регуляции половой сферы как в рамках терапии, так и для последующей профилактики рецидива гиперпластических процессов репродуктивных органов. Системный эффект прожестожеля может быть усилен дополнительным подключением пероральных или парентеральных гестагенных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бескровный С.В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1981.
2. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 20 с.
3. Вихляева Е.М., Руководство по эндокринной гинекологии. - М., МИА, 1997.
4. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Автореф. дис. ... док. мед. наук. - М., 1990.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. - М., Русфармамед, 1995. - 427 с.
6. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. - 2-е изд. - Л., Медицина, 1991. - 264 с.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 2-е изд. - СПб, Сотис, 1995. - Т. 1. - 223 с.
8. Цвелев Ю.В., Ильин А.Б. Патология молочных желез в гинекологической практике // Ж. акуш. и женск. бол. - 1999. - №1. -

С. 63 - 71.

9. Dawood M.Y., Mac Guire J.I., Demers L.M., eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea. - Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1985.
10. Fournier Von D., 1987 - цит. по аннотации препарата "Прожестожель" (фирма Besing-Iscovero, Франция).
11. Mac Fadyen I.J., Raab G.M., Macintyre C.C.A., Forrest A.P.M. Progesterone cream for cyclic breast pain // Br. Med. J. - 1989. - V. 298. - P. 931.
12. Mauvais-Jarvis P., Baudot N., Bercovici J.P. Progesterone metabolism in human skin//J. Clin. Endocr. - 1969. - Vol. 29. - P. 1580-6.
13. Mauvais-Jarvis P., Kuttan F., Ohlgiesser C. Resultats du traitement de mastodynies et de mastopathies par la progesterone percutanee // Nouv. press. med. - 1974, Vol. 3, N 16. - P. 1027-28.
14. Rindt W. Hormonale alternativbehandlungen bei mastopathie und mastodynie // Munch. Med. Wschr. - 1980. Bd. 122, Nr. 26. - S. 973-4.