

**В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького**

# Первинна дисменорея: сучасні підходи до фармакотерапії

**Дисменорея, або болісні менструації, є одним із найпоширеніших гінекологічних розладів, що значно погіршує якість життя жінок репродуктивного віку. Незважаючи на високу частоту, це захворювання часто недооцінюється, недостатньо діагностується та лікується. Первинна дисменорея, не пов'язана з органічною патологією, зумовлена надмірною продукцією простагландинів в ендометрії, що спричиняє болісні спазми маткової мускулатури. Терапевтичні підходи включають застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), комбінованих оральних контрацептивів та інших методів. Ця оглядова стаття має на меті узагальнити сучасні знання про етіологію, патофізіологію та терапевтичні опції у пацієнок із первинною дисменореєю. Ключові слова: первинна дисменорея, менструальний біль, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, Німесил®.**



В.І. Пирогова

За патофізіологією визначають первинну та вторинну дисменорею. Первинна дисменорея проявляється болісними спазмами внизу живота, які з'являються незадовго до або на початку менструації за відсутності будь-якої патології органів малого таза. Для клініциста це діагноз виключення, оскільки наявність больового синдрому під час менструації за відсутності будь-якої патології органів репродуктивної системи дозволяє встановити первинну дисменорею як самостійну патологію у жінок. Зазвичай її початкові прояви спостерігаються переважно в підлітковому віці, протягом 6-24 міс після менархе [1].

За оцінками науковців та клініцистів, поширеність дисменореї коливається від 45 до 93% серед жінок репродуктивного віку, причому найвищий її показник має місце у підлітків. Приблизно 15% дівчат-підлітків описують свій біль як сильний, що значно впливає на якість їхнього життя. Результати досліджень показують, що дисменорея може призводити до зниження успішності та низької якості сну, різних змін настрою й навіть емоційно-поведінкових розладів, таких як тривога та депресія. У більшості випадків дисменорея в підлітків є первинною. Варто зауважити, що **первинна дисменорея** супроводжується нормальними овуляторними менструальними циклами (МЦ), її початок відбувається переважно в підлітковому віці, протягом 6-24 міс після менархе [2].

Біль унизу живота, або тазовий біль, є типовим симптомом дисменореї як у підлітків, так і в жінок більш старшого віку. Головний біль, нудота і блювання часто виникають на фоні сильного больового синдрому або супроводжують дану патологію як окремі симптомокомплекс із суміжним механізмом розвитку. Біль, який може іррадіювати в стегна або спину, зазвичай виникає на початку менструації і може тривати від 8 до 72 годин. Проте больовий синдром і відчуття періодичних спазмів унизу живота можуть початися за 1-2 дні до менструації та тривати до 4 днів під час неї. Біль, що виникає поза менструацією, може бути наслідком вторинних причин і вимагає додаткового клінічного та інструментального обстеження. Сила болю та пов'язаних із ним симптомів позитивно корелює з початком овуляторних МЦ і збільшенням тривалості та кількості менструальних виділень [3].

Незважаючи на високу поширеність і вплив на повсякденну діяльність, дисменорея недостатньо діагностується, недостатньо лікується та навіть недооцінюється самими жінками, які сприймають її як частину МЦ [4]. Якщо пацієнтка не відчуває клінічного покращення дисменореї протягом 3-6 міс після початку терапії, лікар акушер-гінеколог має провести обстеження щодо можливих вторинних причин виникнення болю та прихильності до лікування [5].

**Вторинна дисменорея** проявляється болісними менструаціями, пов'язаними з аномаліями або захворюваннями органів малого таза, частіше асоційована із хронічним тазовим болем, болем у середині циклу, диспареунією та нерегулярними менструальними кровотечами. Вторинна дисменорея зазвичай виникає через 2 роки після менархе.

Ендометріоз, як причину вторинної дисменореї у дівчат-підлітків, слід запідозрити у пацієнок зі стійкою, клінічно значущою дисменореєю, незважаючи на лікування гормональними лікарськими засобами та нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), особливо якщо на основі анамнезу, фізикального обстеження та ультразвукового дослідження органів малого таза не виявлено іншої етіології хронічного тазового болю або вторинної дисменореї. Варто зауважити, що зовнішні прояви ендометріозу в підлітка можуть бути іншим, ніж у дорослої жінки [6].

Етіологія первинної дисменореї добре вивчена. Секреція простагландинів  $\text{PGF}_{2\alpha}$  і  $\text{PGE}_2$  знаходиться під контролем ферменту циклооксигенази (ЦОГ), активний синтез якої відбувається за певного рівня як прогестерону, так і естрогенів, переважно в лютеїновій фазі МЦ. При порушенні балансу естрогенів і прогестерону, тобто при відносному зниженні концентрації прогестерону та підвищенні вмісту естрогенів, значно стимулюється секреція ЦОГ і викид простагландинів. Встановлено, що зниження синтезу прогестерону жовтим тілом призводить до порушення стабільності лізосом ендометріальних клітин і вивільнення ферменту фосфоліпази  $\text{A}_2$ , яка конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту. Остання одночасно є попередником простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів. Стимуляція секреції ЦОГ, активний синтез якої відбувається в лютеїновій фазі МЦ, призводить до посиленого утворення з арахідонової кислоти таких ейкозаноїдів, як простагландини та тромбоксани, і виходу їх у кровоносне русло. Одночасно збільшується і синтез лейкотрієнів. Таким чином, внаслідок падіння рівня прогестерону відбувається зниження стабільності

лізосомальних клітинних мембран і посилюється вивільнення фосфоліпази. У результаті цього збільшується вміст попередника простагландинів — арахідонової кислоти, а внаслідок активації ЦОГ відбувається посилений синтез  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$  і тромбоксану  $\text{A}_2$ . Гіперпродукція простагландинів, тромбоксану  $\text{A}_2$ , лейкотрієнів, порушення співвідношення  $\text{PGF}_{2\alpha}$  і  $\text{PGE}_2$  призводять до спастичних скорочень міометрія, виникнення ангіоспазму та появи ішемічного болю під час менструації [7].

Саме простагландини є відповідальними за виникнення болю та інших симптомів, пов'язаних із дисменореєю. Зокрема, підтип  $\text{PGF}_{2\alpha}$  запускає механізм виникнення відчуття болю та стимулює скорочення гладкої мускулатури. Натомість підтип  $\text{PGE}_2$  посилює дезагрегацію тромбоцитів і вазодилатацію, викликаючи судоми та системні симптоми, такі як нудота, блювання, здуття живота та головний біль.  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , як метаболіт арахідонової кислоти, викликає сильну вазоконстрикцію та скорочення міометрія, що призводить до ішемії матки та виникнення больового синдрому [8].

Результати низки досліджень з оцінки ролі  $\text{PGF}_{2\alpha}$  в розвитку дисменореї засвідчили, що рівень цього підтипу простагландинів у жінок із дисменореєю був у 2-4 рази вищим порівняно з особами з еуменореєю (нормальний перебіг менструацій). Слід відзначити, що інтенсивність менструального болю безпосередньо пов'язана з кількістю вивільненого  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Кілька досліджень, автори яких вивчали дію лейкотрієнів, показали, що високі концентрації цих метаболітів арахідонової кислоти були присутні у крові жінок, які страждають на дисменорею. Таким чином, можна дійти висновку, що основні її симптоми пов'язані з надлишковим синтезом простагландинів ендометрієм, що викликає гіперскоротливість матки й призводить до ішемії її м'язів, гіпоксії та, як наслідок, болю [9].

Критично висока поширеність дисменореї серед дівчат-підлітків і жінок, вочевидь, спричинена як суспільними наративами щодо больового синдрому як обов'язкового компоненту МЦ і, відповідно, відсутністю звернень пацієнок по медичну допомогу, так і низьким рівнем обізнаності лікарів щодо небезпечних наслідків та ускладнень дисменореї.

Первинні прояви визначаються за інтенсивністю болю та тим, як він впливає на самопочуття жінки і як порушує її повсякденну діяльність: від незначного утримання при виконанні фізичних навантажень до суворих обмежень, пов'язаних із посиленням больового синдрому та спазмів. Натомість **ускладнення/супутні прояви** можуть мати більш виражений характер і поділяються на кілька категорій [10]:

- системні розлади (біль у тілі та суглобах, розлади сну, набряки нижніх кінцівок);
- шлунково-кишкові (зміни апетиту, нудота, блювання, здуття живота);
- пов'язані з елімінацією, такі як закреп, діарея, полакіурія;
- психологічні симптоми (тривога, депресивні прояви та нервозність).

Відомо, що рівень простагландинів напряму корелює з інтенсивністю менструальної крововтрати. Разом із тим надмірна крововтрата у підлітків і жінок репродуктивного віку може призводити до розвитку залізодефіциту. Хронічна втрата заліза й недостатнє надходження цього мікроелемента з їжею супроводжується такими типовими симптомами, як слабкість при незначних фізичних навантаженнях, прискорене серцебиття у спокої, блідість шкірних покривів, випадіння та стоншення волосся, ламкість нігтів, зниження імунітету та опірності організму до різних видів інфекцій, частий головний біль, задишка при незначному фізичному навантаженні.

Навіть елементарний на перший погляд менструальний біль може бути лише початковою ланкою більш серйозних системних порушень, особливо в підлітків.

Таким чином, при зниженні показників гемоглобіну та феритину в сироватці крові необхідно обов'язково уточнити об'єм і характер менструальних виділень. Болісна надлишкова менструальна крововтрата є однією з найпоширеніших причин хронічної залізодефіцитної анемії (зустрічається майже в третини жінок). І саме акушери-гінекологи, а також лікарі первинної ланки, які зазвичай стикаються з класичними скаргами пацієнок на дисменорею, мають відігравати ключову роль у діагностиці, інформуванні та забезпеченні жінок ефективною терапією.

Якщо анамнез пацієнтки вказує на наявність первинної дисменореї, слід розпочати емпіричне лікування. Згідно з настановами Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2018), **варто розглянути призначення наступних лікувальних заходів:**

- НПЗП — терапія першої лінії, оскільки при їх прийомі спостерігається переривання ЦОГ-опосередкованого синтезу простагландинів, відповідальних за виникнення больового синдрому при первинній дисменореї;
- гормональні засоби: якщо НПЗП не забезпечують адекватного полегшення симптомів дисменореї, слід розглянути можливість використання гормональної терапії;
- нефармакологічні методи: спеціальні фізичні вправи, дихальна гімнастика, ароматерапія, акупунктура. Призначення зазначених заходів ґрунтується на індивідуалізованому підході з огляду на відсутність доведеної їх ефективності, тому, відповідно до наявних даних, вони не рекомендовані як додаткова чи альтернативна терапія дисменореї.

Кожен метод має власні переваги та недоліки. Зокрема, поширеність відомостей про можливі побічні ефекти гормональної терапії призводить до надзвичайно низької прихильності до неї. Агоністи гонадотропін-релізінг-гормону не рекомендовані для емпіричного застосування у пацієнок із підозрою на первинну дисменорею через занепокоєння щодо їх впливу на мінеральну щільність кісткової тканини. На противагу, НПЗП повністю нівелюють синтез простагландинів, основних медіаторів болю, із мінімальними системними проявами. Акушер-гінеколог має рекомендувати дозування НПЗП в індивідуальному порядку: застосування препарату є найбільш ефективним, якщо його прийом розпочинати за 1-2 дні до початку менструації та продовжувати протягом перших 2-3 днів МЦ [11].

**Не всі представники групи НПЗП володіють однаковою ефективністю та безпекою по відношенню до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та нирок. Терапевтичний ефект німесуліду є унікальним з-поміж інших селективних інгібіторів ЦОГ-2. Він зумовлений насамперед інгібуючим впливом на ЦОГ-2, що призводить до зниження вироблення простагландинів. Так, німесулід інгібує ЦОГ-2 у 5-50 разів сильніше, ніж ЦОГ-1 [12].**

У дослідженні за участю понад 60 жінок німесулід показав найвищий профіль ефективності в купіруванні болю, пов'язаного з первинною дисменореєю, маючи суттєву статистичну перевагу перед мефенаміновою кислотою, і при цьому його переносимість була надзвичайно високою [13].

Доведено, що німесулід так само ефективний у лікуванні гострого болю, як й інші НПЗП (диклофенак, ібупрофен, напроксен). Результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю понад 300 пацієнок із первинною дисменореєю продемонстрували, що німесулід у дозі 100 мг перорально більш виражено купірував больовий синдром порівняно з диклофенаком у дозі 50 мг перорально через 2 год після прийому — у 82% проти 79% осіб. При цьому німесулід проявив більш швидку анальгетичну активність, ніж диклофенак, починаючи з 30-ї хвилини. Головний біль і біль у попереку також суттєво зменшувалися. Переносимість обох препаратів була доброю, однак у 16 випадках повідомлялося про побічні ефекти з боку ШКТ у групі диклофенаку, тоді як у групі німесуліду таких випадків було лише 7 [14].

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний німесулід представлений торговельною маркою **Німесил®** (виробництво «Берлін-Хемі Менаріні Груп», Німеччина). **Німесил®** швидко всмоктується із ШКТ, його концентрація в плазмі досягає максимуму через 1-3 год після прийому, що забезпечує швидкий знеболювальний ефект. Період напіввиведення препарату коливається від 3,2 до 6 годин. Це дозволяє приймати **Німесил®** перорально в дозі 100 мг двічі на день без накопичення в організмі. Швидкість елімінації діючої речовини не залежить від віку та статі (що надзвичайно важливо при виборі препарату в широкому віковому діапазоні), а також не зменшується за наявності помірно вираженої дисфункції нирок. Селективна дія препарату **Німесил®** дозволяє зберегти достатню концентрацію простагланідів, щоб забезпечити фізіологічний захист слизової оболонки і знизити частоту ускладнень із боку ШКТ.

**Згідно з результатами численних досліджень, багатокомпонентний механізм дії німесуліду зумовлює ефективне купірування больового синдрому при широкому спектрі захворювань, у тому числі при первинній дисменореї. Німесил® є оригінальним препаратом німесуліду з доведеними високими профілями ефективності та безпеки.**

Список літератури знаходиться в редакції.

