

Аменорея у пациенток с нервной анорексией – ожидать или лечить?

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva@mail.ru

Способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с нервной анорексией, предложенный автором, позволяет с позиций доказательной медицины своевременно предсказать дальнейшее течение заболевания и объективизировать показания для назначения заместительной гормональной терапии. Способ основан на определении уровня лептина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, расчете индекса массы тела и соотношения «лептин/индекс массы тела». Данный метод может использоваться при выборе тактики лечения пациенток с аменореей, обусловленной нервной анорексией.

Ключевые слова: нервная анорексия, аменорея, индекс массы тела, лептин, заместительная гормональная терапия

Введение

Однажды описанная Н. Brunch как «неотступное преследование худобы» нервная анорексия является расстройством пищевого поведения, которое обычно начинается в подростковом возрасте, иногда в препубертатном периоде, характеризуется страхом ожирения, аменореей, дисморфемией, приводящей к резкому истощению, а в отдельных случаях к летальному исходу [1]. У пациенток отмечаются определенные личностные черты, такие как стремление быть идеальной, сниженная самооценка, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная замкнутость, высокие достижения (но редко приносящие удовлетворение) и подавленность [2].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, нервная анорексия представляет собой расстройство, характеризующееся преднамерен-

ным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом. Масса тела сохраняется пациентками как минимум на 15% ниже ожидаемого уровня, индекс массы тела (ИМТ) – 17,5 кг/м² или ниже. Нарушение полового развития, роста и аменорея являются обязательными диагностическими признаками данного расстройства [3].

В динамике типичного синдрома нервной анорексии выделяют четыре этапа:

- 1) первичный инициальный;
- 2) аноректический;
- 3) кахектический;
- 4) этап редукции нервной анорексии [2].

Распространенность нервной анорексии среди девочек школьного возраста составляет 4,5–4,7 на 100 000 чел./лет [4]. Пациентки, как правило, относятся к среднему и высшему социально-экономическому слою общества.

Аменорея – постоянный признак нервной анорексии, обусловленный резким снижением гонадотропинов по сравнению с препубертатным уровнем, но точный механизм аменореи у пациенток с анорексией неизвестен. Состояние оси «гипоталамус – гипофиз – яичники» может также зависеть от степени дефицита массы тела, стадии болезни, подтипа синдрома, но в целом характеризуется регрессом до препубертатного состояния, что в литературе рассматривается как защитная реакция организма в условиях пищевого дефицита и психических нагрузок.

Известно, что подростковый возраст – критический период минерализации костей. Наличие гипоэстрогении обуславливает высокий риск развития остеопении и остеопороза [5]. Наиболее важными факторами, определяющими снижение минеральной плотности костной ткани при нервной анорексии, являются гипогонадизм, вторичный гиперпаратиреоз вследствие низкого потребления кальция и недостаточности витамина D, гиперкортицизм, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, а также продолжающаяся потеря массы тела [5]. В связи с тем что нервная анорексия развивается в первые три десятилетия жизни, последствиями сниженной пиковой костной массы может стать более быстрое прогрессирование остеопороза и более раннее его начало [5]. Патофизиология остеопороза при нервной анорексии



также до конца не ясна, но известно, что на фоне данной патологии степень остеопении выше, чем при гипоталамической аменорее другой этиологии [5].

В настоящее время описана роль жировой ткани как самостоятельного эндокринного органа, секретирующего более 20 биологически активных веществ, участвующих в регуляции пищевого поведения, нейроэндокринной и репродуктивной систем, а также процессов метаболизма. Идентификация и выделение в конце 1994 г. гена ожирения – *ob* – и его продукта лептина заставили по-новому взглянуть на механизмы, контролирующие массу тела [6]. По современным представлениям лептин подает сигнал в гипоталамус о количестве жировой ткани в организме. Посредством отрицательной обратной связи происходит запуск каскада реакций, направленных на увеличение или уменьшение количества жировой ткани, что проявляется усилением или ослаблением аппетита и расхода энергии.

Известно, что менархе наступает при достижении массы тела в среднем 47,8 кг и при отношении массы жировой ткани к общей массе тела 17%, в то время как для поддержания нормального менструального цикла этот показатель должен составлять 22% [7].

Если содержание жировой ткани в организме женщины меньше, то активность процессов экстрагонадной ароматизации андрогенов в эстрогены снижается, вследствие чего нарушается обратная связь в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники». К.К. Miller и соавт. выявили корреляцию между уровнем в плазме крови лептина и нарушениями в репродуктивной системе [8]. Авторы сравнили уровни лептина у пациенток с гипоталамической аменореей и у нормально менструирующих женщин такого же возраста, с равным (нормальным) значением ИМТ, одинаковой калорийностью пищевого рациона. Уровень лептина был значительно ниже у пациенток с гипоталамической

аменореей по сравнению с контрольной группой [8].

Обсуждается существование «критического уровня» лептина, при котором возможно становление менструального цикла [9]. Не исключено, что лептин выполняет роль метаболического сигнала, который обеспечивает связь между составом тела и репродуктивной функцией и является одним из факторов, поддерживающих цирхоральный ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [10]. На уровне гипоталамуса лептин влияет на продукцию нейропептидов с аноректическим действием (меланинстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг-гормон) и на уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи. Через специфические рецепторы гипоталамуса он подавляет синтез нейропептида Y (NPY), продуцируемого нейронами дугообразного ядра, что приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расходу энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях.

В основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии, лежит низкий уровень лептина [8]. Исследованиями последних лет установлено участие лептина не только в регуляции физиологических процессов, контролирующих вес, но и в патогенезе ожирения, нервной анорексии, кахексии и неспецифических расстройств пищевого поведения.

В результате пищевых ограничений и уменьшения процентного содержания жировой ткани концентрация лептина в сыворотке снижается. У пациенток с нервной анорексией (ИМТ 15,4 кг/м²) выявлено значительное снижение уровня лептина по сравнению с женщинами без расстройств пищевого поведения с нормальным ИМТ (3,61 и 9,37 нг/мл). Отмечено, что на фоне восстановления массы тела происходит повышение концентрации как лютеинизирующего гормона, так и лептина [8].

Внимание, уделяемое изучению нервной анорексии, помимо увеличения удельного веса данной нозологии в патологии пубертатного периода обусловлено развитием вторичного гипогонадизма, приводящего к гипоплазии матки и бесплодию в репродуктивном периоде.

В связи с малой изученностью особенностей патогенетических взаимоотношений между нарушениями репродуктивной функции и типом эндокринно-метаболических сдвигов единой тактики ведения этих пациенток не выработано. Известно, что лечение пациентов с анорексией должно быть направлено на нормализацию массы тела и пищевых паттернов. В литературе описаны психотерапевтические подходы, возможности парентеральной терапии тяжелых случаев кахексии при нервной анорексии. Однако рекомендации по восстановлению менструального цикла аккумулируют недостаточное число литературных источников, что создает необходимость поиска адекватных способов восстановления репродуктивной функции у данной категории пациенток с учетом преморбидного фона, стадии процесса и сопутствующих эндокринологических и психопатологических расстройств. Длительная (более 12 месяцев) терапия комбинированными оральными контрацептивами вызывает менструальноподобную реакцию у пациенток, но не влияет на течение остеопороза даже при дополнительном приеме препаратов кальция [11]. Комбинированные оральные контрацептивы оказывают в большей степени психотерапевтический эффект, поскольку демонстрируют пациентке и ее родственникам восстановление здоровья, но не нормализуют функцию яичников и не купируют явления остеопороза [12].

До настоящего времени не определены прогностические критерии восстановления менструального цикла после набора веса. Отсутствие единой точки зрения на целесообразность и сроки на-

значения половых гормонов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, пациенткам после нормализации массы тела создает необходимость поиска объективных прогностических маркеров дальнейшего течения заболевания.

Материал и методы

Для изучения роли лептина в развитии аменореи как результата нейроэндокринных нарушений при нервной анорексии, а также для определения динамики его сывороточной концентрации в процессе набора веса во время лечения нами проведено исследование уровня данного показателя, расчет ИМТ и соотношения «лептин/ИМТ» у 109 пациенток с установленным диагнозом «нервная анорексия».

На основании ретроспективного анализа историй болезни были выделены две подгруппы в зависимости от исхода заболевания: 1А – пациентки с невосстановленным менструальным циклом ($n = 52$), 1В – пациентки с восстановленным менструальным циклом ($n = 57$). Учитывая, что лечение осуществлялось по одному и тому же принципиальному методу – пищевая реабилитация на аноректическом этапе и негормональная стимуляция функции яичников на этапе редукции нервной анорексии с обязательным участием гинеколога, психиатра и эндокринолога, группы были полностью сопоставимы. В группу контроля были включены 20 дево-

чек-подростков с ИМТ 20,3 кг/м² (18,5; 24,9) без нарушений менструальной функции, не имевших отклонений в состоянии здоровья, обратившихся в консультативную поликлинику с целью прохождения профилактического осмотра (таблица).

Для того чтобы выяснить, при каких значениях ИМТ и лептина у пациенток на этапе редукции нервной анорексии произошло «разделение» на подгруппы (восстановление менструального цикла (1В) и отсутствие менструации, несмотря на набор заданного веса (1А)), мы провели ретроспективный анализ данных показателей и их соотношения в начале курации и через три месяца от начала лечения. Исследование уровней лептина выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA (США). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p = 0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Значения ИМТ у пациенток с нервной анорексией статистически обоснованно различались с показателями контрольной группы только на аноректическом этапе заболевания. В дальнейшем, после нормализации веса (этап редук-

ции нервной анорексии), различий в ИМТ между рассматриваемыми подгруппами и группой контроля выявлено не было ($p > 0,05$). У пациенток на этапе редукции нервной анорексии значения ИМТ максимально приблизились к данному показателю в менархе – 19,08 кг/м² (16,96; 21,05) (таблица).

На основании проведенного сравнительного анализа уровней лептина в двух исследованных подгруппах на этапе редукции нервной анорексии после набора заданного веса, но с продолжающейся аменореей (через три месяца от первоначального исследования и начала лечения) (таблица), для прогноза дальнейшего течения заболевания при помощи метода ROC-анализа мы установили диагностические пороги лептина и индекса «лептин/ИМТ» (нг/мл/кг/м²).

Для показателей лептина диагностический порог (cutoff) составил 23,5 нг/мл (чувствительность 82%, специфичность 60%, точность 72%), для индекса «лептин/ИМТ» – 0,8 нг/мл/кг/м² (чувствительность 57%, специфичность 86%, точность 70%). Зависимость между чувствительностью и специфичностью была описана с помощью ROC-кривой. Непосредственная оценка эффективности была получена расчетом численного показателя площади под кривой (AUC) с помощью метода трапеций. Для показателей лептина AUC составила 0,65, для индекса «лептин/ИМТ» – 0,72, что согласно экспертной шкале позволило оценить данные модели как хорошие.

Таблица. Динамика показателей лептина и ИМТ у пациенток 1В и 1А подгрупп

Этап	ИМТ, кг/м ²		Лептин, нг/мл		Лептин/ИМТ, нг/мл/кг/м ²	
	1В (n = 57)	1А (n = 52)	1В (n = 57)	1А (n = 52)	1В (n = 57)	1А (n = 52)
Аноректический	16,07 (15,01; 16,55) ^{1,3}	16,8 (13,9; 16,99) ^{1,3}	4,52 (2,2; 12,35) ^{1,3}	6 (3,5; 12,2) ^{1,3}	0,29 (0,14; 0,47) ^{1,3}	0,64 (0,5; 0,7) ^{1,3}
Редукция	18,63 (18,0; 19,3)	19 (18,4; 19,2)	25,7 (13,7; 34,2)	13 (8,5; 23,2) ^{2,3}	1,22 (0,8; 1,6)	0,68 (0,5; 1,1) ^{2,3}
Контроль (n = 20)	18 (17,8; 20)		18,4 (15,0; 30,75)		1,03 (0,8; 1,5)	

¹ Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с этапом редукции нервной анорексии.

² Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1В подгруппой.

³ Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.



При уровнях лептина и соотношении «лептин/ИМТ» выше диагностических порогов (cutoff) течение восстановительного периода соответствовало норме, уровни ниже cutoff считались критерием оценки неэффективности лечения и неблагоприятного прогноза восстановления менструального цикла. По предлагаемому способу получен патент на изобретение [13]. Оценку эффективности лечения мы рекомендуем проводить через три месяца от его начала. Оцениваемые параметры – уровень лептина в сыворотке крови и ИМТ.

Медикаментозная терапия

При наличии критериев, свидетельствующих об эффективном лечении, пациенткам наряду с продолжением программы пищевой реабилитации проводилась витаминотерапия с целью устранения нутриентного дефицита как фонового процесса для дальнейшего усугубления овариальной дисфункции. Применялся витаминно-минеральный комплекс (биологически активная добавка) Цикловита, в основу разработки которого легла схема циклической микронутриентной терапии. Принцип циклической витаминотерапии заключается в использовании в каждую фазу менструального цикла специальных доз определенных витаминов, способствующих нормализации уровня половых гормонов. В состав витаминно-минерального комплекса Цикловита входят витамины А, С, Е, В, D, тиоктовая кислота, марганец, лютеин, фолиевая кислота, селен, рутин, цинк, никотинамид, пантотенат кальция, йод.

Пациентки принимали витаминно-минеральный комплекс Цикловита внутрь, вместе с едой, запивая большим количеством жидкости. Длительность курса – три месяца. Схема приема: Цикловита 1 в течение первых 14 дней от начала лечения, для поддержания первой фазы менструального цикла, суточная доза – одна таблетка. Цикловита 2 –

с 15-го по 28-й день от начала лечения для восполнения дефицита витаминов и функциональной поддержки второй фазы цикла, в суточной дозе две таблетки. Кроме того, на данном этапе пациентки продолжали наблюдение у психиатра.

Эффективным считалось лечение, в результате которого через шесть месяцев от его начала восстанавливался менструальный цикл. На фоне применения витаминно-минерального комплекса Цикловита у 78% девочек, имевших благоприятный прогноз, возобновление менструаций произошло во время приема второй упаковки препарата (через 35–43 дня от начала терапии).

При продолжающейся аменорее, несмотря на нормализацию веса, и наличии критериев, определяющих неблагоприятный прогноз восстановления менструального цикла, включая ультразвуковые признаки гипоплазии матки и отсутствие динамики роста фолликулов, необходимо своевременно ставить вопрос о назначении заместительной гормональной терапии, которая преследует две важные цели. Во-первых, повышение плазменного уровня яичниковых гормонов до значений, близких к физиологическим, что позволяет предотвратить атрофические изменения в органах-мишенях – молочных железах и матке. Во-вторых, профилактика остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Потеря костной ткани при аменорее обусловлена теми же механизмами, что и в постменопаузе. Доказано, что у пациенток с аменореей на фоне нервной анорексии костная плотность коррелирует с массой тела, а ответная реакция костей на заместительную гормональную терапию зависит от поддержания адекватной массы тела и отсутствия гиперкортицизма, вызванного стрессом [14]. Риск переломов у пациенток с нервной анорексией в два – семь раз выше, чем у здоровых сверстниц, и сохраняется дольше десяти лет, даже у девочек с восстановленной массой тела [5].

В работе А. Genazzani и соавт. (2012) показано, что применение эстриола при гипогонадотропной функциональной гипоталамической аменорее стимулирует восстановление синтеза лютеинизирующего гормона [15]. Это свидетельствует о необходимости назначения заместительной гормональной терапии пациенткам молодого возраста не только для того чтобы восполнить дефицит половых гормонов, но и с целью «разблокировать» и модулировать синтез лютеинизирующего гормона гипофизом.

Для проведения заместительной гормональной терапии был выбран комбинированный препарат, содержащий эстрадиол (estradiol) в качестве эстрогенного составляющего и дидрогестерон (dydrogesterone) в качестве гестагенного компонента. В течение первых 14 дней лечения пациентки получали таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

После приема внутрь микронизированный эстрадиол легко всасывается, но активно метаболизируется. Основными неконъюгированными и конъюгированными метаболитами являются эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты проявляют эстрогенную активность как напрямую, так и после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат может участвовать в кишечечно-печеночной циркуляции. С мочой в основном выводятся глюкурониды эстрона и эстрадиола.

Прогестагенный компонент – дидрогестерон близок к натуральному прогестерону и является его ретроизомером. В силу особенностей химической структуры активность препарата повышается при приеме внутрь, что придает ему метаболическую стабильность. Отличительной особенностью является отсутствие побочного эстрогенного, андрогенного и минералокортикоидного влияния на организм. Дидрогестерон в дозе 10 мг обес-

печивает надежную защиту эндометрия, при этом не снижая положительное влияние эстрогенов на липидный состав крови и углеводный обмен.

Ультразвуковой контроль размеров матки и толщины эндометрия проводился один раз в шесть месяцев. Через шесть месяцев констатировали увеличение размеров матки до возрастной нормы у 49 (86%) пациенток, получавших данный вид терапии. Менструальноподобная реакция на фоне приема комбинированного препарата, содержащего

эстрадиол и дидрогестерон, началась после приема первой упаковки у 46 (80,7%) девочек, у трех (5,26%) – на фоне приема второй упаковки. У 14% девушек размеры матки не изменились, клинически констатировалась аменорея, что было обусловлено нерегулярным приемом препарата в связи с некомплаенсом.

Заключение

Применение изложенного способа прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с нервной анорек-

сией позволит не только своевременно выбрать адекватную терапию, но и предотвратить формирование репродуктивной патологии у пациенток на фоне овариального и нутриентного дефицита. Многолетний успешный опыт применения циклической витаминотерапии российскими гинекологами, особенно при нарушении менструального цикла у подростков, не потерял актуальность и в настоящее время, а арсенал используемых средств пополнился витаминно-минеральным комплексом Цикловита. ❀

Литература

1. Bruch H. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within. N.Y.: Basic Books, 1973. P. 294–295.
2. Seidenfeld M., Rickert V. Impact of anorexia, bulimia and obesity on the gynecologic health of adolescents // Am. Fam. Physician. 2001. Vol. 64. № 3. P. 445–450.
3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). М., 1999.
4. Smink F.R., van Hoeken D., Hoek H.W. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates // Curr. Psychiatry Rep. 2012. Vol. 14. № 4. P. 406–414.
5. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density // Gynecol. Endocrinol. 2010. Vol. 26. № 9. P. 652–657.
6. Панков Ю.А. Роль лептина и его белковых медиаторов в нейрофизиологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2005. № 2. С. 44–48.
7. Blumbulienė Z. Casual analysis of menstrual disorders in adolescent girls // Ginecol. Pol. 2003. Vol. 74. № 4. P. 267–273.
8. Miller K.K., Parulekar M.S., Schoenfeld E. et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. № 7. P. 2309–2312.
9. Laughlin G.A., Yen S.S. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 1. P. 318–321.
10. Travaglini P., Beck-Peccoz P., Ferrari C. et al. Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa // Acta Endocrinol. 1976. Vol. 81. № 2. P. 252–262.
11. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R. et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 176. № 5. P. 1017–1025.
12. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. С. 226–230.
13. Андреева В.О. Способ прогнозирования восстановления менструальной функции у пациенток с нервной анорексией: патент 2363002 Рос. Федерация. № 2008121776/15; заявл. 30.05.2008; опублик. 27.07.2009.
14. Шестакова И.Г. Возможности заместительной гормонотерапии в гинекологической практике // Гинекология. 2010. Т. 12. № 1. С. 10–13.
15. Genazzani A., Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A. et al. Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. № 2. P. 483–488.

Amenorrhea in Patients with Anorexia Nervosa – Wait or Treat?

V.O. Andreyeva

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva@mail.ru

A proposed method for prognosing recovery of menstrual cycle in patients with anorexia nervosa allows timely predicting further course of the disease and objectifying indications for applying a substitution hormone therapy by using evidence-based approach. The method implies measurement of leptin level in the blood serum by ELISA, calculation of the body mass index (BMI) as well as 'leptin/BMI' ratio. This approach may be applied while choosing a treatment strategy for females with amenorrhea caused by anorexia nervosa.

Key words: anorexia nervosa, amenorrhea, body mass index, leptin, substitution hormone therapy

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Эффективность циклической микроуридной терапии при нарушениях менструальной функции и состоянии неарте. О.А. Лимова, Л.З. Файлова, Е.Ю. Лисичкина, О.А. Громова и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №4, Том 14, 2012г. 2. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата ЦИКЛОВИТА в терапии синдромо-структурального напряжения. Е.Ю. Лисичкина, Гоголева М.В., Торшин М.О. и др., ГИНЕКОЛОГИЯ №2, Том 14, 2012г. *3 месяца.

Реклама.СРР № RU.77.99.11.003.Е.005497.06.14 от 20.06.2014 г.

ЦИКЛОВИТА®

ЦИКЛ ПО ПРАВИЛАМ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДВУХФАЗНЫЙ
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

ФОЛЛИКУЛИНОВАЯ ФАЗА



ЛЮТЕИНОВАЯ ФАЗА



СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

ЦИКЛОВИТА®

Способствует:

- улучшению самочувствия при менструациях
- облегчению предменструального напряжения
- улучшению состояния кожи, волос и ногтей

**СНИЖАЕТ РИСК ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**

Курсовой* прием Цикловита® способствует:

- Нормализации гормонального фона¹
- Восстановлению регулярного менструального цикла^{1,2}
- Снижению частоты, продолжительности и выраженности большинства симптомов ПМС^{1,2}

* В течение 3 месяцев

otc Pharm
ОТИСИФАРМ