Лечение предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами

К. Б. Логинова, к.м.н.¹

Г. М. Дюкова, д.м.н., проф.²

Ю. В. Доброхотова, д.м.н., проф.¹

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней
института профессионального образования³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Treatment of premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives

K.B. Loginova, G.M. Dyukova, Yu. V. Dobrokhotova, A.B. Danilov

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — это тяжелая форма предменструального синдрома (ПМС) с выраженными психоэмоциональными расстройствами. Частота встречаемости ПМДР у женщин репродуктивного периода Российской Федерации оценивается в среднем 15,6%. В основе развития ПМДР лежит индивидуальная чувствительность нейромедиаторов и нейропептидов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМДР используются препараты гормональной терапии — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), подавляющие овуляцию. Целью настоящего исследования была оценка эффективности КОК, содержащего дроспиренон, в терапии ПМДР. Материалы и методы: 78 женщинам репродуктивного периода проведены комплексное обследование и лечение симптомов ПМДР контрацептивами, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана). Результаты исследования: возраст пациенток с ПМДР составил в среднем 33,7 года; 55% женщин были в возрасте 25–34 лет; 97% нуждались в контрацепции; все представленные в группе женщины имели высшее образование, нормальную менструальную функцию и индекс массы тела. После 3 месяцев лечения отмечалось статистически значимое уменьшение более различной локализации, проблем с аппетитом, трудностей в общении с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома и в учебе. Через 6 месяцев терапии КОК психоэмоциональные симптомы, такие как депрессия, гнев, раздражение, эмоциональная лабильность, тревога, напряжение, потеря контроля, существенно регрессировали, при этом эффективность терапии достигала 50% по отношению к первоначальному фону. Физические симптомы ПМС, такие как отечность молочных желез, боли различных локализаций, нарушения сна, купировались в среднем на 70%. Выводы: КОК, содержащий дроспиренон, может использоваться для лечения тяжелой формы предменструального синдрома — ПМДР.

Ключевые слова: предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), комбинированный оральные контрацептив (КОК, содержащий дроспиренон), лечение ПМДР.

Summary

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a severe form of premenstrual syndrome (PMS) with severe psycho-emotional disorders. The frequency of occurrence of PMDD in women of the reproductive period of the Russian Federation is estimated at an average of 15.6%. The development of PMDD is based on the individual sensitivity of neurotransmitters and neuropeptides to fluctuations in the levels of sex steroid hormones of the ovulatory menstrual cycle, therefore, hormone therapy drugs are used for PMDD therapy — combined oral contraceptives (COC) that suppress ovulation. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of COC containing drospirenone in the treatment of PMDD. Materials and methods. 78 women of the reproductive period underwent a comprehensive examination and treatment of PMDD symptoms with contraceptives containing 30 mg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone (Midiana). Results of the study. The age of patients with PMDD averaged 33.7 years; 55% of women were between 25–34 years old; 97% needed contraception; all women represented in the group had higher education, normal menstrual function and body mass index. After 3 months of treatment, there was a statistically significant decrease in pain of various localization, problems with appetite, difficulties in communicating with others, sleep disturbances, and an increase in productivity at work, at home and in school. After 6 months of treatment, COC psycho-emotional symptoms, such as depression, anger, irritation, emotional lability, anxiety, tension, loss of control, significantly regressed, while the effectiveness of therapy reached 50% relative to the original background. Physical symptoms of PMS, such as swelling of the mammary glands, pain of various locations, sleep disturbances, were stopped on average by 70%. Conclusions. COC containing drospirenone can be used to treat severe premenstrual syndrome, i.e. PMDD.

Key words: premenstrual dysphoric disorder (PMDD), combined oral contraceptive (COC containing drospirenone), treatment of PMDD.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — это тяжелая форма предменструального синдрома (ПМС) с выраженными психоэмоциональными расстройствами. В настоящее время ПМДР находится в диагностическом статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5) [1] как отдельный раздел в рубрике «Депрессивные расстройства» со следующими критериями диагностики.

Критерий А — должны присутствовать 5 из 11 симптомов (включая как минимум 1 из первых 4):

- заметно подавленное настроение, чувство безнадежности или самоуничижения;
- беспокойство, напряжение, чувство «на грани»;
- аффективная лабильность;
- гнев, раздражительность или учащение межличностных конфликтов;

- снижение интереса к обычным занятиям (работа, школа, друзья, хобби);
- субъективное чувство трудности при концентрации;
- вялость, быстрая утомляемость или отсутствие энергии;
- изменения аппетита, тяга к специфической еде;
- гиперсомния или бессонница;
- чувство подавленности и утраты контроля;
- другие физические симптомы, такие как болезненность и (или) отеки молочных желез, головные боли, боли в суставах и (или) мышцах, ощущение вздутия живота или увеличение веса.

Критерий В — симптомы серьезные и мешают социальному, профессиональному, сексуальному или учебному функционированию.

Критерий С — симптомы прерывисто связаны с менструальным циклом и не должны представлять обострение симптомов другого расстройства, такого как депрессивное, паническое, дистимическое или расстройство личности.

Критерий D — критерии А, В, С должны быть подтверждены дневниками регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) в течение двух последовательных циклов, но предварительный диагноз может быть поставлен до этого подтверждения.

По данным, полученным в результате эпидемиологического исследования в Российской Федерации, частота встречаемости ПМДР у женщин репродуктивного периода оценивается в среднем 15,6% [2]. Исследования последних лет показывают распространенность ПМДР от 2 до 10%. Ранее считалось, что ПМДР развивается у женщин более позднего репродуктивного периода [3–6]. Однако М. Vichnin в 2006 году продемонстрировал, что подростки страдают ПМДР так же часто, как и взрослые женщины [8]. De Carvalho показал, что ПМДР в 17,6% присутствует у женщин в возрасте 18–24 лет [9]. В арабских странах из 508 молодых женщин, средний возраст которых был 28 лет, 18,6% соответствовали критериям ПМДР [10], М. Czajkowska в 2015 году диагностировала ПМДР у 8% женщин в возрасте 16–22 лет [11].

В основе развития ПМДР лежит индивидуальная чувствительность нейромедиаторов и нейропептидов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМДР используются препараты, воздействующие на нейромедиаторы, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и препараты гормональной терапии — комбинированные оральные контрацептивы (КОК), подавляющие овуляцию.

Эффективной стратегией лечения является начало терапии при появлении симптомов ПМДР [12]. Первой линией лечения ПМДР являются СИОЗС, вводимые с использованием режима прерывистой дозировки, то есть только во время лютеиновой фазы [13, 14]. Цикличность симптомов у женщин с ПМДР характеризуется большой индивидуальной вариабельностью, в результате чего число

необходимых дней лечения сильно колеблется. Многие женщины прекращают лечение из-за неприятных побочных эффектов антидепрессантов [15]. У молодых женщин репродуктивного возраста необходимость контрацепции при наличии симптомов ПМДР требует подбора другой терапии.

Так как симптомы ПМДР отсутствуют в ановуляторных циклах, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) представляют альтернативу в лечении. Одним из представителей КОК, зарегистрированных Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения ПМДР, является КОК, содержащий дроспиренон и этинилэстрадиол. Дроспиренон — это первый синтетический прогестин в составе КОК, который является аналогом спиронолактона и обладает антиминералокортикоидными, антиандрогенными свойствами, за счет которых эффективно снижается выраженность гирсутизма, себореи и акне [16]. Pearlstein T. B. в контролируемом рандомизированном исследовании показал клиническую эффективность КОК, содержащих дроспиренон, при лечении эмоциональных и физических симптомов, ассоциированных с ПМДР [17]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что комбинация КОК с дроспиреноном более эффективна, чем плацебо [18, 19].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности КОК с дроспиреноном в терапии ПМДР.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и кафедры неврологии ИПО Сеченовского университета 78 женщинам репродуктивного периода проведено комплексное обследование и лечение симптомов ПМДР контрацептивом, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана).

Все пациентки до включения в исследование вели дневники регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) в течение двух менструальных циклов. Критериями включения являлись наличие или усиление симптомов ПМДР за 7–10 дней до менструации с последующим исчезновением или уменьшением проявлений ПМДР в течение I фазы менструального цикла, отсутствие психических заболеваний, отсутствие приема КОК и СИОЗС на момент обследования и за 6 месяцев до включения в группы.

В последующем в специально разработанной карте обследования производились регистрация социодемографических данных, данных анамнеза (перенесенных заболеваний, наследственности, сопутствующих заболеваний), анализ менструальных календарей (ДРЕП) до и во время лечения (через 3 и 6 месяцев), а также комплексное клиническое обследование: биохимическое исследование крови, общеклинические исследования, гемостазиограмма, содержание гормонов в сыворотке крови, определение катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин), ультразвуковые исследования щитовидной железы, молочных желез, органов малого таза, маммография (при необходимости).

Таблица

Наиболее часто встречающиеся признаки ПМДР до и после 3 и 6 месяцев лечения (%)

Признаки	До лечения, количество женщин	3 месяца КОК, количество женщин, %	6 месяцев КОК, количество женщин, %	Р после 3 месяцев	Р после 6 месяцев
Депрессия	38	33 (86,8)	19 (50%)*	0,2430	0,0002
Гнев, раздражение	42	36 (85,7)	20 (53%)*	0,1720	< 0,0001
Эмоциональная лабильность	45	38 (84,4)	21 (52%)*	0,1190	< 0,0001
Тревога, напряжение	32	30 (93,8%)	18 (44%)*	0,6120	< 0,0001
Трудности концентрации	35	33 (94,3)	17 (52%)*	0,6140	< 0,0001
Снижение интереса	8	6 (75,0%)	4 (50,0%)	0,5780	0,2829
Усталость недостаток энергии	23	18 (78,3%)	13 (56,4%)	0,2323	0,0258
Изменения сна (сонливость, бессонница)	27	14 (51,9%)*	8 (29,6%)*	0,0054	0,0001
Отечность молочных желез	73	68 (93,2%)	25 (34,2%)*	0,2510	< 0,0001
Боль различной локализации	65	42 (84,0%)*	18 (27,7%)*	0,0417	< 0,0001
Изменение аппетита	50	36 (72,0%)*	25 (50,0%)*	0,0052	< 0,0001
Потеря контроля	4	3 (75,0%)	2 (50,0%)*	0,7490	0,0001
Наличие проблем с окружающими	44	31 (70,5%)*	14 (31,8%)*	0,0081	< 0,0001
Проблемы с социализацией	8	7 (13,0%)	4 (50,0%)	0,7744	0,2829
Нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, учебе	45	32 (71,1%)*	22 (48,9%)*	0,0082	< 0,0001

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток с ПМДР составил 33,7 года, более половины (55 %) из обследованных женщин были в возрасте 25–34 лет, 97 % женщин были замужем и нуждались в контрацепции, все представленные в группе женщины имели высшее образование, нормальную менструальную функцию и индекс массы тела.

Наиболее беспокоящими симптомами ПМДР были ощущения эмоциональной лабильности, гнева и раздражения, депрессии, трудности с концентрацией, наличие проблем с окружающими, нарушение эффективности и продуктивности на работе, дома, в учебе, изменения аппетита, а также наличие физических симптомов в виде отеков молочных желез, общей отечности, болей различной локализации.

После анализа ДРЕП двух менструальных циклов баллы ПМДР в первой фазе менструального цикла составили $15,3 \pm 3,5$, а во второй — $57,6 \pm 14,7$.

Данные клинического обследования женщин не обнаружили никаких отклонений. С учетом клинических проявлений ПМДР, отсутствия противопоказаний к назначению КОК, наличия необходимости контрацепции, было назначено лечение КОК, содержащим 30 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (Мидиана).

После 3 месяцев лечения КОК отмечалось статистически значимое уменьшение болей различной локализации, проблем с аппетитом, трудностей в общении с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома и в учебе.

Через 6 месяцев терапии психоэмоциональные симптомы, такие как депрессия, гнев, раздражение, эмоциональная лабильность, тревога, напряжение, потеря контроля существенно регрессировали, при этом эффективность терапии достигала в среднем на 50 % и более по отношению к первоначальному фону (см. табл.). Физические симптомы ПМС, такие как отечность молочных желез, боли различных локализаций, нарушения сна, купировались в среднем на 70 %.

Обсуждение

ПМДР — наиболее тяжелое проявление ПМС, в котором доминируют эмоционально аффективные синдромы. Наиболее частыми симптомами являются раздражительность, вплоть до вспышек гнева, лабильность настроения и дисфория. Не случайно термин «дисфория» звучит в названии синдрома. Кроме того, также отмечается нарастание депрессии и тревоги.

Соответственно данным нашего исследования распространенность ПМДР в РФ составила 15,6 %, при этом ПМДР чаще обнаруживается и впервые возникает в раннем репродуктивном возрасте [2]. Наличие ПМДР снижает

качество жизни, мешает осуществлению жизненных планов. Сопутствующая дисменорея усугубляет негативное воздействие на качество жизни женщин с ПМС / ПМДР. Так, О. Derman (2004) обнаружил, что 71 % девочек с дисменореей имеют ПМС [20]. М. Steiner (2011) предоставил данные, свидетельствующие, что у 578 подростков 12–18 лет ПМДР встречается в 29,6 % случаев и в 63,7 % оно сочетается с тяжелой дисменореей [21]. М. Kitamura (2012) выявил прямую связь между тяжестью дисменореи и тяжестью ПМС [22].

Полученные в данном исследовании результаты 3-месячной терапии ПМДР с помощью КОК, а именно уменьшение более различной локализации, повышение продуктивности на работе и в учебе, соответствуют данным Кохрановского обзора об эффективности использования КОК, содержащих дроспиренон, по сравнению с плацебо в лечении ПМС / ПМДР [23].

Кроме того, использование КОК, содержащих дроспиренон не оказывает негативного влияния на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и оказывает значимый антианδροгенный эффект. В литературе имеются данные положительного влияния КОК, содержащего дроспиренон, на такие состояния кожи, как акне вульгарис и даже гангренозную пиодермию [24, 25, 26].

Наше исследование показало эффективность терапии КОК с дроспиреноном (Мидиана) при его применении в течение 6 месяцев. Отмечено прогрессивное снижение проявлений психоэмоциональных и физических симптомов ПМС до 70 % по сравнению с результатом терапии после 3 месяцев лечения (25 %). Эти результаты позволяют рекомендовать препарат для долговременной терапии наиболее тяжелой формы ПМС — ПМДР.

Таким образом, комбинированный оральные контрацептив, содержащий дроспиренон (Мидиана), обладает не только хорошим контрацептивным эффектом, надежно предохраняющим от нежелательной беременности, но и может использоваться для лечения тяжелой формы предменструального синдрома — ПМДР.

Список литературы

1. American Psychiatric Assn A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 5th ed American Psychiatric Publishing; Arlington: 2013.
2. Доброхотова Ю.Э., Дюкова Г.М., Логинова К.Б. Распространенность предменструального синдрома в популяции женщин России. Эпидемиологическое исследование. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011 (2): 182.
3. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSSST) for clinicians. Arch Womens Ment Health 2003. 6: 203–9.
4. Sveindottir H, Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicity and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol Scand 2000. 79: 405–13.
5. Wittchen H, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. Psychol. Med. 2002. 32: 119–32.
6. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). Psychoneuroendocrinology 2003. 28 (Suppl 3): 1–231.
7. Angst J, Sellaro R, Merikangas K, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. Acta Psychiatr Scand. 2001. 104: 110–6.
8. Vichnin M, Freeman E. W, Lin H. et al. Premenstrual Syndrome (PMS) in Adolescents: Severity and Impairment. Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology. 2006. N 19. P. 397–402.
9. de Carvalho AB, Cardoso TA, Mondin TC et al. Prevalence and factors associated with Premenstrual Dysphoric Disorder: A community sample of young adult women. Psychiatry Res. 2018. Jun 26; 268: 42–45. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.005.
10. Osman OT, Sabri S, Zoubeidi T et al. Prevalence, Severity, and Correlates of Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Among Women in the Arabian Peninsula. Prim Care Companion CNS Disord. 2017. Jul 6; 19 (4). pii: 17m02112. doi: 10.4088/PCC.17m02112.
11. Czajkowska M, Draszol-Cop A, Gałazka I et al. Menstrual Cycle and the Prevalence of Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder in Adolescent Athletes. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015. Dec; 28 (6): 492–8. DOI: 10.1016/j.jpag.2015.02.113.
12. Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2015; 72 (10): 1037–44.
13. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013 (6): CD001396.
14. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2): CD001396.
15. Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Bjorn I, Nordh O. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2000; 21 (4): 205–11.
16. Krattenmacher R. Drospirenon: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestagen. Contraception 2000; 62 (1): 29–38.
17. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenon — containing oral contraceptive formulation. Contraception 2005; 72 (6): 414–21 DOI: 10.1016/j.contraception.2005.08.021.
18. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. Obstet Gynecol. 2005; 106 (3): 492–501.
19. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 (2): CD006586.
20. Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H et al. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Japanese Collegiate Athletes. Pediatr Adolesc Gynecol. 2015. Aug; 28 (4): 215–8. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.07.006. Epub 2014 Jul 22.
21. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004. Oct 15; 116 (2): 201–6.
22. Steiner M, Peer M, Palova E et al. The premenstrual symptoms screening tool revised for adolescents (PSSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. Arch Womens Ment Health. 2011. 14: 77–81.
23. Kitamura M, Takeda T., Koga Sh. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. Arch Womens Ment Health. 2012. 15: 131–133 DOI 10.1007/s00737-012-0266-2.
24. Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. Gynecol Endocrinol. 2015; 31 (11): 912–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1062860.
25. Shariff A, Keck L, Zlotoff B. Acne vulgaris in the context of complex medical co-morbidities: the management of severe acne vulgaris in a female with retinitis pigmentosa utilizing pulse dye laser in conjunction with medical therapy. Dermatol Online J. 2014. Mar 17; 20 (3). pii: doj_21763.
26. Jourabchi N, Rhee SM, Lazarus GS. Premenstrual flares of pyoderma gangrenosum controlled with use of a combined oral contraceptive and antiandrogen (ethinyl estradiol/drospirenone Br J Dermatol. 2016 May; 174 (5): 1096–1097. DOI: 10.1111/bjd.14332. Epub 2016 Jan 28. doi: 10.1155/2013/487143.

Для цитирования. Логинова К.Б., Дюкова Г.М., Доброхотова Ю.Б., Данилов А.Б. Лечение предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 23–26.