

# Возможности КОК–ДРСР у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла

Н. Х. Хаджиева<sup>1</sup>, И. В. Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“), Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности КОК–ДРСР в контроле психосоматических симптомов у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла.

**Материалы и методы.** В наблюдательном исследовании приняли участие 28 женщин в возрасте от 18 до 39 лет с соматоформным тревожным расстройством и нарушениями менструального цикла, появившимися в результате стрессовых событий и не имевшими тенденции к улучшению в процессе терапевтической модификации образа жизни и применения средств для улучшения адаптации. С целью предохранения от беременности и контроля менструального цикла пациенткам был назначен комбинированный оральная контрацептив, содержащий дроспиренон (ДРСР–КОК) в режиме «24 + 4». До начала исследования, через 3 и 6 месяцев после начала терапии оценивались психосоматические симптомы тревожного расстройства.

**Результаты.** Прием ДРСР–КОК (Димиа) приводил к достоверному снижению частоты и выраженности психосоматических симптомов через три цикла терапии с сохранением эффекта при продолжении приема.

**Заключение.** Прием ДРСР–КОК эффективен в облегчении психосоматических симптомов у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стресс, менструальный цикл, олигоменорея, предменструальный синдром, гипоталамическая дисфункция, дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of COC-DRSP in women with stress-dependent menstrual irregularities

N. Kh. Khadzhieva<sup>1</sup>, I. V. Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Purpose of the study.** Evaluation of the effectiveness and safety of COC-DRSP in the control of psychosomatic symptoms in women with stress-dependent menstrual irregularities.

**Materials and methods.** The observational study involved 28 women aged 18 to 39 years with somatoform anxiety disorder and menstrual irregularities resulting from stressful events and did not have a tendency to improve in the process of therapeutic lifestyle modification and the use of means to improve adaptation. In order to prevent pregnancy and control the menstrual cycle, the patients were prescribed a combined oral contraceptive containing drospirenone (DRSP-COC) in the «24 + 4» regimen. Prior to the study, 3 and 6 months after initiation of therapy, psychosomatic symptoms of anxiety disorder were assessed.

**Results.** Reception of DRSP-COC (Dimia) led to a significant decrease in the frequency and severity of psychosomatic symptoms after three cycles of therapy with the preservation of the effect with continued administration.

**Conclusion.** DRSP-COC is effective in relieving psychosomatic symptoms in women with stress-related menstrual irregularities.

**KEY WORDS:** stress, menstrual cycle, oligomenorrhea, premenstrual syndrome, hypothalamic dysfunction, drospirenone, combined oral contraceptives.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

Очевидно, что не только стресс влияет на менструальный цикл, но и половые стероиды участвуют в реакциях центральной нервной системы (ЦНС) на внешние воздействия [1–3]. Гормоны яичников оказывают эффекты на высвобождение, захват и метаболизм нейромедиаторов – дофамина, ГАМК и др., обеспечивают нормальную деятельность ЦНС благодаря повышению активности митохондрий нейронов, увеличению мозгового кровотока со снижением сопротивления в сосудах, изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера и увеличивают транспорт глюкозы, а также обладают прямым нейропротекторным и репаративным

действием [4–6]. Специфические структурные эффекты половых стероидов реализуются в разрастании нейритов, синаптогенезе, дендритном ветвлении, миелинизации и других механизмов нейропластичности.

Стресс-индуцированная гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), с одной стороны, нарушает нейропластичность ЦНС, с другой – гиперкортизолемиа, являющаяся результатом гиперактивности ГГНО, подавляет функцию яичников, вследствие чего могут формироваться заболевания репродуктивной системы [1, 3, 7–10]. Функциональные нарушения менструального цикла, сопряженные с воз-

действием стрессового фактора, часто сочетаются с психосоматическими симптомами и фактически могут рассматриваться как одно из проявлений соматоформного тревожного расстройства. Подход к лечению подобных нарушений предполагает не только восстановление ритма менструаций, но и воздействие на психосоматический кластер, что в целом значительно улучшает качество жизни женщины. Учитывая влияние половых гормонов на головной мозг, представляется обоснованным их использование для терапии стресс-зависимых нарушений в целом.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности и безопасности дроспиренон-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (ДРСП-КОК) в контроле психосоматических симптомов у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла.

### Материалы и методы исследования

Нами было проведено наблюдательное исследование среди женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла (НМЦ).

В исследование включались женщины, соответствующие следующим критериям: возраст 18–39 лет; расстройства менструального цикла нормогонадотропного характера; указание на стрессовое событие, как предполагаемую причину нарушения менструального цикла; регулярный менструальный цикл не менее чем в течении года до стрессового события; индекс массы тела (ИМТ) от 18,0 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>; отсутствие гормональной терапии в течение не менее 6 месяцев до момента обращения; отсутствие результата в отношении регуляции менструального цикла от применения терапии, направленной на повышение адаптационных резервов организма в течение трех месяцев; регулярная половая жизнь; заинтересованность в предохранении от беременности на срок не менее полугода; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: органические заболевания репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, патология эндометрия и др.) как причина нарушений цикла; эндокринопатии (заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, аденома гипофиза, врожденная гиперплазия надпочечников и др.); функциональная гипоталамическая аменорея; нервно-психические заболевания; планирование беременности; противопоказания к применению КОК.

Набор участниц исследования происходил из 82 женщин со стресс-зависимыми НМЦ, первично обследованных для подбора терапии, направленной на коррекцию менструальной дисфункции и ассоциированных с менструациями нарушений. В период скрининга мы проводили экспериментально-психологическое обследование с использованием шкалы депрессии Бека, шкалы тревожности Спилбергера – Ханина, шкалы жизненных событий Холмса – Рея, опросников по оценке качества ночного сна и вегетативных расстройств. В ходе ис-

следования также были выполнены изучение общего и гинекологического анамнеза, физикальный и гинекологический осмотр, определение уровня гипофизарных гормонов и стероидных гормонов, продуцируемых периферическими эндокринными железами, ультразвуковое сканирование органов малого таза (УЗИ).

После обследования всем 82 пациентам в течение 3 месяцев было проведено негормональное лечение, направленное на повышение адаптационных ресурсов организма. В качестве негормональной терапии мы использовали терапевтическую модификацию образа жизни, ноотропные средства, лекарственные растительные препараты и микронутриенты. Индивидуальный выбор средств негормональной регуляции был основан на описанных в литературе способах коррекции стресс-зависимых расстройств [10–14].

Эффект негормональной терапии был оценен через 3 месяца по характеристикам менструального цикла в сравнении с предшествующими тремя месяцами и разрешению психосоматических симптомов. При отсутствии тенденции к нормализации менструального цикла всем пациентам назначалась гормональная терапия. Двадцати восьми женщинам с нормогонадотропными нарушениями, живущим регулярной половой жизнью и не планирующим беременность, был рекомендован прием микродозированного монофазного КОК с дроспиреноном (ДРСП-КОК): 20 мкг ЭЭ + 3 мг ДРСП в режиме «24 таблетки с активными компонентами и 4 таблетки плацебо (Димиа)».

Предметом исследования были частота и выраженность психосоматических симптомов у включенных в исследование женщин, которые измерялись перед началом приема ДРСП-КОК, через 3 и 6 циклов приема. Учитывая наибольшую изученность данного кластера на клиническом материале наблюдений предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), мы выбрали для оценки перечень симптомов, используемый в диагностике ПМС/ПМДР. Выраженность симптомов определялась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 1 – очень слабый симптом, 10 – нестерпимый симптом. Пациентки заполняли анкету самостоятельно.

Изначально у женщин с регулярным циклом симптомы оценивались за 6 дней до менструации и 1-й день менструального кровотечения; у пациенток с олигоменореей в произвольно выбранный 7-дневный период. В ходе исследования симптомы оценивались в период приема 19–25 таблеток ДРСП-КОК.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 2.1.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения

количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Холма. В ходе анализа использовались три уровня значимости различий:  $p < 0,050$ ;  $p < 0,010$ ;  $p < 0,001$  – достоверность различий 95,0, 99,0 и 99,9% соответственно.

### Результаты исследования

В соответствии с критериями включения в исследовании приняли участие 28 женщин в возрасте от 18 до 39 лет, средний возраст –  $25,90 \pm 5,78$  года. Среди нарушений менструального цикла у участниц исследования доминировала олигоменорея – 26 (92,9%), ПМС был диагностирован у 2 (7,1%) пациенток. Все (100%) женщины связывали нарушение менструального цикла с перенесенным или текущим стрессовым событием.

Клинико-anamnestическая оценка показала, что текущий эпизод нарушений не был первым у обследованных женщин – в их историях уже были отмечены НМЦ в ответ на высокую стрессовую нагрузку. Гормональный профиль участниц исследования демонстрировал нормогонадотропный статус без отклонений показателей пептидных и стероидных гормонов от референсных значений. Психологическое тестирование указывало на наличие тревожных и депрессивных нарушений при явном доминировании тревоги.

Распространенность психосоматических симптомов у обследованных женщин представлена в таблице 1. Несмотря на олигоменорею, 92,2% участниц исследования жаловались на боль в молочных железах, причем ощущали масталгию как вероятный предвестник менструации и были разочарованы отсутствием менструального кровотечения. Вслед за масталгией наибольшую распространенность демонстрировали психические и поведенческие симптомы (эмоциональная лабиль-

Наличие симптома	1-й визит	2-й визит	3-й визит	p
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Вздутие живота	20 (71,4%)	16 (57,1%)	10 (35,7%)	< 0,001*
Отечность	10 (35,7%)	6 (21,4%)	5 (17,9%)	0,015*
Масталгия	26 (92,9%)	12 (42,9%)	4 (14,3)	< 0,001*
Потливость, чувство жара	13 (46,4%)	9 (32,1%)	3 (10,7%)	< 0,001*
Тошнота, рвота	8 (28,6%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)	0,022*
Учащенное сердцебиение	10 (35,7%)	7 (25%)	5 (17,9%)	0,093
Гиперчувствительность	12 (42,9%)	7 (25%)	6 (21,4%)	0,006*
Головная боль	13 (46,4%)	8 (28,6%)	6 (21,4)	0,004*
Кожные высыпания, угри	15 (53,6%)	7 (25%)	2 (7,1%)	0,001*
Головокружение	8 (28,6%)	4 (14,3%)	3 (10,7%)	0,015*
Тревога, беспокойства	22 (78,6%)	12 (42,9%)	7 (25%)	0,001*
Депрессия	18 (64,3%)	10 (35,7%)	3 (10,7%)	< 0,001*
Раздражительность	24 (85,7%)	12 (42,9%)	10 (35,7%)	< 0,001*
Эмоциональная лабильность	24 (85,7%)	12 (42,9%)	7 (25%)	< 0,001*
Утомляемость, слабость	20 (71,4%)	9 (32,1%)	5 (17,9%)	< 0,001*
Буллимия	10 (35,7%)	4 (14,3%)	1 (3,6%)	< 0,001*
Агрессивность	20 (71,4%)	12 (42,9%)	5 (17,9%)	< 0,001*
Плаксивость	20 (71,4%)	10 (35,7%)	4 (14,3%)	< 0,001*
Нарушение концентрации	15 (53,6%)	10 (35,7%)	3 (10,7%)	< 0,001*
Снижение памяти	12 (42,9%)	7 (25%)	1 (3,6%)	< 0,001*
Эмоциональная изоляция	8 (28,6%)	5 (17,9%)	2 (7,1%)	0,011*
Повышенный аппетит	22 (78,6%)	9 (32,1%)	3 (10,7%)	< 0,001*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – статистически значимая достоверность различий при сравнении данных, полученных на первом и третьем визитах.

ность, раздражительность, тревога, беспокойство, повышенный аппетит, утомляемость, слабость, плаксивость, агрессивность), среди физических симптомов превалировал метеоризм.

Через три цикла приема ДРСП-КОК (Димиа) в режиме «24 + 4» пациентки были приглашены на повторный визит. Все женщины были удовлетворены приемом КОК и сообщили о субъективном улучшении самочувствия на фоне их использования. Были достигнуты значимые изменения по наиболее беспокоящим пациенток симптомам. Жалобы на масталгию сократились более чем в два раза, аналогично, в два раза или более, уменьшилось число поведенческих и психических жалоб, преобладавших в перечне исходных симптомов. Более устойчивыми к терапии оказался метеоризм, занявший лидирующую позицию по распространенности среди других жалоб на втором визите. Тем не менее общая оценка выраженности симптомов по ВАШ продемонстрировала существенное улучшение на втором визите – редукция составила 42,3% (табл. 2, 3; рис. 1).

После шести циклов приема ДРСП-КОК (Димиа) на третьем визите общая оценка выраженности симптомов продемонстрировала дополнительную положительную динамику, но не столь существенную по сравнению с достигнутой после первых месяцев использования КОК. Сравнение оценки выраженности симптомов до и после 6 месяцев приема ДРСП-

Таблица 2  
Сумма баллов по всем симптомам до и во время приема ДРСП-КОК

Этапы наблюдения	M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Min	Max
1-й визит (сумма баллов)	120,50	103,50–164,00	87,00	192,00
2-й визит (сумма баллов)	73,18 ± 14,73	67,47–78,89	50,00	98,00
3-й визит (сумма баллов)	62,79 ± 14,23	57,27–68,31	37,00	89,00

Таблица 3  
Сумма баллов по всем симптомам до и во время приема ДРСП-КОК

Этапы наблюдения						p
1-й визит		2-й визит		3-й визит		
Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
120,50	103,50–164,00	69,50	61,75–87,75	63,50	51,75–73,50	< 0,001

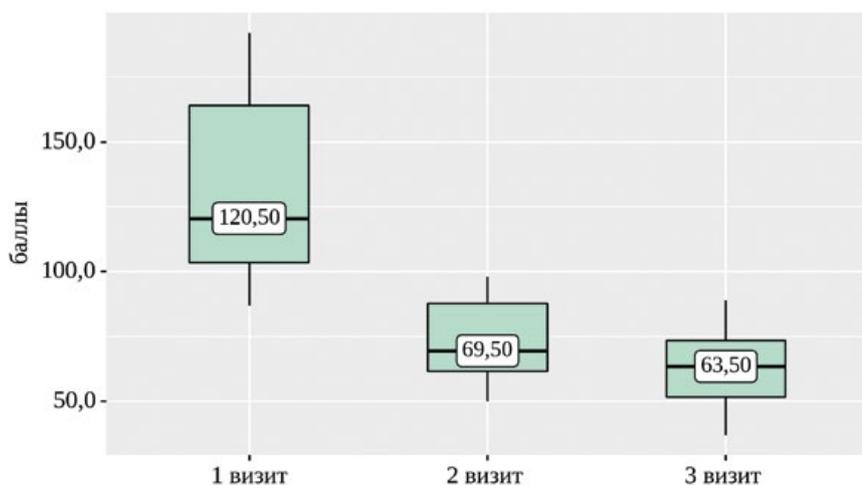


Рисунок. Динамика психосоматических симптомов до и во время приема ДРСП-КОК

КОК показало достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение числа баллов по ВАШ (табл. 2, 3; рис. 1). При анализе распространенности отдельных симптомов также было получено достоверное улучшение по всем показателям, кроме учащенного сердцебиения (табл. 1).

В процессе приема ДРСП-КОК (Димиа) у всех женщин наблюдался хороший контроль менструального цикла с регулярными кровотечениями отмены при отсутствии межменструальных кровотечений. Субъективная оценка эффективности терапии и приверженность к приему КОК была высокой – ни одна пациентка не отказалась от их использования до конца периода наблюдения.

### Обсуждение результатов исследования

Трудно сказать, в большей или меньшей степени, по сравнению с мужчинами, женщины подвержены стресс-зависимым расстройствам, но однозначным является тот факт, что у женщин существует чувствительный индикатор аномального течения приспособительных реакций – менструальный цикл [2, 5]. В то же время отсутствие регулярных менструаций становится дополнительным стрессором для женщин, что со временем может привести к нежелательным последствиям в виде соматизации стресса. Необходимость регуляции менструального цикла в этой связи представляется остро актуальной, но пренебрегать сопутствующими психосоматическими симптомами тоже нельзя. Именно эти симптомы значительно снижают качество жизни пациенток, а лечение, направленное на коррекцию менструального цикла,

далеко не всегда способно оказать положительное действие в их отношении. С другой стороны, терапия психосоматических расстройств имеет ограниченные возможности в коррекции менструального цикла, особенно у женщин с повторными эпизодами НМЦ. Комбинированные гормональные контрацептивы в данной ситуации могут быть средством первого выбора, поскольку одновременно контролируют менструальный цикл и могут положительно подействовать на процессы в ЦНС. В нашем исследовании показана эффективность ДРСП-КОК в отношении психосоматических симптомов у женщин со стресс-зависимыми НМЦ.

Преимуществом дроспиренона в составе КОК является его тканевой и центральный антистрессовый эффекты, связанные с конкурентным ингибированием рецепторов минералокортикоидов и, соответственно, снижением органповреждающего действия избыточно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [15–19]. Длительное сохранение активности РААС является одним из компонентов незавершенной стрессовой реакции и несет ответственность за развитие сердечно-сосудистых нарушений [15]. Задержка натрия и потеря калия, развитие отеков и связанных с ними клинических симптомов представляют еще один негативный исход избыточной активности РААС. Но поскольку рецепторы минералокортикоидов присутствуют также в головном мозгу, напряженное функционирование РААС несет в себе также угрозу нарушений психической деятельности и вегетативного обеспечения, формируя психосоматические симптомы [19].

Избыточная активность РААС в гинекологической практике хорошо иллюстрируется примером ПМС/ПМДР и возможностями терапии этих состояний с помощью КОК [20, 21]. Комбинированные оральные контрацептивы, как группа препаратов в целом, могут быть отнесены к адаптогенам. У пациенток, принимающих КОК, отмечается четкая тенденция к восстановлению корково-подкорковых соотношений, улучшаются функции холинергиче-

ских и моноаминергических структур, обеспечивающих нейротрансмиттерную передачу [20, 21]. Этот эффект связывают с входящим в состав КОК этинилэстрадиолом, который обладает способностью повышать концентрацию и активность нейромедиатора серотонина в головном мозгу.

С другой стороны, существуют свидетельства неблагоприятного влияния КОК на ЦНС, которое выражается в нарушениях настроения и признаках вегетативной дисфункции [22]. В нашем исследовании мы не наблюдали неблагоприятных эффектов использования КОК-ДРСП со стороны ЦНС. Мы связываем это со свойствами дроспиренона, который, будучи близок как натуральному прогестерону, так и спиронолактону, обладает адаптогенными способностями. Другим объяснением отсутствия нежелательных реакций на прием КОК может служить позитивное восприятие женщинами их использования, особенно в контексте регулирующих влияний на нарушенный менструальный цикл.

Очевидно, у женщин с рецидивирующими НМЦ стресс становится повреждающим фактором, который вызывает прогрессивное угнетение функции яичников, и, как демонстрируют данные литературы [23] и результаты нашего исследования, без применения антистрессовой терапии возможность нормализации ритма менструации у таких женщин сомнительна. Использование ДРСП-КОК (Димиа) представляется оптимальным выбором антистрессовой терапии, поскольку сочетает в себе уникальное двойное действие в отношении регуляции менструального цикла и купирования сопровождающих НМЦ психосоматических симптомов.

#### Список литературы / References

1. Shama R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11: 66. DOI: 10.1186/1477-7827-11-66.
2. Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2224. DOI: 10.3390/ijms18102224.
3. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*. 2014; 127 (1): 109–35. DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5.
4. Стеняева Н. Н., Хритинин Д. Ф., Григорьев В. Ю., Кузмин А. А. Половые стероиды и функции головного мозга. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 9–14. Stenyayeva N. N., Khritinin D. F., Grigoriev V. Yu., Kuzemin A. A. Sex steroids and brain function. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 9–14.
5. Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol*. 2014 Jul; 4 (3): 1121–55. DOI: 10.1002/cphy.c130054. PMID: 24944032.
6. Labombarda F, Garcia-Ovejero D. Give progesterone a chance. *Neural Regen Res* 2014; 9 (15): 1422–4. DOI: 10.4103/1673-5374.139456.
7. Кубасов Р. В., Барачевский Ю. Е., Лупачев В. В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 1010–1014.

- Kubasov R. V., Barachevsky Yu. E., Lupachev V. V. Functional changes in the pituitary-gonadal and thyroid endocrine links in response to stress factors. *Basic research*. 2014; 10: 1010–1014.
8. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol*. 2014; 26 (9): 573–586. DOI: 10.1111/jne.12179.
  9. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 2 (100): 48–57 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031.
  10. Dome P, Tombor L, Lazary J, Gonda X, Rihmer Z. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res Bull*. 2019; 146: 51–78. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.015.
  11. Pattanittum P, Konyanone N, Brown J, Sangkomkarnhang US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3 (3): CD002124. DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
  12. McCabe D. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017 DOI: 10.11124/JBISIR-2016-002965.
  13. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетрашвили Н. К. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии. *Гинекология*. 2018; 20 (6): 60–66. doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28
  14. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Tetraushvili N. K. The use of riboflavin and magnesium citrate in obstetrics and gynecology. *Gynecology*. 2018; 20 (6): 60–66.
  15. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, Torres ILS, Antunes LC. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *J Pain Res*. 2019; 12: 545–556. DOI: 10.2147/JPR.S176857.
  16. 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): 912–915 DOI: 10.3109/09513590.2015.1062860.
  17. Machado RB, Pompei Lde M, Giribela AG, Giribela CG. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits. *Womens Health (Lond)*. 2011; 7 (1): 19–30. DOI: 10.2217/whe.10.84.
  18. Твердикова М. А., Гависова А. А. Дроспиренон – надежная контрацепция и неконтрацептивные эффекты. *РМЖ*. 2012; 1: 1–5. Tverdikova M. A., Gavisova A. A. Drospirenone is a reliable contraception and non-contraceptive effects. *Breast cancer*. 2012; 1: 1–5.
  19. Кузнецова И. В., Коновалов В. А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стресс-зависимых психовегетативных расстройств. *Медицинский совет*. 2014; 9: 12–16 DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-12-16. Kuznetsova I. V., Kononov V. A. Menstrual irregularities and their hormonal correction in the context of stress-dependent psycho-vegetative disorders. *Medical Advice*. 2014; 9: 12–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-12-16.
  20. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci*. 2019; 69 (4): 581–587. DOI: 10.1007/s12576-019-00679-4.
  21. Унанян А. Л., Сидорова И. С., Кузнецова Н. Н. Предменструальный синдром: этиопатогенез, классификация, клиника, диагностика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (1): 34–38. Unanyan A. L., Sidorova I. S., Kuznetsova N. N. Premenstrual syndrome: etiopathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis and treatment. *Breast cancer. Mother and Child*. 2018; 2 (1): 34–38.
  22. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
  23. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 76: 135–143. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.033.
  24. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (5): 1413–1439. DOI: 10.1210/nc.2017-00131.

Статья поступила / Received 09.09.21

Получена после рецензирования / Revised 15.09.21

Принята в печать / Accepted 16.09.21

#### Сведения об авторах

Хаджиева Нуржанна Хусеиновна, акушер-гинеколог<sup>1</sup>.

ORCID: 0000-0002-5520-281X

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф., советник директора<sup>2</sup>.

ORCID: 0000-0001-5541-3767

<sup>1</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“), Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Кузнецова Ирина Всеволодовна.

E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

#### About authors

Khadzhieva Nurzhanna Kh., obstetrician-gynecologist<sup>1</sup>.

ORCID: 0000-0002-5520-281X

Kuznetsova Irina V., DM Sci, professor, director's advisor<sup>2</sup>.

ORCID: 0000-0001-5541-3767

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Irina V. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Хаджиева Н. Х., Кузнецова И. В. Возможности КОК-ДРСП у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. *Медицинский алфавит*. 2021; (26): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>

For citation: Khadzhieva N. Kh., Kuznetsova I. V. Possibilities of COC-DRSP in women with stress-dependent menstrual irregularities. *Medical alphabet*. 2021; (26): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>