

# Лечение предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств комбинированными оральными контрацептивами

К. Б. Логинова, к. м. н.<sup>1</sup>

Г. М. Дюкова, д. м. н., проф.<sup>2</sup>

Ю. Э. Доброхотова, д. м. н., проф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Кафедра нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

## Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders with combined oral contraceptives

K. B. Loginova, G. M. Dyukova, Yu. E. Dobrokhotova

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia



К. Б. Логинова



Г. М. Дюкова



Ю. Э. Доброхотова

### Резюме

Цель исследования: оценить эффективность комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома (ПМС) и предменструальных дисфорических расстройств (ПМДР). Материалы и методы: 78 женщинам репродуктивного периода проведено комплексное обследование и лечение ПМС и ПМДР КОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Результаты исследования: анализ дневников регистрации ежедневных проблем (ДРЕП) за два месяца до лечения выявил наличие ПМС средней степени тяжести у 40 пациенток (I группа) и ПМС тяжелой степени — ПМДР у 38 женщин (II группа). Пациентки из II группы были достоверно старше женщин I группы. После трех месяцев терапии КОК в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение болевых синдромов, улучшение сна, увеличение продуктивности на работе, дома, учебе и уменьшение проблем с окружающими. Через шесть месяцев терапии КОК значимые улучшения произошли в психоэмоциональных проявлениях ПМС (трудности концентрации, эмоциональной лабильности, гнев, раздражение, депрессия), а также в отношении физических симптомов (нагрубание и отечность молочных желез). Заключение: гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, обладают не только хорошим контрацептивным эффектом, но и могут использоваться для лечения ПМС и наиболее тяжелой его формы — ПМДР.

Ключевые слова: предменструальный синдром (ПМС), предменструальные дисфорические расстройства (ПМДР), дневник регистрации ежедневных проблем (ДРЕП), лечение, комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

### Summary

The aim of the study is to evaluate effectiveness of the OC containing drospirenone for PMS and PMDD treatment. Materials and methods. 78 women of reproductive period underwent a complex examination and PMS and PMDD treatment with OC containing 20 mcg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. Results of the study. Analysis of the daily record of severity of problems (DRSP) for 2 months prior treatment showed the presence of moderate PMS in 40 patients (Group I) and severe PMS — PMDD in 38 women (Group II). Group II patients were credibly older than those in Group I. After three months of OC therapy both groups showed a statistically significant reduction in pain syndromes, improved sleep, increased productivity at work, at home, at school and reduced constraints with others. After 6 months of therapy, significant improvements occurred in the psycho-emotional manifestations of PMS (difficulty in concentration, emotional lability, anger, irritation, depression), as well as in physical symptoms (breast tenderness, swelling). Conclusion. Hormonal contraceptives containing drospirenone introduce not only a good contraceptive effect, but can also be used for treatment of both PMS and its most severe form PMDD.

Key words: premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), daily record of severity of problems (DRSP), treatment, oral contraceptive (OC).

Существование клинически значимых симптомов ПМС известно с древности. Еще в 1847 году врач Ernst F. von Feuchtersleben писал: «Менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием». В 1931 году Frank R. предложил термин «предменструальное напряжение», а в 1953 году Green и Dalton — «предменструальный синдром».

В настоящее время согласно Монреальскому консенсусу (2011) ПМС — изменения, происходящие в организме женщин в лютеиновую фазу как в соматической, так и психической сферах. Таким образом, ПМС — это циклический

симптомокомплекс, который может влиять на эмоциональное и физическое благополучие женщин, снижать работоспособность и нарушать качество жизни [1, 2].

В 2007 году коллегия акушеров-гинекологов Великобритании выделила три степени тяжести ПМС (RCOG):

- *легкая степень* — не нарушает качества жизни;
- *средняя степень* — изменения могут вмешиваться в личную, социальную и профессиональную жизнь, но женщина может самостоятельно контролировать состояние;
- *тяжелая* — с выраженными эмоционально-аффективными расстройствами, нарушающими качество

жизни, — предменструально-дисфорические расстройства (ПМДР) [3].

Распространенность ПМС среди женщин репродуктивного периода достигает 90%, а тяжелая форма ПМС, то есть ПМДР, встречается от 3–8 до 20% случаев [4, 5, 6].

Основа диагноза — циклический характер появления патологических симптомов. Установлению диагноза помогает ведение дневника-опросника в течение менструального цикла, в котором ежедневно отмечаются основные патологические симптомы. Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивается как ПМС или ПМДР.

В основе развития ПМС лежит индивидуальная чувствительность нейропептидов и нейромедиаторов к колебаниям уровней половых стероидных гормонов овуляторного менструального цикла, поэтому для терапии ПМС используются препараты, блокирующие овуляцию и нивелирующие колебание уровня гормонов — комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Одним из представителей КОК, зарегистрированным FDA в 2006 году для лечения ПМС, является препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола в режиме 24/4. Дроспиренон — это первый синтетический прогестин, являющийся аналогом спиронолактона, обладающий антиминералокортикоидными, антиандрогенными свойствами, за счет которых эффективно снижается выраженность не только симптомов ПМС, но и акне, гирсутизма, себореи [7]. Pearlstein T. В. в контролируемом рандомизированном исследовании показал клиническую эффективность КОК, содержащих дроспиренон, при лечении эмоциональных и физических симптомов, ассоциированных с ПМДР [8].

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата, содержащего дроспиренон, в лечении ПМС и ПМДР.

## Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и кафедры неврологии Сеченовского университета 78 женщинам репродуктивного периода, пришедшим на прием к гинекологу-эндокринологу по различным вопросам, проведены комплексное обследование и лечение ПМС и ПМДР КОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона.

**Критерии включения:** регулярный менструальный цикл, наличие ПМС, отсутствие соматических заболеваний, необходимость в контрацепции.

**Критерии исключения:** наличие нервно-психических заболеваний, курение (для женщин старше 35 лет), наличие тромбозов а анамнезе или в момент обследования, прием КОК или психотропных препаратов за шесть месяцев до включения в группу.

## Дизайн исследования

- *I этап* (78 пациенток): заполнение анкеты, содержащей вопросы о наличии ПМС и ПМДР; объяснение техники ведения дневника регистрации ежедневных проблем (ДРЕП); регистрация социодемографических данных и данных анамнеза; анализ двухмесячных ДРЕП; разделение на группы ПМС средней степени тяжести (40 человек) и ПМДР (38 человек).
- *II этап:* клиничко-лабораторные и инструментальные исследования женщин, включающие общеклинические и биохимические исследования (определение функции печени, поджелудочной железы, почек, липидограммы, микроэлементов); гемостазиограмма; определение гормонов (пролактин, ЛГ, ФСГ, ТТГ, E<sub>2</sub>) и катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин) в сыворотке крови; исследование онкоцитологии шейки матки; УЗИ ЩЖ, МЖ, органов МТ, маммография (при необходимости).
- *III этап:* назначение КОК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (дроспиренон), в циклическом режиме 24/4.

- *IV этап* (через три месяца приема КОК): анализ ДРЕП; осмотр общеклинический; при необходимости УЗИ органов малого таза.
- *V этап* (через шесть месяцев приема КОК): анализ ДРЕП; общеклинический осмотр; дальнейшие рекомендации.

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

## Результаты исследования

Анализ ДРЕП за два месяца до лечения выявил наличие ПМС средней степени тяжести у 40 пациенток (I группа) и ПМС тяжелой степени — ПМДР у 38 женщин (II группа).

Социодемографические данные представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, возраст исследованных женщин был от 23 до 36 лет, средний возраст составил 31,2 года. Пациентки из группы с ПМДР были достоверно старше женщин из группы с ПМС. 73% женщин были замужем, 96% жили регулярной половой жизнью и нуждались в контрацепции, 92% имели высшее образование, менархе наступило у всех своевременно с 11–14 лет, менструальный цикл регулярный, с умеренной кровопотерей (табл. 1).

При анализе ДРЕП средний балл проявлений признаков ПМС в предменструальный период во всей группе составлял  $50,6 \pm 15,7$  балла; у пациенток I группы —  $44,2 \pm 13,9$  балла, у пациенток II группы (ПМДР) —  $57,6 \pm 14,7$  балла (разница достоверна) (табл. 2).

Наиболее беспокоящими симптомами ПМС в рассматриваемых группах 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 трех месяцев лечения отмечалось статистически значимое уменьшение болей различных локализаций,

Таблица 1  
Характеристика обследованных женщин

Признаки	Всего (N = 78)		I группа (N = 40)	II группа (N = 38)	p
Возраст	Средний возраст	31,2 ± 5,3	29,4 ± 5,2*	33,7 ± 4,1*	0,0001
	15–24	8 (10,3%)	8 (20%)*	0	0,0008
	25–34	47 (60,3%)	26 (65%)*	21 (55,3%)*	
	Старше 35	23 (29,5%)	6 (15%)*	17 (44,7%)*	
Образование (%)	Незаконченное высшее	6 (7,6%)	6 (15%)		0,0154
	Высшее	72 (92,3%)	34 (85%)*	38 (100%)*	
Семейное положение (%)	Замужем	57 (73%)	33 (82,5%)	37 (97,3%)	0,2974
	Не замужем	21 (27%)	7 (17,5%)	2 (1)	
Половая жизнь	Да	75 (96%)	39 (97,5%)	36 (95%)	0,4963
	Нет	3 (4%)	1 (2,5%)	2 (5%)	
ИМТ	22,1 ± 2,0		22,4 ± 2,7	21,8 ± 2,8	0,3390
Возраст менархе	12,9 ± 0,9		12,8 ± 1,7	13 ± 1,5	0,6583
Менструальный цикл	26,8 ± 2,3		25,9 ± 1,9	24,7 ± 3,2	0,0426
Длительность кровотечения	5,2 ± 1,7		5,6 ± 2,1	4,9 ± 1,5	0,0730

Таблица 2  
Количество баллов ДРЕП во всех группах больных и в выделенных подгруппах

Всего	Всего (N = 78)	I группа (N = 40)	II группа (N = 38)	P (Стьюдент)	P (Манн-Уитни)
Баллы 1 фазы	14,6 ± 3	14,0 ± 2,4	15,3 ± 3,5	0,0543	0,1209
Баллы 2 фазы	50,6 ± 15,7	44,2 ± 13,9*	57,6 ± 14,7*	0,0001	0,0002

изменений в аппетите, количества проблем с окружающими, нарушений сна, увеличение продуктивности на работе, дома, и в учебе.

Через шесть месяцев терапии КОК психоэмоциональные симптомы регрессировали, эффективность лечения достигла 50%, а физические симптомы ПМС, такие как масталгия, купировались на 76% (табл. 3).

Многочисленными исследованиями показана высокая степень распространенности ПМС среди женщин репродуктивного периода (до 95%), а от ПМС средней степени тяжести и ПМДР, по данным Halbreich U., страдают до 20% женщин репродуктивного периода [4]. ПМС характеризуется комплексом психоэмоциональных и физических симптомов, которые ежемесячно повторяются, и тяжесть которых при отсутствии терапии со временем усугубляется, что несет за собой значительные эмоциональные потрясения и финансовые потери. Так, например, L. F. Heinemann (2010) по-

казал, что наличие ПМДР снижает эффективность и продуктивность профессиональной деятельности, более восьми часов прогулов ежемесячно связаны с симптомами ПМС [10].

Высокая частота встречаемости ПМС у женщин репродуктивного периода, ежемесячно повторяющиеся симптомы ПМС и ПМДР, снижающие качество жизни женщин, определяют необходимость своевременной коррекции данного состояния. Цель терапии ПМС — облегчить предменструальные аффективные и соматические симптомы. Факторы, которые необходимо учитывать при назначении терапии, включают тяжесть симптомов, наличие или отсутствие необходимости в контрацепции, сопутствующие заболевания, предпочтения в лечении. Наиболее изучаемыми методами лечения ПМС являются коррекция нейромедиаторной или нейростероидной дисрегуляции с помощью антидепрессантов или устранение гормональных коле-

баний путем подавления овуляции. В исследовании для лечения ПМС и ПМДР мы назначали КОК, содержащий дроспиренон в циклическом режиме для оценки эффективности препарата.

Статистический анализ социодемографических показателей женщин, обратившихся на прием к гинекологу по поводу различных вопросов с ПМС средней степени и ПМДР, показал, что женщины с ПМДР — более старшего возраста, все имеют высшее образование. Через три месяца терапии КОК в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение болевых синдромов, улучшение сна, увеличение продуктивности на работе, дома, в учебе, а также уменьшение проблем с окружающими. Наибольший эффект терапии отразился в уменьшении проблем с окружающими, очевидно, обусловленном улучшением общефизического состояния. После шести месяцев терапии КОК значимые улучшения произошли в психоэмоциональных

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

Признаки	До лечения (100%)	3 месяца КОК (эффект, %)	6 месяцев КОК (эффект, %)	Р после 3 месяцев	Р после 6 месяцев
Депрессия	38	33 (86,8)	19 (50,0)*	0,2430	0,0002
Гнев, раздражение	42	36 (85,7)	20 (53,0)*	0,1720	< 0,0001
Эмоциональная лабильность	45	38 (84,4)	21 (52,0)*	0,1190	< 0,0001
Тревога, напряжение	32	30 (93,8)	18 (44,0)*	0,6120	< 0,0001
Трудности концентрации	35	33 (94,3)	17 (52,0)*	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, в учебе	45	32 (71,1)*	22 (48,9)*	0,0082	< 0,0001

Примечание: \* — достоверность различий на фоне лечения считалась от фоновых показателей.

проявлениях ПМС (трудности концентрации, эмоциональная лабильность, гнев, раздражение, депрессия), а также в отношении физических симптомов (нагрубание и отечность молочных желез).

Полученные данные сочетаются с данными Кохрановского обзора по эффективности использования КОК, содержащим дроспиренон, по сравнению с плацебо в течение трех месяцев терапии: были показаны улучшения в производительности на работе и дома, а также в социализации [11]. Кроме того, наше исследование показало дальнейшую эффективность терапии КОК, содержащим дроспиренон, в течение шести месяцев, улучшение психоэмоциональных проявлений ПМС и ПМДР, выражающееся в снижении проявлений психоэмоциональных и физических симптомов ПМС до 70 % по сравнению с результатом терапии после трех месяцев лечения (25 %), что подтверждает терапевтические возможности КОК, содержащего дроспиренон, в отношении лечения наиболее тяжелой формы ПМС — ПМДР для купирования психоэмоциональных

симптомов. В литературе имеется работа, сравнивающая в терапии ПМС КОК, содержащий дроспиренон, и дезогестрел, в которой показано, что содержащий КОК дроспиренон более эффективен в лечении симптомов тревоги при ПМС, чем дезогестрел [12].

Гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, обладают не только хорошим контрацептивным эффектом, надежно предохраняющим от нежелательной беременности, а также могут использоваться для лечения ПМС и наиболее тяжелой его формы — ПМДР.

#### Список литературы

1. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14: 13–21.
2. ACOG practice bulletin No. 15: Premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2000: 1–9.
3. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Premenstrual Syndrome. Management. Green-Top Guidelines* 48. RCOG Press, 2007. See [www.rcog.org.uk/guidelines](http://www.rcog.org.uk/guidelines) (last accessed 1 April 2012).
4. Halbreich U. *The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric*

*disorder — clinical procedures and research perspectives. Gynecol Endocrinol.* 2004 Dec; 19 (6): 320–34.

5. Ледина А. В., Прилепская В. Н., Акимкин В. Г. предменструальный синдром: распространенность и основные проявления (результаты эпидемиологического исследования). *Журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика»*. № 2. 2014.
6. 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.
7. Krattenmacher R. Drosipirenon; pharmacology and pharmacokinetics of unique progestagen. *Contraception* 2000; 62 (1); 29–38.
8. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drosipirenon — containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72 (6); 414–21. DOI:10.1016/j.contraception.2005.08.021.
9. A. J. Heinemann, Thai Do Minh, Anna Filonenko et al. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity // *Women's Health Issues* 20 (2010) 58–65.
10. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drosipirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD 006586. doi: 10.1002/14651858.CD 006586.pub4.
11. Wichianpitaya J, Taneepanichkul S. A comparative efficacy of low dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drosipirenone in premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 487143. doi: 10.1155/2013/487143.

