

Современная терапия предменструального синдрома (обзор литературы)

И.В.Кузнецова¹, В.А.Коновалов²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;

²ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова Минздрава РФ

Резюме

Предменструальный синдром – заболевание, приводящее к снижению качества жизни и временной потере трудоспособности. В настоящее время существуют не только способы облегчения симптомов и лечения предменструального синдрома, но и различные вариации терапии, позволяющие обеспечить хорошее качество жизни как больным, так и здоровым женщинам, испытывающим дискомфорт накануне менструаций. Применение дроспиренонсодержащих комбинированных оральных контрацептивов позволяет решить данную медицинскую и социальную задачу.

Ключевые слова: предменструальный синдром, дроспиренон, Мидиана.

Modern treatment of premenstrual syndrome (review)

IV.Kuznetsova, V.A.Konovalev

Summary

Premenstrual syndrome is a disease leading to the loss of quality of life and temporary disability. Currently, there are ways of not only relieving the symptoms and treatment of premenstrual syndrome, but also treating the patients with different therapy variations, that can provide a good quality of life of both patients and healthy women experiencing discomfort before the menses. The use of drospirenone-containing combined oral contraceptives solves this medical and social problem.

Key words: premenstrual syndrome, drospirenone, Midiana.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smitb@list.ru

Коновалов Виктор Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, гл. врач ГБУ РО Женская консультация №1, г. Рязань

Понятие предменструального синдрома

В течение менструального цикла колебания уровня гормонов вызывают ряд эмоциональных и соматических изменений. Симптомы, возникающие в лютеиновой фазе цикла, могут существенно влиять на социальные взаимоотношения, качество жизни и трудоспособность, изменяя и ухудшая привычный образ жизни женщины и ее отношения с окружающими [1]. В этом случае комплекс негативных психоэмоциональных и соматических (физических) симптомов, появляющихся в лютеиновой фазе и исчезающих с началом менструации, определяется как предменструальный синдром (ПМС).

ПМС – это сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями [2, 3]. При значительной выраженности и преобладании психического компонента в структуре жалоб можно говорить о предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР), хорошо известном неврологам и психиатрам.

Эпидемиология

Впервые ПМС был описан R.Frank в 1931 г. и с тех пор считается нозологической единицей, вошедшей в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра Всемирной организации здравоохранения. Распространенность ПМДР в популяции женщин репродуктивного возраста определяется как 3–8% [4], ПМС – 13–26%, но 50–80% женщин 14–44 лет, чье состояние не удовлетворяет критериям этих диагнозов, тем не менее хотели бы улучшить свое предменструальное самочувствие. Подавляющее большинство женщин (80–90%) репродуктивного возраста испытывают боль в молочных железах, отечность, акне и запоры накануне менструации, это состояние носит название «предменструальный дискомфорт» и не требует лече-

ния, но его купирование с благодарностью воспринимается пациентами.

Распространенность ПМС прямо зависит от возраста. Объяснение этого феномена неоднозначно. Часто больные ПМС отмечают, что со временем симптомы заболевания усугубляются, а так как с возрастом количество посещений врача по поводу проблем, не связанных с беременностью, увеличивается, то получается, что больше всего ПМС встречается у женщин старшей возрастной группы.

Однако проведение эпидемиологических исследований выявило реальную взаимосвязь заболеваемости с возрастом. ПМС начинают диагностировать уже в пубертатном периоде: у подростков и молодых женщин плохое самочувствие перед менструацией становится одной из основных причин пропуска занятий в средних и высших учебных заведениях [5–8]. У молодых женщин до 30 лет распространенность заболевания прогрессирует с возрастом, но не превышает 20% [5], в то время как после 30 лет ПМС разной степени выраженности встречается практически у каждой второй женщины [9]. ПМС наблюдается преимущественно при овуляторном цикле, редко – при ановуляции; чаще у женщин умственного труда, жительниц городов. Особенности социальной характеристики больных ПМС позволяют говорить о том, что синдром относится к стрессозависимым заболеваниям, связанным со срывом адаптационных механизмов на фоне увеличивающихся, преимущественно психологических, нагрузок [5, 8, 10, 11]. Но каким образом психологический стресс реализуется в специфическую клиническую картину ПМС и ПМДР, остается до конца не ясным.

Развитие теории патогенеза

Первой теорией патогенеза ПМС стала гормональная теория, которую предложил в 1931 г. R.Frank. В основу гормональной теории легли два постулата, а именно: неразрывная

связь симптоматики данного синдрома с овуляцией и относительная гиперэстрогения в лютеиновую фазу менструального цикла. Действительно, симптомы ПМС возникают только во 2-ю фазу менструального цикла и не наблюдаются в тех случаях, когда менструального цикла нет: до менархе, при аменорее, во время беременности, после менопаузы.

Поскольку главным гормоном лютеиновой фазы цикла является прогестерон, основное внимание приверженцев гормональной теории ПМС всегда фокусировалось именно на этом представителе класса половых стероидов. Первоначальная гипотеза об относительном дефиците прогестерона у больных с ПМС не подтвердилась последующими исследованиями. В настоящее время ПМС считается не столько прогестерондефицитным состоянием, сколько следствием изменений взаимных влияний половых стероидных гормонов, эндогенных опиоидных пептидов, центральных нейротрансмиттеров, простагландинов, т.е. результатом нарушенного взаимодействия нервной и эндокринной систем. Однако изменение уровней некоторых метаболитов прогестерона, в частности аллопрегнанолон, зарегистрированное в ряде исследований именно на протяжении лютеиновой фазы цикла, остается актуальным аспектом патогенеза. Метаболиты прогестерона способны связывать рецепторы γ -аминомасляной кислоты – основного «тормозного» медиатора головного мозга. Нарушение баланса метаболитов и особенно дефицит аллопрегнанолон может стать основой развития эмоциональных, поведенческих и психических нарушений в предменструальном периоде. Имеет значение и соотношение между прогестероном и его метаболитами, с одной стороны, и андрогенами – с другой. Относительный избыток андрогенов приводит к проявлениям агрессивности, повышенной тревожности, недостаток – к депрессивным состояниям. Таким образом, нервно-психические расстройства при ПМС достаточно просто объясняются с позиций влияния половых гормонов на головной мозг.

Причина физических (соматических) симптомов ПМС тоже может быть объяснена нарушением баланса стероидных метаболитов с вовлечением вегетативной регуляции и широкого спектра гормонов, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Особая роль минералокортикоидов подчеркивается тем, что большинство физических симптомов ПМС связано с задержкой жидкости и нарушением водно-электролитного баланса. Ключевым звеном этих нарушений считается ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), активация которой принята за основу патогенеза «водно-солевой» теории ПМС.

Суммируя все предшествовавшие теории, современная концепция патогенеза ПМС предполагает, что заболевание возникает скорее на фоне нормальной функции яичников, чем при гормональном дисбалансе, и что этот синдром может быть результатом целой цепи психоэндокринных событий, триггером которых является овуляция. Сутью синдрома является неадекватная реакция центральной нервной системы, и прежде всего гипоталамуса, на нормальные колебания уровня половых стероидных гормонов в течение менструального цикла, причем одной из сторон этой реакции может явиться нарушение метаболизма прогестерона и активация РААС.

Клинические проявления

Клинические проявления синдрома разнообразны: раздражительность и агрессивность, депрессия, тревожность, вялость, нагрубание и болезненность молочных желез, отеки, головная боль, нарушение сна, повышение аппетита, метеоризм – это только начало списка вероятных соматических и психоэмоциональных симптомов заболевания, тесно взаимосвязанных между собой. На сегодняшний день описано порядка 100–150 симптомов, относящихся к данной патологии.

Некоторые симптомы встречаются с наибольшим постоянством. Так, около 60% женщин жалуются на задержку жидкости, отечность, прибавку в весе, хотя объективных данных об увеличении массы тела у большинства из них не обнаруживается. Циклическая боль в молочных железах

Диагностические критерии ПМДР (Американская ассоциация психиатров, 1994)
1. Время возникновения симптомов
Симптомы появляются в последнюю неделю лютеиновой фазы цикла, ослабевают в течение первых дней менструации и отсутствуют в течение 1-й недели после ее окончания. Симптомы сопровождают большинство менструальных циклов (иногда все)
2. Симптомы
Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 5 симптомов, с обязательным присутствием хотя бы 1 из первых 4 симптомов:
• подавленное настроение
• выраженное беспокойство
• выраженная эмоциональная лабильность
• постоянное и выраженное раздражение
• снижение интереса к повседневной деятельности
• апатия
• выраженное изменение аппетита
• сонливость или бессонница
• подавленность и потеря контроля над происходящими событиями
• психические симптомы
3. Тяжесть заболевания
Симптомы нарушают повседневную активность в школе и на работе, социальную активность и взаимоотношения с окружающими людьми
4. Другие нарушения
Необходимо исключить обострение других аффективных, панических, дистимических или личностных расстройств, хотя ПМДР может накладываться на эти заболевания
5. Подтверждение диагноза
Перечисленные критерии необходимо подтвердить проведением ежедневного наблюдения самими пациентками в течение как минимум 2 менструальных циклов

встречается у 70% женщин, при этом 22% сообщают об умеренном или выраженном дискомфорте. Наконец, ПМС сопровождается спектром психических нарушений разной окраски и степени выраженности.

Для удобства систематизации и оценки симптомов последние разделены на разные группы. К нервно-психическим нарушениям относят раздражительность, депрессию, плаксивость, слабость, нарушение сна, агрессивность и др. В группу вегетососудистых проявлений включают головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, одышку, боли в области сердца, тахикардию, изменения артериального давления (АД), потливость. В качестве обменно-эндокринных нарушений рассматривают нагрубание молочных желез, отеки, прибавку массы тела, приливы, метеоризм, диарею, боли в животе, зуд, жажду, повышение температуры тела и др.

ПМС ассоциирован как с эмоциональными/психическими расстройствами, так и с соматическими/физическими симптомами. Соматические и психоэмоциональные симптомы тесно взаимосвязаны между собой. Например, симптомы, обусловленные задержкой жидкости, регулярно и ожидаемо возникающие перед менструацией, могут явиться дополнительным фактором нарушения настроения, которое и само по себе реагирует на гормональные колебания.

Некоторые авторы определяют формы ПМС, различающиеся набором симптомов. Например, предлагается выделение следующих форм заболевания [12] по преобладанию симптомов какой-либо группы:

- нервно-психическая (раздражительность, слабость, депрессия, агрессивность, плаксивость, нарушение сна);
- кризово-цефалгическая – вегетососудистая (головная боль, головокружения, парестезии, повышение АД, увеличение частоты сердечных сокращений, кардиалгия, одышка, тошнота, рвота);
- обменно-эндокринная (прибавка массы тела, акне, нагрубание молочных желез, отеки, жажда, приливы, полиурия, метеоризм, боли в животе, диарея);

- трофическая (зуд, сыпь типа крапивницы, экзема, потливость, боли в суставах, запоры, изменение аппетита, повышенная чувствительность к запахам);
- смешанная форма.

Для объективизации диагноза, степени тяжести и результатов эффективности лечения ПМС в клинических исследованиях используются разные шкалы и индексы, позволяющие количественно оценивать качественную симптоматику синдрома.

Оценка степени тяжести

При определении степени тяжести синдрома каждый симптом оценивается по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от наличия и выраженности. По общебалльному результату выделяются следующие степени тяжести ПМС: 4–21 балл – легкая степень, 22–51 балл – средняя степень, 52 балла и более – тяжелая степень.

Для объективизации предменструального ухудшения самочувствия рекомендуют подсчитывать баллы в течение «светлой» недели после менструации и в течение недели наиболее выраженных жалоб. Если разница между 1 и 2-й фазой цикла несущественна, диагноз ПМС неправомерен, и речь идет скорее о психическом или соматическом заболевании, течение которого ухудшается в предменструальный период.

Для диагностики ПМДР разработаны специальные критерии, изложенные Американской ассоциацией психиатров в приложении к руководству «Diagnostic and statistical manual» (см. таблицу) [13].

Терапевтические подходы

Лечение ПМС, как и любого заболевания, суть которого до конца не ясна, представляет широкую палитру методов от коррекции образа жизни до гистерэктомии, многие из которых (в их числе, к счастью, гистерэктомия) ушли в прошлое. Среди сохранивших актуальность до настоящего времени методов заслуживают внимание следующие: коррекция образа жизни (простой и действенный, но сложный для исполнения способ); симптоматическое лечение физических симптомов; воздействие на психическую сферу (психотерапия, поведенческая терапия, лекарственные средства); гормональное лечение.

Большая часть соматических проявлений, в том числе нагрубание молочных желез, отеки, головная боль, кардиологические жалобы, возникает в результате нарушений водно-солевого баланса и задержки жидкости. По этой причине предпринимались неоднократные попытки подбора симптоматической терапии, способной увеличить выведение жидкости из организма. Наиболее эффективным из апробированных средств оказался спиронолактон, калийсберегающий диуретик, используемый в терапевтической практике как мягкое антигипертензивное и противоотечное средство у женщин. Помимо своего основного антиминералокортикоидного эффекта, обеспечивающего мочегонное действие, спиронолактон, как выяснилось в процессе клинических исследований, обладает благоприятным влиянием на некоторые психоэмоциональные симптомы у больных с ПМС.

Не исключено, что этот позитивный эффект связан с антиандрогенной активностью спиронолактона: сильная корреляция между предменструальной раздражительностью, агрессией и уровнем тестостерона в лютеиновой фазе цикла предполагает включение андрогенов в патогенез некоторых симптомов синдрома. Спиронолактону свойственны и слабые прогестагенные эффекты, по причине чего он в случае непрерывного применения вызывает нарушения менструального цикла, а при использовании в лютеиновую фазу способен его контролировать.

ПМДР обычно требует назначения антидепрессантов – преимущественно селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Но ввиду побочных эффектов, привыкания и высокой стоимости лечения длительность приема психотропных препаратов ограничивается.

Подавление овуляции

Поскольку основным признаком ПМС является его циклическая природа, одно из направлений лечебных воздей-

ствий предусматривает подавление овуляции в качестве патогенетически обоснованного способа «выравнивания» гормональных флуктуаций. Известно, что ПМС исчезает при подавлении овариального цикла (например, при гипоталамической аменорее после избыточных физических нагрузок или на фоне потери массы тела, при лактационной аменорее, во время беременности или после естественной либо хирургической менопаузы) [1]. Данные о благоприятном влиянии подавления циклической деятельности яичников на течение ПМС получены и в результате многочисленных наблюдательных исследований.

С целью подавления овуляции используется ряд препаратов: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), даназол, агонисты гонадолиберина [3, 14]. Однако побочные эффекты, возникающие на фоне гормональной терапии, порой оказываются тяжелее, чем симптомы самого заболевания, и женщины отказываются от продолжения лечения. КОК, характеризуясь наилучшей переносимостью по сравнению с другими методами подавления гормональных флуктуаций, тем не менее имеют свои побочные эффекты. К тому же, анализ причин общего улучшения самочувствия при использовании КОК долгое время игнорировался. Известно, что КОК могут снижать выраженность боли и кровопотерю во время менструации, тем самым улучшая в целом течение предменструального и менструального периодов. Именно эти свойства, а не специфическое влияние на предменструальные симптомы, могут лежать в основе субъективной положительной оценки пациентами динамики своих ощущений на фоне приема КОК. В то же время многие женщины прекращают прием комбинированных противозачаточных средств из-за усугубления тяжести предменструальных симптомов и даже появления новых жалоб, ранее не наблюдавшихся.

Многие из этих жалоб являются побочными эстрогензависимыми реакциями на прием КОК, ассоциированными главным образом с задержкой жидкости, которая обусловливается эстрогензависимой активацией РААС. Но большая часть соматических проявлений ПМС, в том числе самые частые из них – нагрубание молочных желез и отеки, возникает тоже в результате задержки жидкости. Таким образом, субъективно оцениваемая эффективность приема КОК снижается их собственными побочными реакциями [15]. Поэтому первые систематические обзоры, посвященные влиянию КОК на симптомы ПМС, не выявили существенных различий по симптомам ПМС как среди женщин, получающих и не получающих КОК, так и по разным комбинациям монофазных препаратов или между монофазными и многофазными КОК.

Тем не менее подавление овуляции с помощью КОК признается патогенетически обоснованным методом терапии ПМС. Накопление данных наблюдательных исследований позволило установить, что при приеме монофазных КОК ПМС развивается реже, чем в популяции. При назначении низкодозированных КОК у пациенток с ПМС отмечалось достоверное снижение частоты развития большинства симптомов [16]. Использование вагинального контрацептивного кольца также сопровождалось уменьшением клинической симптоматики ПМС, особенно в отношении обменно-эндокринных проявлений заболевания. Наконец, появился систематический обзор, в котором было продемонстрировано небольшое различие между выраженностью симптомов ПМС у женщин, принимающих и не принимающих КОК [17]. Но различие это было не таким существенным, как хотелось бы, и в целом оральные контрацептивы как метод лечения ПМС не оправдали ожиданий. Из-за провоцируемой этинилэстрадиолом активности РААС, задержки жидкости, а иногда и эмоциональных нарушений лечение редко приводило к полному исчезновению беспокоящих женщину патологических проявлений, обычно наблюдалось лишь некоторое «смягчение» симптоматики.

Инновации в терапии

Интерес к использованию КОК в качестве метода лечения ПМС возродился с появлением нового гестагенного

компонента дроспиренона (ДРСП), близкого по эффектам к спиронолактону. ДРСП, производное 17 α -спиронолактона, был синтезирован в конце 90-х годов XX в. Прогестин характеризуется уникальным сочетанием 3 эффектов, свойственных натуральному эндогенному прогестерону, – прогестагенного, антиандрогенного, антиминералокортикоидного, каждый из которых значим в лечении предменструальных расстройств разной степени выраженности [18]. ДРСП обладает высокой биодоступностью, не требует активации в печени и не кумулирует в организме при многократном приеме [19], что обеспечивает возможность его длительного безопасного применения. ДРСП превосходит прогестерон и спиронолактон по выраженности всех 3 эффектов – прогестагенного, антиминералокортикоидного и андрогенного, что и позволило использовать его как компонент комбинированной контрацепции, обеспечивающий хорошую переносимость и дополнительные лечебные свойства.

Прогестагенный потенциал дроспиренона достаточен для того, чтобы ингибировать овуляцию в дозе 3 мг при стандартном 3-недельном приеме и осуществлять тем самым надежный контрацептивный эффект [20]. Антиминералокортикоидный эффект ДРСП превышает таковой у спиронолактона: 3 мг ДРСП в составе КОК эквивалентны 25 мг спиронолактона. Учитывая то, что суточная доза спиронолактона, применяемая для лечения отеочного синдрома в терапевтической практике, составляет 100 мг и более, становится очевидным отсутствие клинически значимого диуретического эффекта КОК, содержащих ДРСП (ДРСП-КОК). Антиминералокортикоидный эффект ДРСП служит главным образом для купирования неблагоприятных последствий активации РААС.

Известно, что эстрогены – как эндогенный эстрадиол, так и его синтетические аналоги – воздействуют на синтез белков в печени, приводя к повышению уровня многих биологически активных соединений, в том числе ангиотензиногена. Ангиотензиноген через цепочку активирующих реакций вызывает повышение уровня альдостерона. В нормальном менструальном цикле задержка жидкости, вызванная эстрогенами, компенсируется антиминералокортикоидным действием эндогенного прогестерона. При использовании гормональной контрацепции уровень эндогенного прогестерона снижается, а вводимый в состав КОК прогестин не может предотвратить эстрогензависимое увеличение активности РААС.

Исключение составляет ДРСП. Блокада ДРСП рецепторов альдостерона (антиминералокортикоидный эффект) обеспечивает снижение активности РААС и уменьшение побочных реакций, связанных с задержкой жидкости [21]. Этот эффект чрезвычайно важен с позиций переносимости комбинированного гормонального препарата: восстановление утраченного баланса между задержкой и выведением жидкости, достижение контроля массы тела повышает приемлемость ДРСП-КОК и приверженность женщин контрацепции.

Доказательство эффективности

Неконтрацептивные преимущества ДРСП-КОК были продемонстрированы многочисленными клиническими исследованиями. В крупном многоцентровом исследовании с участием 11 тыс. женщин, проведенном в 15 странах Европы, было показано улучшение общего самочув-

ствия женщин, уменьшение симптомов задержки жидкости, связанной с циклом, а также улучшение настроения и состояния кожи [22]. Хорошая переносимость и положительное влияние препарата на физическое и психическое состояние были отмечены и в других исследованиях [23–25], что стало основой для активного изучения эффектов ДРСП-КОК у женщин с предменструальными жалобами [26–29]. В процессе инициированных исследований была доказана эффективность ДРСП-КОК в лечении ПМС и ПМДР, а контрацептивы, содержащие ДРСП, в том числе Мидиана® и Димиа®, получили дополнительное показание к применению.

Результаты исследований эффективности ДРСП-КОК у больных с ПМС и ПМДР существенно отличались от более ранних исследований с другими оральными контрацептивами. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования ДРСП-КОК обнаружили достоверно значимую редукцию симптомов ПМС. Несравнимые клинические исследования показали, что прием ДРСП-КОК уменьшает по сравнению с исходным уровнем число симптомов, связанных с задержкой жидкости и негативными эмоциями, как у женщин, впервые принимавших препарат, так и у сменивших ранее принимаемый КОК на ДРСП-КОК.

При анализе Календаря предменструального наблюдения (Calendar of Premenstrual Experience – COPE) достовер-

ное улучшение самочувствия отмечалось с 6-го цикла приема препарата. Положительная динамика симптомов становилась очевидной уже на 3-м месяце приема ДРСП-КОК, но статистически значимые изменения, связанные с улучшением настроения и уменьшением задержки жидкости, регистрировались к концу 6-го цикла лечения, что определяет минимальную длительность курсовой терапии [30]. Наиболее значимые изменения были связаны с улучшением настроения, уменьшением задержки жидкости и снижением аппетита. На 6-м цикле лечения 15% женщин отметили существенное облегчение вздутия живота, 73% – болезненности и нагрубания молочных желез, 53% – отеков конечностей. Применение ДРСП-КОК Мидиана® в недавнем отечественном исследовании сопровождалось редукцией выраженности симптомов ПМДР в среднем на 40% [31].

Оценка динамики предменструальных симптомов по вопросу Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) также выявила статистически значимое улучшение самочувствия женщин на фоне приема ДРСП-КОК к 6-му циклу лечения. Положительная динамика была зафиксирована по 2 шкалам MDQ: «задержка жидкости» и «негативные аффективные симптомы». Особо выделялось улучшение по признаку «повышенный аппетит», что заслуживает внимания, поскольку на улучшение пищевого поведения, в том числе у больных с булимией и повышенным аппетитом, указывали многие авторы.

Влияние на пищевое поведение

Коррекция пищевого поведения при использовании ДРСП-КОК может обуславливаться как антиминералокортикоидным, так и антиандрогенным действием ДРСП. Гипотеза значимости антиандрогенных влияний косвенно поддерживается наблюдением, что применение антагонистов рецепторов андрогенов флутамида приводит к уменьшению симптомов у пациентов с булимией [32]. В реализации влияния антиандрогенов на центры пищевого поведения предположительно участвуют эндогенные холецистокинин и грелин. Холецистокинин – пептид, секретируемый кишечником в ответ на прием пищи, ингибирует пищевую активность у животных и людей. Грелин является пептидом, стимулирующим аппетит, и выделяется слизистой оболочкой желудка при голодании. При булимии уровень холецистокинина снижен, а уровень грелина повышен [33]. При использовании ДРСП-КОК женщинами с нарушенным и нормальным пищевым поведением наблюдается разная реакция секреции холецистокинина. У пациенток с булимией отмечается повышение уровня пептида, в то время как у здоровых женщин прием КОК сопровождается редукцией секреции холецистокинина. Секреция грелина на фоне использования КОК не меняется [34]. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемое некоторыми женщинами на фоне применения КОК, связано именно со снижением уровня холецистокинина. Такая реакция на КОК может привести к прибавке массы тела, но при использовании ДРСП-КОК эта тенденция нивелируется антиминералокортикоидным эффектом препарата. У женщин с нарушенным пищевым поведением реакция на прием ДРСП-КОК принципиально иная, и снижение веса в случае его исходного избытка может быть объяснено с позиций модификации пищевого поведения, приводящей к уменьшению потребления пищи. В свою очередь антиминералокортикоидный эффект ДРСП-КОК, если и не является основой уменьшения массы тела, то, бесспорно, позволяет избежать такого побочного действия КОК, как ее прибавка. Небольшое снижение веса или стабильность веса у большинства женщин на фоне приема ДРСП-КОК отмечается разными авторами вне зависимости от наличия или отсутствия ПМС [35]. Сходные результаты характеризуют все комбинации этинилэстрадиола и ДРСП: данные по стабильности массы тела, полученные при изучении оригинальных ДРСП-КОК, в равной степени свойственны препаратам Мидиана® и Димиа®.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Еще одним следствием антиминералокортикоидного эффекта ДРСП является стабильность АД, что особенно важно для больных с ПМС, имеющих склонность к выраженным колебаниям АД вплоть до симпатоадреналовых кризов. Следует отметить, что при исходно нормальном АД достоверной разницы по сравнению с исходными показателями не отмечается, т.е. снижения нормального АД не происходит. При исходно повышенном АД (незначительном его повышении, не служащем основанием к отказу от КОК) возможно снижение показателей как систолического, так и диастолического давления, хотя достоверной разницы в исходных и конечных показателях не наблюдается. Это выглядит закономерным, если учесть, что при высокой антиминералокортикоидной активности ДРСП его доза, введенная в контрацептив, явно недостаточна для оказания значимого лечебного воздействия и выполняет функцию скорее профилактическую, противодействуя неблагоприятному эффекту этинилэстрадиола на РААС. Профилактические возможности ДРСП и содержащих его препаратов могут реализовываться и в противодействии органоповреждающим эффектам избытка альдостерона, значимым с позиций функционирования сердечно-сосудистой системы. Но пока не накоплено фактических данных (и длительного по времени промежутка наблюдения), позволяющих подтвердить или опровергнуть эту гипотезу.

Индекс общего физиологического самочувствия

Наконец, была проведена оценка динамики предменструальной симптоматики по Индексу общего физиологического самочувствия (Psychological General Well-Being Index – PGWBI). Результаты исследования позволили оценить лечение ПМС с помощью ДРСП-КОК как высокоэффективное. Достоверное улучшение было получено по всем 6 категориям индекса, особенно выраженное по шкалам «хорошего самочувствия», «жизненной энергии», «раздражительности». Согласно данным, полученным в аналогичном исследовании, частота и выраженность симптомов в лютеиновой фазе цикла снижались у 80% женщин к 6-му циклу лечения; 75% женщин были удовлетворены результатами приема препарата [23]. Важно, что в отличие от большинства других контрацептивных комбинаций ДРСП-КОК положительно влияют на психоэмоциональные симптомы ПМС, в том числе различные проявления депрессии [36]. Обращает на себя внимание тот факт, что все авторы указывают на статистически достоверное улучшение самочувствия женщин на 6-м месяце лечения, но отмечают, что положительная динамика симптомов становится очевидной уже на 3-м месяце применения ДРСП-КОК.

Сравнение действия ДРСП-КОК с эффектом плацебо во временном аспекте позволило выявить интересные и принципиальные различия, демонстрирующие лечебный потенциал препарата. В периоде, охватывающем от 3 до 6-го цикла приема, у женщин, принимавших плацебо, отмечалось ухудшение самочувствия и возвращение симптомов ПМС к исходному уровню, в то время как положительный эффект ДРСП-КОК нарастал, т.е. действие ДРСП-КОК начинает реализовываться именно тогда, когда исчезает первоначальный психологический результат приема таблетки. Это подтверждает наличие у ДРСП-КОК истинного терапевтического потенциала в отношении ПМС и ПМДР.

Режимы дозирования

Для усиления лечебной эффективности низкодозированный ДРСП-КОК можно использовать в пролонгированном режиме, позволяющем избежать возобновления симптомов в дни безгормонального интервала [37, 38]. По нашим данным, применение ДРСП-КОК в режиме «63 дня – перерыв 7 дней» приводит к более выраженной редукции предменструальных симптомов в более короткие сроки. Индивидуальная приверженность тому или иному режиму приема различается, и этот вопрос следует обсуждать в процессе выбора контрацептива. Наш клинический опыт свидетельствует о достижении наилучших результатов при совмест-

ном выборе приемлемого режима, в то время как «навязывание» того или иного препарата либо режима применения больной с ПМС негативно отражается на исходах лечения. На сегодняшний день мы должны информировать женщину о 3 вариантах лечения ПМС с помощью КОК. Первый: низкодозированный комбинированный ДРСП-КОК (например, Мидиана®) в стандартном режиме 21+7, если у женщины имеется сильная мотивация на регулярные кровотечения отмены. Второй: низкодозированный комбинированный ДРСП-КОК в пролонгированном режиме, мотивация на применение которого прямо зависит от степени выраженности ПМС. Третий: микродозированный ДРСП-КОК в режиме 24+4 (например, Димиа®), особенно подходящий девушкам и молодым женщинам до 24 лет.

Заключение

Таким образом, в настоящее время существует не только способ облегчения предменструальных симптомов и лечения ПМС/ПМДР, но и различные вариации этого метода, позволяющие обеспечить хорошее качество жизни как больным, так и здоровым женщинам, испытывающим дискомфорт накануне менструаций. Расширение применения ДРСП-КОК, вероятно, позволит частично решить медицинскую и социальную задачу, которую ставит перед нами симптомокомплекс ПМС.

Список использованной литературы

1. Reid RL, Case AM. Premenstrual syndrome and menstrual-related disorders. In: *Clinical reproductive medicine and surgery*. Eds. Facon T, Hurd WW. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier, 2007; p. 335–51.
2. Кузнецова М.Н. Предменструальный синдром (этиология, клиника, патогенез и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971.
3. Freeman EW. Premenstrual syndrome: Current perspectives on treatment and etiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 147.
4. Kubl H. New gestagens – advantages and disadvantages. *Ther Umsch* 2005; 58 (9): 527–33.
5. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2012; 1: 22–8.
6. Cheng HF. Perimenstrual syndrome: nursing diagnosis among Taiwanese nursing students. *Int J Nurs Terminol Classif* 2011; 22 (3): 110–6.
7. Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. *Sex Reprod Healthc* 2011; 2 (1): 21–7.
8. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y et al. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol* 2009; 28 (3): 129–36.
9. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром. В кн.: *Эндокринная гинекология*. К.: Заповит, 2003; с. 111–46.
10. Зайдиева З.С., Прозоров В.В., Якунина Н.А. Предменструальный синдром: современные методы профилактики и лечения. *РМЖ*. 2007; 3: 166.
11. Issa BA, Yussuf AD, Olatinwo AW et al. Premenstrual dysphoric disorder among medical students of a Nigerian university. *Ann Afr Med* 2010; 9 (3): 118–22.
12. Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. СПб: Пунпокрафт+, 2005.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV-TR*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000; 14.
14. Лекарева Т.М. Методы коррекции предменструального синдрома. *Лечащий врач*. 2007; 10: 28–30.
15. Thorncroft IH, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004; 74: 123–30.

16. Межевитинова Е.А. Опыт лечения предменструального синдрома комбинированным гормональным контрацептивом 3-го поколения «Марвелон». *Гинекология*. 2003; 4 (5): 158–61.
17. Joffe H, Chen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1523–30.
18. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 151–57.
19. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 17 (1–2): 255–61.
20. Rosenbaum P, Shimidi W, Helmerborst FM. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 5: 16–24.
21. Oelkers W, Helmerborst FM, Wuttke W. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2006; 14: 204–13.
22. Kulier R, Helmerborst FM, Maitra N, GYlmezoglu AM. Effectiveness and acceptability of progestogens in combined oral contraceptives – a systematic review. *Reprod Health* 2004; 1 (1): 1.
23. Apter D, Borsos A, Baumgartner W et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8 (1): 37–51.
24. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (2): 73–8.
25. Gruber DM, Huber JC, Melis GB et al. A comparison of the cycle control, safety, and efficacy profile of a 21-day regimen of ethinylestradiol 20 µg and desogestrel 150 µg. *Treat Endocrinol* 2006; 5 (2): 115–21.
26. Аганезова Н.В., Линде В.А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения. *Проблемы репродукции*. 2008; 1: 66–72.
27. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология*. 2007; 6: 34–8.
28. Borenstein J, Yu HT, Wade S et al. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003; 48: 79–85.
29. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008; 53 (Suppl. 9): 729–41.
30. Кузнецова И.В., Сумяткина Л.В. Контрацептивная и лечебная эффективность «Ярины» у женщин с предменструальным синдромом. *Гинекология*. 2004; 6 (6): 310–2.
31. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 81–5.
32. Sundblad C, Landén M, Eriksson T et al. Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 85–8.
33. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 243–50.
34. Naessén S, Carlström K, Byström B et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 548–54.
35. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: 39–45.
36. Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC et al. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1954–62.
37. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *AJOG* 2006; 156: 1311–9.
38. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома. *Проблемы репродукции*. 2008; 4: 28–31.

*