В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор, **А.В. ЛЕДИНА**
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ:
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДРОСПИРЕНОН-СОДЕРЖАЩИМ КОНТРАЦЕПТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ

Предменструальный синдром (ПМС) – это часто встречающееся расстройство, ассоциированное с менструальным циклом, для лечения которого предложено множество методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, что обусловлено прежде всего отсутствием единой теории развития ПМС. При этом большинство авторов трактуют предменструальный синдром как гетерогенное состояние. Одним из методов патогенетически обоснованного лечения ПМС служит применение комбинированных гормональных контрацептивов. В проведенном исследовании участвовали 122 пациентки с ПМС средней и тяжелой степени тяжести. Диагноз ПМС был подтвержден проспективной оценкой ПМС-дневников. Участницы наблюдения получали препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в режиме 24/4. На фоне лечения КОК выраженный положительный эффект в большей степени достигнут в отношении психологических симптомов ПМС.

Ключевые слова:
предменструальный синдром
психоэмоциональные расстройства
ПМС-дневник
дроспиренон
Джес

Женщины в большей степени, чем мужчины, страдают от различных дисфорических и психических расстройств, в частности от лабильности настроения и тревоги. Такие нарушения могут быть ассоциированы с менструальным циклом – в этом случае говорят о ПМС или предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР). Психические проблемы могут возникнуть во время беременности и в послеродовом периоде, а также в период пери- и постменопаузы.

Одним из наиболее частых нарушений является ПМС, характеризующийся целым комплексом разнообразных соматических и психологических симптомов различной степени тяжести, которые возникают в лютеиновую фазу менструального цикла и прекращаются с началом менструации [1].

Предложено множество теорий для объяснения многообразия клинических проявлений. Патогенез ПМС связывают с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [2] и изменениями, связанными с овуляцией уровней половых стероидов [3], нарушением процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе (ЦНС), способных вызывать мигрень, ПМС и ПМДР [4].

Halbreich et al. (1986) и L. Andréen et al. (2009) выявили стойкую корреляцию между уровнем эстрогенов, флюктуациями прогестерона и тяжестью симптомов ПМС [5, 6]. Также одной из причин возникновения ПМС, по мнению специалистов, может быть эстроген-зависимое повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активация секреции ангиотензиногена, повышение уровня ренина, альдостерона в крови [7–10]. Недостаточность прогестерона (антагониста альдостерона) также может привести к развитию гиперальдостеронизма [11], при котором активизируется реабсорбция ионов натрия в почечных канальцах и, как следствие, происходит накопление жидкости в тканях, отеки, боли в молочных железах и другие, характерные для ПМС симптомы. В этом случае патогенетически обосновано назначение комбинированных пероральных контрацептивов (КОК), способствующих восстановлению гормональных взаимоотношений, что оказывает положительный эффект в отношении физических, вегетативных и эмоциональных симптомов [12, 13].

В настоящее время в соответствии с рекомендациями FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) одним из препаратов, рекомендованных для лечения ПМС и ПМДР, является микродозированный КОК, содержащий в качестве гестагенного компонента дроспиренон. Этот гестаген – производное 17α-спиролактона – по фармакологическому действию наиболее близок к естественному прогестерону, обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью и способен снижать вызванную эстрогенами стимуляцию РААС. Дроспиренон, связываясь с рецепторами альдостерона, оказывает блокирующее действие на альдостерон в почках, способствует повышению выделения натрия, жидкости и уменьшению отеков [14, 15].

Предложен новый и весьма перспективный режим приема препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона, – укорочение безгормонального интервала с 7 до 4 дней, что в большей степени способствует подавлению фолликулогенеза и уменьшает флюктуации гормонов, в отличие от стандартного режима 21/7. Новая схема приема дроспиренон-содержащего КОК описана некоторыми исследователями [8, 16–18].

В научно-поликлиническом отделении НЦАГиП проведено исследование, целью которого было изучить

эффективность и приемлемость гормонального микродозированного КОК, содержащего 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, при лечении средней степени тяжести и тяжелой форм ПМС у женщин, нуждающихся в контрацепции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух этапов и продолжалось в течение 8 мес., на протяжении которых пациентки заполняли дневники для оценки степени тяжести ПМС, определения критериев включения и исключения (I этап – 2 мес.) и эффективности лечения (II этап – 6 мес.). В дневниках пациентки самостоятельно оценивали наличие и интенсивность предменструальных симптомов по шкале, которая включала 18 симптомов: перепады настроения, напряжение/раздражительность, приступы плаксивости, депрессию/уныние, беспокойство/тревожность, агрессивность/вспыльчивость, отеки, нагрубание и боли в молочных железах, вздутие и боли внизу живота, головную боль, усталость, изменение аппетита и пищевых пристрастий, бессонницу. Выраженность этих симптомов участницы наблюдения оценивали в балльной системе (от 0 до 3), при этом оценка «0 баллов» означала отсутствие симптома, «1 балл» – незначительная выраженность, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – значительная. Критерием включения в исследование было наличие вышеперечисленных симптомов в течение 1–2 нед. перед менструацией и их исчезновение после. Кроме того, причиной этих симптомов не могли служить иные внешние факторы. Другим условием было наличие у пациенток 5 психологических симптомов и более, причем один из основных (эмоциональная неустойчивость, депрессия, беспокойство, агрессивность) должен быть значительно выраженным и оказывать влияние на социальную жизнь или работоспособность [19], а еще минимум четыре симптома – умеренно выраженными, что в соответствии с Руководством по диагностике и статистике психических расстройств IV пересмотра (DSM-IV-Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), разработанным Американской психиатрической ассоциацией, позволяет диагностировать ПМС.

Во время II этапа, который продолжался приблизительно 6 мес. (6 менструальных циклов), пациентки получали лечение и продолжали заполнение ПМС-дневников, фиксируя все изменения своего состояния. Нежелательные явления, возникшие в период лечения, расценивали как осложнения или побочные эффекты.

В исследование были включены 122 пациентки, которые соответствовали критериям: возраст 16–45 лет; отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии; продолжительность большинства менструальных циклов в течение 12 мес. 25–32 ± 2 дня; наличие подписанного пациентками информированного согласия и заполненных в течение двух менструальных циклов ПМС-дневников с суммой баллов за 7 дней до менструации не менее 18 баллов.

Пациентки при обращении в научно-поликлиническое отделение жаловались на ухудшение состояния перед менструацией. При их лечении основную оценку эффективности препарата проводили по изменению средних суммарных показателей ПМС-дневников после 1, 3 и 6-го циклов лечения в сравнении с соответствующими показателями до начала терапии. Кроме того, оценивали изменения средней суммарной величины ПМС-дневников (средняя арифметическая от суммы баллов за 7 дней до менструации) после 1-го и 2-го циклов лечения в сравнении с исходным состоянием.

Всем пациенткам был назначен препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ (Джес®, Германия), который участницы исследования принимали по схеме 24/4 в течение 6 менструальных циклов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К началу исследования средний возраст пациенток составил 28,3 года (медиана 27,0; от 16 до 38 лет) (93,2%), женщины не курили и не злоупотребляли алкоголем. Средний рост пациенток группы 1,64 м (медиана 1,66 м; от 1,54 до 1,76 м), средняя масса тела 59,3 кг (медиана 59,0; от 48,0 до 89,4 кг), среднее значение ИМТ 23,2 кг/м^2 (медиана 22,3; от 17,5 до 30,6 кг/м^2).

Анализ результатов клинического, биохимического и гормонального обследований и исследования липидного спектра крови перед назначением лечения не выявил клинически и статистически значимых изменений, выходящих за рамки нормативных значений.

Из отмеченных в дневниках психоэмоциональных симптомов наиболее частыми проявлениями ПМС до лечения были внутреннее напряжение и раздражительность – у 92 (75,4%), агрессивность и повышенная конфликтность – у 83 (68,0%), депрессия – у 78 (63,9%) женщин, масталгия и мастодиния – у 76 (62,3%), боли различной локализации – у 67 (54,9%), изменение аппетита – у 62 (50,8%).

Дроспиренон, связываясь с рецепторами альдостерона, оказывает блокирующее действие на альдостерон в почках, способствует повышению выделения натрия, жидкости и уменьшению отеков

На фоне проводимой терапии произошло значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС: через 1 мес. уменьшилось внутреннее напряжение, раздражительность, боязливость, которые до лечения беспокоили 92 (75,4%) женщин, через 1 мес. лечения – 75 (61,5%). К концу периода наблюдения эти проявления сохранились у 45 (36,9%) участниц ($p < 0,05$). Через 1 мес. такие симптомы ПМС, как повышенная агрессивность, конфликтность, уменьшились и были выявлены у 69 (56,6%) женщин против 83 (68,0%) – до лечения ($p = 0,0638$), к концу 3 мес. и к окончанию курса лечения агрессивность, конфликтность беспокоили 51 (41,8%) пациентку ($p < 0,05$). Депрессия, чувство печали и безысходности до лечения отмечены у 72 (59,0%) обследованных, к концу 3 мес. лечения – у 55 (45,1%) пациенток ($p < 0,05$), к окончанию

периода наблюдения – у 54 (44,3%) женщин была депрессия, чувство безысходности, печаль ($p < 0,05$).

Динамика метаболических проявлений ПМС была не столь выраженной: через 1 мес. повышение аппетита, изменение пищевых пристрастий выявлено у 57 (46,7%) против 62 (50,8%) женщин. Через 3 мес. 52 женщины (42,5%) по-прежнему отмечали повышение аппетита на фоне приема КОК, и этот показатель оставался стабильным на протяжении последующих 3 циклов, в течение которых пациентки получали комбинированный контрацептивный препарат ($p > 0,05$).

Во II фазу менструального цикла до лечения масталгия и мастодиния были у 76 (62,3%) женщин, через 1 мес. частота масталгии достоверно увеличилась и отмечалась у 89 (73,0%) пациенток ($p < 0,05$). Боли в молочных железах и нагрубание являются частым и прогнозируемым побочным эффектом, встречающимся при приеме контрацептивных препаратов. К окончанию 2-го мес. лечения частота масталгии/мастодинии уменьшилась до 63,9% (78 женщин), к окончанию 3-го и 6-го циклов лечения – до половины (50,0%/61 и 50,8%/62 соответственно) от исходного уровня ($p = 0,0699$).

Таким образом, оценка эффективности дроспиренонсодержащего контрацептивного препарата при лечении предменструального синдрома показала, что более выраженный эффект достижим в отношении психологических симптомов и в меньшей степени – физических проявлений и обменно-эндокринных проявлений. В 1-й мес. лечения отмечалось усиление частоты масталгии, интенсивность которой уменьшилась в 3-му циклу лечения (*табл. 1*).

Выраженность проявлений ПМС оценивали в баллах на основании данных визуальной аналоговой шкалы, о чем производилась отметка в ежедневных дневниках. Средние суммарные показатели ПМС-дневников после 1, 2, 3 и 6-го циклов в сравнении с исходными данными, представленные в таблицах/графиках, указывают на то, что в процессе лечения частота жалоб и проявлений предменструального синдрома достоверно уменьшилась: средний суммарный показатель перед началом лечения варьировал от 63,2 до 84,3 балла и в среднем составил 73,6 ± 7,3 балла. Через месяц лечения этот показатель составил в среднем 64,5 ± 6,4 балла, через 2 мес. лечения снизился до 52,3 ± 6,5 балла, к окончанию курса лечения снизился более чем в 2 раза и в среднем составил 31,9 ± 4,2 балла (*рис.*).

Таблица 1. Частота тяжелых проявлений ПМС в динамике лечения (n = 122)

Основные проявления ПМС		До лечения	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Внутреннее напряжение/ раздражительность/боязливость	n	92	75	79	46	45
	%	**75,4**	**61,5**	**64,8** p = 0,0685	**37,7***	**36,9***
Раздражение/ярость/ агрессивность/споры в семье, с друзьями, коллегами	n	83	69	68	51	51
	%	**68,0**	**56,6** p = 0,0638	**55,7**	**41,8***	**41,8**
Депрессивное настроение/ печаль/чувство безысходности	n	72	71	67	55	54
	%	**59,0**	**58,2**	**54,9**	**45,1***	**44,3***
Боли/напряжение и чувство тяжести в молочных железах	n	76	89	78	61	62
	%	**62,3**	**73,0**	**63,9**	**50,0** p = 0,0523	**50,8** p = 0,0699
Колебания настроения/ печаль/ плаксивость/повышенная чувствительность к критике, обидчивость	n	63	48	45	54	55
	%	**51,6**	**39,5** p = 0,0531	**36,9***	**44,3**	**45,1**
Изменение аппетита/желание сладкого/соленого	n	62	57	59	52	52
	%	**50,8**	**46,7**	**48,4**	**42,6**	**42,6**
Головные боли/боли в спине/ боли внизу живота	n	67	56	49	32	31
	%	**54,9**	**45,9**	**40,2***	**26,2***	**25,4***
Вздутие живота/отеки лица, рук, ног/прибавка веса	n	40	36	27	18	16
	%	**32,8**	**29,5**	**22,1** p = 0,0616	**14,8***	**13,1***
Повышенная утомляемость/ слабость/отсутствие энергии	n	32	27	25	20	20
	%	**26,2**	**22,1**	**20,5**	**16,4** p = 0,0600	**16,4**
Пониженный интерес к обычным делам (работа, хобби, школа), пониженный интерес к мужу/ друзьям/семье	n	23	19	15	9	9
	%	**18,9**	**15,6**	**12,3**	**7,4***	**7,4***
Субъективное ощущение затрудненности концентрации внимания/невозможность сосредоточиться	n	21	12	7	8	7
	%	**17,2**	**9,8** p = 0,0914	**5,7***	**6,6***	**5,7***
Общее количество симптомов		637	559	519	408	402
Количество симптомов на одну женщину		5,2	4,6	4,3	3,3	3,3

* $p < 0,05$.

Количество женщин, у которых наступило клиническое улучшение на фоне терапии, рассчитанное на основании данных ПМС-опросников, отражающих субъективные их ощущения, составило 87 (71,3%) пациенток; через 3 мес. лечения произошло наиболее значимое улучшение состояния ($p < 0,05$). Отсутствие выраженной положительной динамики в процессе лечения не отметили 11 (9,0%) женщин.

Оценку приемлемости и безопасности препарата проводили по наличию и интенсивности побочных эффектов и неблагоприятных явлений, которые пациентки ежедневно фиксировали в своих дневниках (*табл. 2*). Из 122 включенных в исследование женщин у 26 (21,3%) во время лечения отмечались нежелательные явления, основными из которых были боли в молочных железах (n = 13), межменструальные кровянистые выделения (n = 11), тошнота (n = 6), диарея (n = 3), головная боль (n = 1), которые наблюдались в первые 2 мес. лечения.

Серьезные неблагоприятные явления или побочные реакции в период терапии не были зарегистрированы ни у одной женщины.

Рисунок. Интенсивность симптомов ПМС, рассчитанная в баллах визуальной аналоговой шкалы (n = 122)

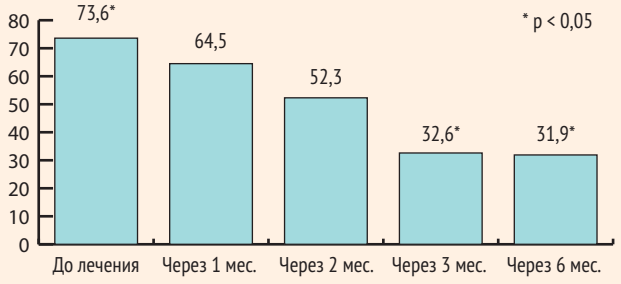


Таблица 2. Частота неблагоприятных явлений при применении комбинированного контрацептива (n = 122)

Общее количество пациенток, у которых оценивалась безопасность лечения	n = 122	100%
Пациентки, у которых возникли неблагоприятные явления, связанные с лечением	26	21,3
Масталгия	13	10,7
Межменструальные кровянистые выделения	11	9,0
Тошнота	6	4,9
Диарея	3	2,5
Головная боль	1	0,8
Пациентки с серьезными побочными реакциями	0	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез ПМС наиболее часто связывают с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, приводящей к изменению уровня половых стероидов и, как следствие, к дисфункции ЦНС и различным психическим нарушениям, включая тяжелую форму ПМС и ПМДР [19].

Комбинированные пероральные контрацептивы способны поддерживать гормональный уровень в стабильном состоянии путем подавления овуляции, способствуя восстановлению процессов возбуждения и торможения в ЦНС и психического равновесия в организме женщины. Однако не все прогестины, входящие в состав гормональных препаратов, в равной степени оказывают благоприятное воздействие на изменение настроения. Например, медроксипрогестерона ацетат, применяемый для лечения климактерического синдрома, может в некоторых случаях оказывать отрицательный эффект на настроение [20].

Для лечения ПМС официально зарегистрирован и рекомендован специалистами микродозированный гормональный контрацептив, содержащий в качестве гестагенного компонента дроспиренон, в режиме 24/4 [16, 18, 21].

Особенность и уникальность этого средства состоит в антиминералокортикоидном и антиандрогенном действии, а режим с укорочением безгормонального интервала в большей степени подавляет овуляцию и уменьшает гормональную флюктуацию.

В проведенном нами исследовании были получены статистически достоверные изменения в состоянии здоровья и самочувствии женщин на фоне лечения, было выявлено постепенное уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения препаратом Джес® в режиме 24/4: до начала терапии средний балл составил 34,8; через 1 мес. – 22,5 балла, а уже через 3 мес. лечения – 15,1 балла, причем наилучший эффект был отмечен в первом цикле лечения, что согласуется с данными A. Rapkin (2006). Благодаря применению дроспиренон-содержащего КОК наблюдалось улучшение эмоционального состояния и физического самочувствия пациенток, что отчетливо прослеживается по данным ПМС-дневников.

Проведенное исследование показало высокую эффективность и приемлемость микродозированного дроспиренон-содержащего КОК (препарат Джес®) при лечении женщин с тяжелым ПМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien PM et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus *Arch.Womens.Ment.Health.* 2011. 14(1). 13-21.
2. Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 1994. 170(5 Pt 2). 1499-1507.
3. Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. Primary Care Companion. *J.Clin. Psychiatry.* 2003. 5. 30-39
4. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability *Neurol Sci.* 2011. 32. S31-35.
5. Andréen L et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology.* 2009. 34(8). 1121-1132.
6. Halbreich U et al. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones *Acta Psychiatr Scand.* 1986. 74(6). 576-586.
7. Аганезова Н.В. Ассоциация функциональных вариантов генов – транспортеров серотонина и дофамина с психовегетативными нарушениями у больных с предменструальным синдромом. VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика– 2010». Сборник трудов. Под ред. академика РАМН В.И. Покровского. 2010. III, 13. 4-5.
8. Mishell DR Jr. YAZ and the novel progestin drospirenone *J.Reprod.Med.* 2008. 53(9 Suppl). 721-728.
9. Usman SB. et al. Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008. 22(2). 251-260.
10. Балан В.Е., Ильина Л.М. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома. *Гинекология.* 2013. 15., 6. 7-10.
11. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология.* 2005. 7, 4. 210-214.
12. Rapkin AJ et al. Oral contraceptives and neuroactive steroids *Pharmacol.Biochem.Behav.* 2006. 84(4). 628-634.
13. Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 microg on premenstrual symptoms *Contraception.* 2005 Jan. 71(1). 1-7.
14. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review *Mol.Cell.Endocrinol.* 2004. 31. 217(1-2). 255-261.
15. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception.* 2000 Feb. 61(2). 105-111. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press. 1994.
16. Pearlstein TB et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005. 72(6). 414-421.
17. Yonkers KA. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder *Obstet.Gynecol.* 2005. 106(3). 492-501.
18. Marr J. et al. Ethinyl estradiol 20μg/ drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder *Int. J. Gynaecol Obstet.* 2011. 113(2). 103-107.
19. Pinkerton JV. The menstrual cycle–mood disorder tandem: Screening, diagnosis, and treatment. *OBG Management.* 2011. 23. 12. 24-29.
20. Oinonen K, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J.Affect.Disord.* 2002. 70(3). 229–240.
21. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии = Rationale for drug therapy in obstetrics, gynecology and neonatology: в 2 т.: руководство для практикующих врачей / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2010.