

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ТЕРАПИИ ДИСМЕННОРЕИ

Статья посвящена актуальной для женщин репродуктивного возраста теме – дисменорее. Оказывая влияние не только на состояние здоровья женщин, но и на различные стороны их жизнедеятельности, дисменорея является и медицинской, и социальной проблемой. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при данном состоянии – эффективное средство патогенетической терапии, значительно повышающее качество жизни женщин.

Ключевые слова: дисменорея, первичная дисменорея, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам, амелотекс.

A.L. UNANYAN, MD, Prof., I.S. SIDOROVA, academician of RAS, MD, Prof., Y.I. CHUSHKOV, PhD in medicine, A.D. NIKONETS, D.V. BABURIN

Sechenov First Moscow State Medical University

MODERN VIEWS ON THE ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PATTERN AND TREATMENT OF DYSMENORRHEA

The article is devoted to the subject of topical interest to women of reproductive age. Affecting not only the health of women, but also various aspects of their life, dysmenorrhea is a medical and social problem. The use of nonsteroidal anti-inflammatory agents in this condition is an effective means of pathogenetic therapy that significantly improves the quality of life of women.

Keywords: dysmenorrhea, primary dysmenorrhea, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, amelotex.

Дисменорея – наиболее распространенное гинекологическое заболевание женщин репродуктивного возраста. Различают первичную и вторичную дисменорею: первичная характеризуется болезненными спазмами маточного происхождения непосредственно перед и/или во время менструации при отсутствии какой-либо выраженной макроскопической тазовой патологии, вторичная возникает вследствие ряда патологических состояний, из которых наиболее частыми являются эндометриоз, аденомиоз, миома матки и воспалительные заболевания органов малого таза [1–5]. Данная патология оказывает негативное влияние на различные стороны жизни женщин: семейные и личные отношения, профессиональную деятельность, социальную адаптацию и др. [6–7]. Она является одной из частых причин временной утраты трудоспособности, что обуславливает экономические потери. Таким образом, дисменорея – не только медицинская, но и социальная проблема [8].

По данным литературы, частота встречаемости первичной дисменореи варьирует в диапазоне от 45 до 95%, при этом тяжелая ее форма встречается у 10–25% женщин репродуктивного возраста. Показатели ее распространенности часто занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство не обращаются за медицинской помощью [9]. Вариабельность показателей распространенности дисменореи связана также с отсутствием стандартизированных критериев диагностики и использованием различных ее определений (от случайных менструальных спазмов до боли, нарушающей повседневную деятельность и/или требующей медикаментозного подавления) [9].

Следует отметить, что количество исследований, посвященных данной проблеме, невелико. Berkley KJ отмечает,

что поиск в PubMed и ScienceDirect (04.04.2011) с использованием ключевых слов «дисменорея» или «боль» (отдельные запросы) показал, что только 0,1% статей о «боли» составляют статьи, посвященные дисменорее [10].

Важными факторами риска развития первичной дисменореи являются: ранний возраст менархе, большая продолжительность менструального цикла, предшествующая семейная история дисменореи и курение, по крайней мере, одной сигареты в день [11]. Кроме того, проспективное исследование с участием 9 688 женщин, длившееся 13 лет, позволило прийти к выводу, что и ожирение, и дефицит массы тела являются факторами риска развития данного заболевания [12].

Женщины с дисменореей характеризуются большей чувствительностью к экспериментальной мышечной боли и большей ее продолжительностью (оценка боли по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с женщинами без данного заболевания [13], отмечаются более низкие пороги болевой чувствительности к стимуляции экспериментальной боли в области живота и/или поясницы (в пределах отраженной менструальной боли) и в области конечностей (за пределами отраженной менструальной боли) [13–14]. Женщины с более выраженной менструальной болью, как правило, испытывают и ортодонтическую боль большей интенсивности и продолжительности [15].

На протяжении всего менструального цикла женщины с дисменореей имеют повышенную чувствительность к болезненным стимулам, однако окончательно не установлено, чем является повышенная чувствительность – причиной или следствием повторяющейся менструальной боли [13].

8-летнее проспективное наблюдательное исследование с участием 3 694 женщин с первичной дисменореей позволило установить, что после первых самопроизволь-

ных родов происходит значительное уменьшение степени выраженности менструальной боли, что, по мнению авторов, обусловлено более низкой продукцией простагландинов в эндометрии и возможным подавлением аднергической иннервации матки [16].

Использование оральных контрацептивов (OR = 0,65, 99% ДИ: 0,60, 0,71) и более высокий паритет (OR = 0,64, 99% ДИ: 0,57, 0,72) были связаны со снижением риска развития дисменореи [9].

Существует множество факторов, играющих роль в патогенезе данного заболевания. Главными из них являются сверхсинтез простагландинов, чрезмерная сократимость матки и нарушение ее кровоснабжения [3].

Простагландины характеризуются наличием биологических воздействий на большое число физиологических и патологических процессов, включая боль, воспаление, температуру тела и регуляцию сна [17]. Степень тяжести менструальной боли и ассоциированные симптомы дисменореи прямо пропорциональны количеству продуцируемых простагландинов [18]. К тому же введение экзогенных простагландинов приводит к маточному сокращению и зачастую создает те же системные симптомы, которые нередко сопровождают дисменорею, включая тошноту, рвоту и диарею [19].

Усиленное выделение простагландинов от разрушающихся клеток во время эндометриальной десквамации, как полагают, вызывает миометриальное гиперсокращение, приводящее к ишемии и гипоксии миометрии, и в конечном счете к боли. Повышенная продукция не только простагландинов, но и лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов является характерной особенностью женщин с первичной дисменореей [20].

В норме во время лютеиновой фазы имеет место более высокий по сравнению с фолликулярной фазой уровень простагландинов, а у пациенток с дисменореей по сравнению с женщинами без данной патологии зарегистрированы значительно более высокие уровни PGF_{2a} и PGE₂ во время менструации. Наибольшие значения концентрации простагландинов у этих женщин отмечают в течение первых 48 ч менструации [19].

Следует отметить, что PGE₂ может привести как к миометриальному сокращению, так и к расслаблению, в то время как PGF_{2a} всегда вызывает сильное сокращение миометрии и сужение его кровеносных сосудов. Также существуют доказательства того, что PGF_{2a} снижает порог болевого восприятия, способствуя сенсibilизации нервных окончаний к боли [21].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление (более 120 мм рт. ст.), а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных [18]. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрии во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, с болью [22].

Экспериментально вызванная жгутом ишемическая боль подтверждает роль С-волокон (немиелинизированных С-нервных волокон) в передаче боли, тогда как проводи-

мость А-волокон, как считают Loram LC, Mitchell D, Skosana M, разрушается во время ишемического состояния [23].

Другие исследования продемонстрировали существенные различия между головным мозгом в целом здоровых женщин, которые испытывали умеренно-сильную менструальную боль, и мозгом женщин без дисменореи, включая различия в центральной активности, вызванной болевым стимулом кожи [14], метаболизмом мозга [24] и церебральной структурой [25]. В частности, у женщин с первичной дисменореей по сравнению с контрольной группой женщин более низкий объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в передачу боли, и более высокий уровень сенсорной обработки, а также больший объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в модуляцию боли и эндокринную функциональную регуляцию [25]. У них также отмечен высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (IL1B, TNF, IL - 6, и IL8) и низкий уровень экспрессии TGF-β (Bmp4, BMP6, GDF5, GDF11, Lefty2, NODAL и MSTN), в норме характеризующегося противовоспалительной активностью [26].

Симптомы первичной дисменореи обычно проявляются в подростковом возрасте, как правило, спустя 6–24 месяца после менархе. Боль имеет четкий и предсказуемый временной паттерн, возникая перед или в начале менструации (наиболее выражена в первый или второй день), длится, как правило, в течение 8–72 ч, зачастую имеет место иррадиация боли в область спины и бедер. Болезненные менструальные спазмы могут быть весьма схожими с болью при почечной колике [7]. Нередко отмечаются такие системные симптомы, как тошнота, рвота, диарея, повышенная утомляемость и бессонница, головная боль и головокружение. Депрессия и тревога также тесно связаны с менструальной болью [2–5].

Показатели распространенности дисменореи часто занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство не обращаются за медицинской помощью

Хроническая боль является одной из основных причин снижения качества жизни [27]. Дисменорея снижает качество сна, а накапливающаяся усталость, испытываемая женщинами, способна усилить негативное влияние боли на жизнедеятельность в дневное время, на настроение [28]. Интенсивная циклическая боль обуславливает ограничение физической активности [29], она отрицательно влияет на эмоциональную составляющую, усугубляет психологический стресс, а он, в свою очередь, может усугубить боль [30]. Повторные болезненные менструации могут привести к развитию центральной сенситизации боли, которая характеризуется ненормальным увеличением боли при нормальных периферийных входах, нарушением механизмов восприятия внутри ЦНС [31].

Первичная дисменорея – диагноз исключения, а исключать приходится целый ряд как гинекологических,

так и экстрагенитальных заболеваний, что делает эту проблему междисциплинарной, затрагивающей интересы невропатологов, хирургов, урологов, психиатров и многих других специалистов [32].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление, а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрия во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, с болью

Существующая большая вариативность эффективности различных фармакологических и нефармакологических стратегий дает основание полагать, что действенность методов терапии сугубо индивидуальна: один способ может обеспечивать относительное облегчение боли одной больной, но не может гарантировать того же другой.

Было доказано, что бег и различные физические упражнения на растягивание и расслабление мышц являются эффективным способом подавления выраженности дисменореи при условии, если они выполняются регулярно [33]. Недостаточно доказательств в отношении эффективности акупунктуры, йоги и массажа в улучшении результатов лечения [2]. С другой стороны, эффективность иглоукалывания при лечении больных с первичной дисменореей может зависеть от точного определения конкретных акупунктурных точек в соответствии с традиционными принципами иглоукалывания [34].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о положительном эффекте гипноза на качество жизни женщин с данной патологией [35].

Внутриматочные гормональные устройства способны уменьшать интенсивность маточного кровотечения и частично подавлять боль, но их использование у нерожавших женщин является относительно низким [38]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют овуляцию и, снижая толщину эндометрия, уменьшают объем менструальной десквамации, синтез простагландинов и, как следствие, степень выраженности боли [39–41]. Однако необходимо отметить, что у молодых женщин нередко возникает боязнь прибавки в весе на фоне приема КОК, и это одна из наиболее частых причин отказа от их применения [42].

Наиболее распространенным фармакологическим средством для лечения дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), которые классифицируются как ингибиторы простагландинсинтазы [43].

Первичная дисменорея интерпретируется как асептическое воспалительное заболевание с повышенной активностью нейтрофилов, а также со сниженной анти-

оксидантной защитой. Применение НПВС способно положительно влиять как на воспалительный процесс, так и на уровень антиоксидантной защиты [44].

Анализ 73 рандомизированных контролируемых исследований показал, что НПВС значительно эффективнее боролась с болью по сравнению с плацебо (ОР 4,50, 95% ДИ: 3,85, 5,27) и парацетамолом (ОР 1,90, 95% ДИ: от 1,05 до 3,44). НПВС целесообразно принимать за один-два дня до предполагаемого начала менструации и продолжать прием в течение двух-трех дней [45].

Прием НПВС, в отличие от плацебо, может быть ассоциирован с побочными эффектами (ОР 1,37, 95% ДИ: 1,12–1,66). Однако в целом они хорошо переносятся, тем не менее осторожности требует их применение в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта [46].

Следует отметить, что около 15% женщин с дисменореей могут не реагировать на НПВС или у них отмечается непереносимость [47].

Sherif B.Q, Al-Zohyri A.M, Shihab S.S с целью изучения влияния некоторых НПВС на овуляцию и уровень прогестерона исследовали 39 женщин репродуктивного возраста, которые в течение 10 дней принимали диклофенак (100 мг 1 р/сут), или напроксен (500 мг 2 р/сут), или эторикокиб (90 мг 1 р/сут), кроме того, была 4-я группа контроля, которая не принимала указанные НПВС. Было выявлено значительное снижение уровней прогестерона и ингибирование овуляции у больных, принимавших диклофенак, напроксен, эторикокиб, причем наиболее стойкое подавление овуляции отмечалось у женщин, принимавших диклофенак, а у одной трети пациенток к концу периода лечения были выявлены функциональные кисты [48].

Первичная дисменорея интерпретируется как асептическое воспалительное заболевание с повышенной активностью нейтрофилов, а также со сниженной антиоксидантной защитой. Применение НПВС способно положительно влиять как на воспалительный процесс, так и на уровень антиоксидантной защиты

В 2015 г. на российском рынке появилась новая форма хорошо известного НПВС – Амелотекс® (действующее вещество – мелоксикам) в виде ректальных суппозиторий в дозировках 7,5 и 15 мг. Ректальные суппозитории рекомендуется применять в дозе 7,5 мг 1 р/сут. В более тяжелых случаях возможно использование суппозиторий в дозе 15 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. Перед применением суппозитория рекомендуется опорожнить кишечник. Препарат обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина,

защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и принимающего участие в регуляции кровотока в почках [49]. Хорошо знакомый препарат Амелотекс (мелоксикам) – малотоксичное НПВС, обладающее хорошим профилем общей безопасности. Минимальный риск возникновения побочных реакций при сохранении клинического действия позволяет счи-

тать его одним из эффективных препаратов в лечении больных с первичной дисменореей.

В заключение отметим, что своевременное и патогенетически обоснованное лечение не только сохраняет качество жизни женщин и положительно сказывается на их психоэмоциональном состоянии, но и является залогом стабильного репродуктивного здоровья.



ЛИТЕРАТУРА

- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*, 2015 Nov-Dec, 21(6): 762-78.
- Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 2014 Mar 1, 89(5): 341-6.
- Mrugacz G, Grygoruk C, Siczynski P, Grusza M, Botkun I, Pietrewicz P. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj*. 2013 Jan-Mar, 17(1): 85-9.
- Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 152: 73-77.
- Wong LP. Attitudes towards dysmenorrhoea, impact and treatment seeking among adolescent girls: a rural school-based survey. *Aust J Rural Health*, 2010, 19: 218-223.
- Pitanguí AC, Gomes MR, Lima AS, Schwingel PA, Albuquerque AP, de Araujo RC. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26: 148-152.
- Ayan M, Sogut E, Tas U, Erdemir F, Sahin M, Surem M, Kaya Z, Demirturk F. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286: 403-409.
- Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*, 2004, 100: 40-43.
- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*, 2014, 36: 104-15.
- Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain*, 2011, 152: 1940-1941.
- Pejčić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*, 2016 Jan-Mar, 52(1): 98-103.
- Ju H, Jones M, Mishra G. A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study. *PLoS One*, 2015 Jul 28, 10(7).
- Iacovides S., Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain*, 2013 Oct, 14(10): 1066-76.
- Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*, 2011, 152: 1966-1975.
- Ye R, Wang S, Li Y, Wu R, Pei J, Wang J, Zhao Z. Primary dysmenorrhea is potentially predictive for initial orthodontic pain in female patients. *Angle Orthod*, 2014 May, 84(3): 424-9.
- Juang CM, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Yu HC, Chen CY. Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006 Mar, 92(3): 221-7.
- Hayaishi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol*, 1995, 5: 211-216.
- Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*, 2006, 108: 428-441.
- Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 1999, 60: 489-496.
- Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids*, 1991, 4(3): 137-41.
- Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17: 75-79.
- Altunyurt S, Gol M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med*, 2005, 50: 251-255.
- Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res*, 2007, 56: 80-85.
- Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Liu RS, Hwang RJ, Yeh TC, Hsieh JC. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage*, 2009, 47: 28-35.
- Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Chen LF, Chen YS, Wu Y, Yeh TC, Lirng JF, Hsieh JC. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain*, 2010, 150: 462-468.
- Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, Su S, Guo J, Qian D, Tang Y. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One*, 2013, 8.
- Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93: 213-217.
- Driver HS, Baker FC. Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev*, 1998, 2: 213-229.
- Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain*, 2009, 10: 38-46.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2433-2445.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37: 339-352.
- Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Williams AC. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*, 2013 Sep, 64(3): 431-9.
- Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC, Murguía-Cánovas G, Jaramillo-Díaz AP. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015 Nov, 194: 24-9.
- Yu S, Yang J, Yang M, Gao Y, Chen J, Ren Y, Zhang L, Chen L, Liang F, Hu Y. Application of acupoints and meridians for the treatment of primary dysmenorrhea: a data mining-based literature study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 752194.
- Shah M, Monga A, Patel S, Shah M, Bakshi H. The effect of hypnosis on dysmenorrhea. *Int J Clin Exp Hypn*, 2014, 62(2): 164-78.
- Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BIOG*, 2005 Apr, 112(4): 466-9.
- Zekavat OR, Karimi MY, Amanat A, Alipour F. A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhea in adolescent females. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015 Aug, 55(4): 369-73.
- Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod*, 2013, 28: 1953-60.
- Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001.
- Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25: S21-S31.
- Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2012, 38: 94-101.
- Albright M, Rani S, Gavagan T. HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain? *J Fam Pract*, 2015 Jun, 64(6): 371-2.
- Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*, 2010, 81: 185-196.
- Kaplan Ö, Naziroğlu M, Güney M, Aykur M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug modulates oxidative stress and calcium ion levels in the neutrophils of patients with primary dysmenorrhea. *J Reprod Immunol*, 2013 Dec, 100(2): 87-92.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Jan 20, (1): CD001751.
- Langford RM, Evans N. Developments in specific cyclooxygenase therapy for acute pain. *Acute Pain*, 2002, 4: 1-4.
- Campbell MA, McGrath PJ. Non-pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Clin J Pain*, 1999, 15: 313-320.
- Sherif BQ, Al-Zohry AM, Shihab SS. Effects of Some Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain (A Clinical Study) IOSR. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 2014 Jul-Aug, 9(Issue 4 Ver. IV): 43-49 www.iosrjournals.org.
- Инструкция к применению препарата Амелотекс http://www.sotex.ru/production/catalog/detail.php?ELEMENT_ID=4268