

© Н. В. Аганезова, В. А. Линде

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА МОНОФАЗНЫМИ КОМБИНИРОВАННЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

■ **Монофазные низкодозированные комбинированные контрацептивы клинически эффективны при предменструальном синдроме. Выбор монофазного комбинированного контрацептива для терапии ПМС зависит от клинической формы и степени выраженности симптомов ПМС, состава препарата, перорального или альтернативного способа применения контрацептива.**

■ **Ключевые слова:** предменструальный синдром; монофазные комбинированные контрацептивы

Введение

Комбинированные контрацептивы (КК) для лечения предменструального синдрома (ПМС) используются практически с момента их появления на фармацевтическом рынке [11, 12]. Предпочтение отдают монофазным КК, которые применяют для терапии ПМС в обычном или продленном контрацептивных режимах [13, 16, 21, 26, 28, 30].

В специальной литературе опубликованы результаты исследования эффективности купирования симптомов ПМС такими препаратами, как «Марвелон» и «Регулон» [8, 9], «Жанин» [15], «Ярина» [4, 14, 18, 19, 29]. В исследованиях [1, 22, 25] показано положительное влияние влагалищного кольца «НоваРинг» на течение ПМС.

Известно, что не существует единой клинической формы ПМС, так как его симптоматика очень вариабельна и включает в различных сочетаниях психоэмоциональные, вегетосудистые, обменно-эндокринные и трофические проявления [6]. Некоторые авторы описывают порядка 100–150, даже 200 симптомов, относящихся к данной патологии [5, 7, 10, 15, 20]. Преобладание тех или иных симптомов ПМС в лютеиновую фазу менструального цикла определяет клиническую форму предменструального синдрома, что необходимо учитывать при выборе варианта терапии ПМС в каждом конкретном случае.

Спектр монофазных комбинированных контрацептивов в настоящее время очень широк. Вероятно, терапевтическая эффективность КК в отношении симптомов ПМС будет зависеть не только от клинической формы синдрома, но и от особенностей фармакологических эффектов КК. Последние, в свою очередь, определяются дозой стероидных гормонов в составе контрацептива, прежде всего этинилэстрадиола (ЭЭ) (15–20–30 мкг/сут), качеством прогестагена (селективность, метаболическая нейтральность, дополнительные фармакологические свойства), вариантом введения гормональных ингредиентов в организм (оральный или влагалищный). В этой связи интересным представляется изучение особенностей терапевтической эффективности в отношении ПМС комбинированных контрацептивов, отличающихся по выше перечисленным фармакологическим характеристикам. Ранее в публикациях мы не встречали исследований, в которых бы предпринимались попытки дифференцировать возможности терапии ПМС различными комбинированными контрацептивами.

Цель исследования: уточнить особенности клинической эффективности монофазных комбинированных контрацептивов при терапии ПМС: влагалищного кольца, орального монофазного микродозированного КК с прогестагеном III поколения и орального монофазного низкодозированного КК с дроспиреноном.

Материалы и методы

Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет, наличие симптомов ПМС легкой и средней степени тяжести, отсутствие органической патологии центральной нервной системы (ЦНС) и психических заболеваний; отсутствие использования гормональной контрацепции в течение последних 3 месяцев до включения в исследование, отсутствие планов на беременность в течение времени исследования, заинтересованность в надежной контрацепции. Критерии исключения: наличие противопоказаний для использования гормональных КК.

Оценку клинической формы и степени тяжести ПМС проводили на основе шкалы «Оценка формы и тяжести ПМС» (модифицированная шкала Королевой Г. П.) [3] после наблюдения за пациентками в течение двух менструальных циклов (календарь предменструальных симптомов). Форму ПМС определяли по преобладанию симптомов какой-либо группы: а) нервно-психическая (психоэмоциональная); б) вегетососудистая; в) обменно-эндокринная; г) трофическая; д) смешанная форма. В группу психоэмоциональных симптомов ПМС включали раздражительность, слабость (астению), депрессию, агрессивность, плаксивость, нарушение сна; к вегетососудистым проявлениям ПМС относили головную боль, головокружение, тахикардию, парестезии, тошноту, потливость; обменно-эндокринные симптомы составляли прибавка массы тела, нагрубание молочных желез, отеки, приливы, полиурия, метеоризм, боли в животе, акне; в трофические симптомы ПМС включали боли в суставах, сыпь, изменения аппетита, повышенную чувствительность к запахам. Каждый симптом имел оценку от 0 до 3 баллов в зависимости от наличия и степени выраженности. Выделяли следующие степени тяжести ПМС: 4–21 балл — легкая степень, 22–51 балл — средняя степень, 52 балла и более — тяжелая степень ПМС. В исследование были включены пациентки с легкой и средней степенью тяжести синдрома, так как пациентки с тяжелым течением ПМС требуют комплексной терапии с участием смежных специалистов.

Группу наблюдения составила 161 женщина с симптомами ПМС, которые были разделены на три группы. В 1-й группе ($n = 72$) для терапии симптомов ПМС использовали монофазный ультрамикродозированный КК — влагалищное кольцо «15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этногестрела/сут»; во 2-й группе ($n = 58$) — монофазный микродозированный оральный КК с прогестагеном III поколения — «20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела/сут»; в 3-й группе ($n = 31$) — монофазный низкодозированный оральный КК с дроспиреноном — «30 мкг этинилэстрадиола и 3000 мкг дроспиренона/сут». Применение

препаратов происходило в обычном циклическом 21-дневном режиме.

Применение указанных выше монофазных КК для исследования лечебных эффектов при ПМС было одобрено Этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (20.05.2005).

Длительность лечения составила 12 месяцев.

Динамическое наблюдение для оценки лечебной эффективности в отношении проявлений ПМС включало заполнение календаря предменструальных симптомов, а также шкалы «Оценка формы и тяжести ПМС» через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Полученные данные были обработаны методами описательной статистики и представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения. Для оценки абсолютной динамики показателей внутри группы использовали критерий Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$. Для сравнительной оценки динамики показателей внутри группы и между группами использовали показатели относительного изменения частоты встречаемости симптомов ПМС после нормирования исходных параметров соответственно внутри и между группами.

Результаты

Средний возраст пациенток с ПМС составил $27,4 \pm 3,7$ лет и был сопоставим в группах ($27,2 \pm 1,8$; $27,5 \pm 3,2$; $27,5 \pm 5,9$ лет соответственно).

Средний возраст менархе составил $13,0 \pm 0,9$ лет и не отличался во всех группах исследования ($12,8 \pm 0,2$; $12,5 \pm 1,2$ и $13,6 \pm 1,3$ лет соответственно). Большинство пациенток имели регулярный менструальный цикл длительностью 28–30 дней (88,0 %).

На наличие воспалительных заболеваний придатков матки в анамнезе указывали от 12,5 % (1-я группа) до 32,3 % (3-я группа) женщин. Гинекологические заболевания половых органов в анамнезе отрицали от 31,9 % (23) (1-я группа) пациенток до 58,1 % (18) (3-я группа) женщин. По данным гинекологического анамнеза эктопия шейки матки имела место у каждой второй пациентки: 55,6 % (40); 46,6 % (27) и 48,4 % (15) соответственно.

Пациентки имели в прошлом от 1 до 9 беременностей (в среднем на одну женщину — $2,0 \pm 0,8$ беременностей). У каждой 2-й женщины в анамнезе были срочные роды: 55,6 % (40); 48,3 % (28) и 48,4 % (15) соответственно (1–2 родов). Количество родов на одну женщину в среднем составляло $0,8 \pm 0,3$. Искусственный аборт (1–7 аборт) имели в анамнезе 42,2 % (68) из всех пациенток: в группах соответственно 54,2 % (39); 43,1 % (25) и 13,0 % (4) (в среднем на одну женщину — $1,3 \pm 0,6$ искус-

венных аборт). Самопроизвольные выкидыши по данным анамнеза были у 11,8 % (19) из всех пациенток: 11,1 % (8); 10,3 % (6) и 16,1 % (5) соответственно. Из 161 женщины у 36,0 % (58) пациенток не было беременностей в анамнезе: 29,2 % (21); 36,2 % (21) и 51,6 % (16) соответственно.

В структуре экстрагенитальных заболеваний по данным анамнеза среди всех 161 пациенток наиболее часто отмечали вегетососудистую (нейроциркуляторную) дистонию (14,3 % — 23), дискинезию желчевыводящих путей (17,4 % — 28), хронический гастродуоденит (18,6 % — 30). У 8,1 % (13) женщин в анамнезе было сотрясение головного мозга; у 76,4 % (123) женщин — перенесенные детские инфекции.

По большинству клинико-анамнестических показателей группы были сравнимы.

Длительность течения ПМС у пациенток к началу исследования в среднем составила 8,2 ± 3,0 лет (от 1 до 24 лет) и была сопоставима во всех группах (7,1 ± 1,5; 9,3 ± 1,1 и 8,3 ± 6,3 лет соответственно).

В группах наблюдения преобладали обменно-эндокринная клиническая форма ПМС: в 1-й груп-

пе — 27 (37,5 %) пациенток, во 2-й группе — 25 (43,1 %) и в 3-й группе — 15 (48,39 %) женщин, а также смешанная клиническая форма ПМС: в 1-й группе — 21 (29,2 %) пациенток, во 2-й группе — 21 (36,2 %) и в 3-й группе — 13 (41,9 %) женщин. На третьем месте по частоте была нервно-психическая (психоэмоциональная) клиническая форма ПМС: в 1-й группе — 9 (12,5 %), во 2-й группе — 9 (15,5 %) и в 3-й группе — 3 (9,7 %) пациенток. Вегетососудистую (в 1-й группе — 9 (12,5 %) пациенток и во 2-й группе — 3 (5,2 %) женщины) и трофическую (1 (1,39 %) женщина в 1-й группе) клинические формы ПМС отмечали редко.

Во всех трех группах несколько чаще регистрировали легкую степень тяжести ПМС (41 (56,9 %); 37 (63,8 %) и 23 (74,2 %) соответственно), чем среднюю (31 (43,1 %); 21 (36,2 %) и 8 (25,8 %) соответственно).

У всех пациенток отмечали существенный положительный эффект от лечения КК: за 12 месяцев симптомы ПМС прошли более чем у половины пациенток (у 44 (61,1 %); 33 (56,9 %) и 18 (58,1 %) женщин в группах соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика степени тяжести предменструального синдрома в процессе лечения комбинированными контрацептивами (n = 161)

Степень тяжести ПМС	Исх. показатели		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
1-я группа — «15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела/сут» (n = 72)								
Легкая ст. тяжести	41	56,9 ± 5,8	48	66,7 ± 5,6	40	55,6 ± 5,9	28	38,9 ± 5,8 *
Средняя ст. тяжести	31	43,1 ± 5,8	7	9,7 ± 3,5 **	—	—	—	—
Нет симптомов ПМС	—	—	17	23,6 ± 5,0 **	32	44,4 ± 5,9 **	44	61,1 ± 5,8 **
Ср. балл:								
Легкая ст. тяжести	17,1 ± 2,5		12,4 ± 1,6		7,8 ± 1,0 **		5,5 ± 2,4 **	
Средняя ст. тяжести	34,4 ± 3,1		24,6 ± 2,8 *		0 ± 0 **		—	
2-я группа — «20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела/сут» (n = 58)								
Легкая ст. тяжести	37	63,8 ± 6,3	36	62,1 ± 6,4	33	56,9 ± 6,5	25	43,1 ± 6,5 *
Средняя ст. тяжести	21	36,2 ± 6,3	8	13,8 ± 4,5 **	—	—	—	—
Нет симптомов ПМС	—	—	14	24,1 ± 5,6 **	25	43,1 ± 6,5 **	33	56,9 ± 6,5 **
Ср. балл:								
Легкая ст. тяжести	17,2 ± 1,7		12,9 ± 1,9		7,6 ± 1,0 **		5,8 ± 3,2 **	
Средняя ст. тяжести	33,9 ± 2,5		24,2 ± 2,7 **		0 ± 0 **		—	
3-я группа — «30 мкг ЭЭ и 3000 мкг дроспиренона/сут» (n = 31)								
Легкая ст. тяжести	23	74,2 ± 7,9	27	87,1 ± 6,0	21	67,7 ± 8,4	13	41,9 ± 8,9 **
Средняя ст. тяжести	8	25,8 ± 7,9	1	2,2 ± 2,7 **	—	—	—	—
Нет симптомов ПМС	—	—	3	9,7 ± 5,3	10	32,4 ± 8,4 **	18	58,1 ± 8,9 **
Ср. балл:								
Легкая ст. тяжести	11,1 ± 3,4		7,7 ± 3,3		5,9 ± 3,8		4,4 ± 4,3	
Средняя ст. тяжести	32,0 ± 9,7		29		0 ± 0 **		—	

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (относительно исходных показателей)

Таблица 2

Динамика частоты встречаемости симптомов предменструального синдрома в процессе использования контрацептивного влагалищного кольца (n = 72)

Симптомы ПМС	Исходные, M ± m, % (n)	Через 3 месяца, M ± m, % (n)	Через 6 месяцев, M ± m, % (n)	Через 12 месяцев, M ± m, % (n)
Раздражительность	90,3 ± 3,5 (65)	87,5 ± 3,9 (63)	87,5 ± 3,9 (63)	86,1 ± 4,1 (62)
Слабость	20,8 ± 4,8 (15)	20,8 ± 4,8 (15)	20,8 ± 4,8 (15)	18,1 ± 4,5 (13)
Депрессия	48,6 ± 5,9 (35)	37,5 ± 5,7 (27)	37,5 ± 5,7 (27)	37,5 ± 5,7 (27)
Агрессивность	40,3 ± 5,8 (29)	25,0 ± 5,1 * (18)	23,6 ± 5,0 * (17)	20,8 ± 4,8 ** (15)
Плаксивость	65,3 ± 5,6 (47)	45,8 ± 5,9 * (33)	41,7 ± 5,8 ** (30)	38,9 ± 5,8 ** (28)
Головная боль	45,8 ± 5,9 (33)	27,8 ± 5,3 * (20)	9,7 ± 3,5 ** (7)	8,3 ± 3,3 ** (6)
Головокружение	63,9 ± 5,7 (46)	34,7 ± 5,6 ** (25)	26,4 ± 5,2 ** (19)	20,8 ± 4,8 ** (15)
Тахикардия	11,1 ± 3,7 (8)	9,72 ± 3,49 (7)	0 ± 0 **	—
Кардиалгия	4,2 ± 2,4 (3)	0 ± 0	—	—
Тошнота	18,1 ± 4,5 (13)	13,9 ± 4,1 (10)	0 ± 0 **	—
Потливость	9,72 ± 3,5 (7)	8,3 ± 3,3 (6)	0 ± 0 **	—
Прибавка массы тела	62,5 ± 5,7 (45)	36,1 ± 5,7 ** (26)	25 ± 5,1 ** (18)	13,9 ± 4,1 ** (10)
Нагрубание молочных желез	83,3 ± 4,4 (60)	43,1 ± 5,8 ** (31)	2,8 ± 1,9 ** (2)	0 ± 0 **
Отеки	88,9 ± 3,7 (64)	44,4 ± 5,9 ** (32)	1,4 ± 1,38 ** (1)	0 ± 0 **
Приливы	4,2 ± 2,4 (3)	0 ± 0	—	—
Полиурия	52,8 ± 5,9 (38)	15,3 ± 4,2 ** (11)	11,1 ± 3,7 ** (8)	4,2 ± 2,4 ** (3)
Метеоризм	12,5 ± 3,9 (9)	0 ± 0 **	—	—
Боли в животе	27,8 ± 5,3 (20)	12,5 ± 3,9 * (9)	1,4 ± 1,4 ** (1)	—
Акне	38,9 ± 5,8 (28)	19,4 ± 4,7 ** (14)	1,4 ± 1,4 ** (1)	0 ± 0 **
Боли в суставах	1,4 ± 1,4 (1)	1,4 ± 1,4 (1)	1,4 ± 1,4 (1)	1,4 ± 1,4 (1)
Изменение аппетита	9,7 ± 3,5 (7)	8,3 ± 3,3 (6)	4,2 ± 2,4 (3)	1,4 ± 1,4 * (1)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (относительно исходных показателей)

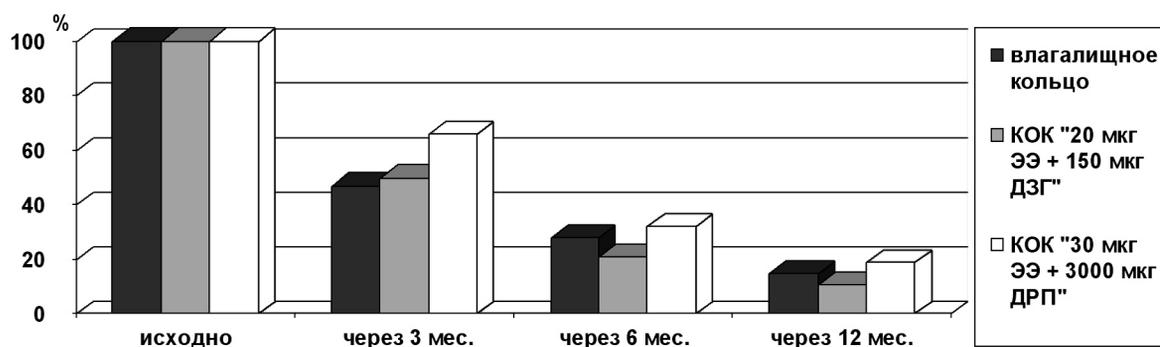


Рис. 1. Динамика обменно-эндокринных симптомов ПМС при использовании монофазных комбинированных контрацептивов (исходное n — 100 %)

Через 3 месяца лечения количество женщин с ПМС средней степени тяжести достоверно уменьшилось во всех группах ($p < 0,05$); через 6 месяцев — пациенток со средней степенью тяжести ПМС не осталось. Число женщин с легкой степенью тяжести предменструального синдрома через 12 месяцев наблюдения было достоверно меньше исходных показателей во всех группах ($p < 0,05$) (табл. 1).

Динамика симптомов ПМС в процессе лечения монофазными комбинированными контрацептивами в разных группах представлена в табл. 2–4.

Наибольший клинический эффект КК был отмечен в отношении обменно-эндокринных симптомов

ПМС во всех группах. Через 12 месяцев лечения относительное уменьшение обменно-эндокринных симптомов ПМС в целом по сравнению с начальными показателями было сходным в трех группах и составило 85, 89 и 81 % соответственно. В то же время ослабление обменно-эндокринных симптомов ПМС было несколько более медленным в 3-й группе пациенток по сравнению с 1-й и 2-й группами женщин. Относительная динамика обменно-эндокринных симптомов ПМС в целом по сравнению с исходными показателями в группах наблюдения соответственно составила: через 3 месяца — 53, 50 и 34 %; через 6 месяцев — 72, 79 и 68 % (рис. 1).

Таблица 3

Динамика симптомов предменструального синдрома в процессе использования КОК «20мкг ЭЭ + 150мкг ДЗГ» (n = 58)

Симптомы ПМС	Исходные M ± m, % (n)	Через 3 месяца M ± m, % (n)	Через 6 месяцев M ± m, % (n)	Через 12 месяцев M ± m, % (n)
Раздражительность	87,9 ± 4,3 (51)	86,2 ± 4,5 (50)	86,2 ± 4,5 (50)	81,0 ± 5,2 (47)
Слабость	13,8 ± 4,5 (8)	13,8 ± 4,5 (8)	10,3 ± 4,0 (6)	10,4 ± 4,0 (6)
Депрессия	48,3 ± 6,6 (28)	41,4 ± 6,5 (24)	39,7 ± 6,4 (23)	37,9 ± 6,4 (22)
Агрессивность	37,9 ± 6,4 (22)	25,9 ± 5,8 (15)	24,1 ± 5,6 (14)	24,1 ± 5,6 (14)
Плаксивость	69,0 ± 6,1 (40)	50,0 ± 6,6 * (29)	48,3 ± 6,6 * (28)	48,3 ± 6,6 * (28)
Головная боль	37,93 ± 6,40 (22)	19,0 ± 5,2 * (11)	17,2 ± 5,0 * (10)	13,8 ± 4,5 ** (8)
Парестезии	5,2 ± 2,9 (3)	1,7 ± 1,7 (1)	0 ± 0	—
Головокружение	58,6 ± 6,5 (34)	32,8 ± 6,2 ** (19)	31,0 ± 6,1 ** (18)	27,6 ± 5,9 (16)
Тахикардия	12,1 ± 4,3 (7)	8,6 ± 3,7 (5)	0 ± 0 **	—
Тошнота	19,0 ± 5,2 (11)	15,5 ± 4,8 (9)	3,5 ± 2,4 ** (2)	—
Потливость	8,6 ± 3,7 (5)	6,9 ± 3,3 (4)	6,9 ± 3,3 (4)	1,7 ± 1,7 (1)
Прибавка массы тела	67,2 ± 6,2 (39)	37,9 ± 6,4 ** (22)	34,5 ± 6,2 ** (20)	24,1 ± 5,6 ** (14)
Нагрубание молочных желез	82,8 ± 5,0 (48)	41,4 ± 6,5 ** (24)	6,9 ± 3,3 ** (4)	3,5 ± 2,4 ** (2)
Отеки	86,2 ± 4,5 (50)	48,3 ± 6,6 ** (28)	10,3 ± 4,0 ** (6)	6,9 ± 3,3 ** (4)
Приливы	6,9 ± 3,3 (4)	5,2 ± 2,9 (3)	1,7 ± 1,7 (1)	0 ± 0 *
Полиурия	51,7 ± 6,6 (30)	15,5 ± 4,8 ** (9)	12,1 ± 4,3 ** (7)	3,5 ± 2,4 ** (2)
Метеоризм	8,6 ± 3,7 % (5)	3,5 ± 2,4 (2)	1,7 ± 1,7 (1)	0 ± 0 *
Боли в животе	27,6 ± 5,9 (16)	8,6 ± 3,7 ** (5)	—	—
Акне	39,7 ± 6,4 (23)	20,7 ± 5,3 * (12)	3,5 ± 2,4 ** (2)	3,5 ± 2,4 ** (2)
Изменение аппетита	15,5 ± 4,8 (9)	12,1 ± 4,3 (7)	8,6 ± 3,7 (5)	3,5 ± 2,4 * (2)

* — p < 0,05; ** — p < 0,01 (относительно исходных показателей)

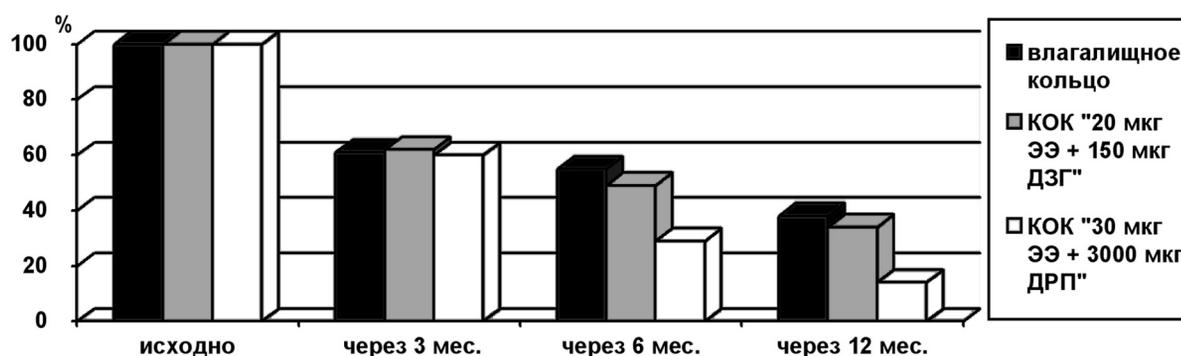


Рис. 2. Динамика вегетососудистых симптомов ПМС при использовании монофазных комбинированных контрацептивов (исходное n — 100 %)

Достоверное уменьшение частоты обменно-эндокринных симптомов ПМС в 1-й и 2-й группах женщин наблюдали к трем месяцам лечения (табл. 2, 3), в 3-й группе пациенток — через 6 месяцев применения КК (табл. 4).

В отношении таких симптомов ПМС, как приливы, метеоризм, максимально быстрый терапевтический эффект был у женщин, применявших влагалищный КК.

Ослабление вегетососудистых симптомов ПМС в целом было сравнимым в первые 3 ме-

сяца применения различных монофазных КК. При продолжении лечения более выраженный терапевтический эффект в отношении вегетососудистых проявлений ПМС был отмечен в 3-й группе пациенток. Относительная динамика вегетососудистых симптомов ПМС в целом по сравнению с исходными показателями в группах наблюдения соответственно составила: через 3 месяца — 39, 38 и 40 %; через 6 месяцев — 45, 51 и 71 %; через 12 месяцев — 62, 66 и 86 % (рис. 2).

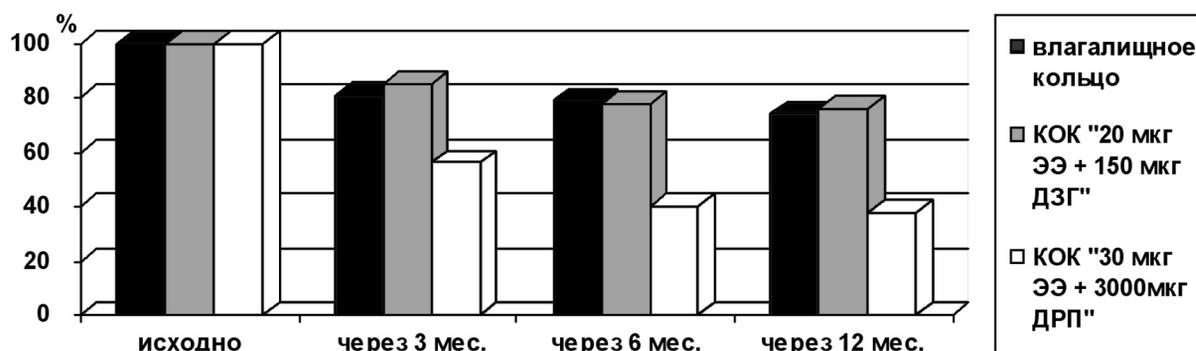


Рис. 3. Динамика нервно-психических симптомов ПМС при использовании монофазных комбинированных контрацептивов (исходное n — 100 %)

Клинический эффект монофазных КК в отношении нервно-психических симптомов ПМС был наименее выраженным у всех женщин. В 1-й и 2-й группах пациенток незначительное ослабление психоэмоциональных симптомов ПМС наблюдали в первые 3 месяца лечения, далее улучшение было минимальным. В 3-й группе женщин ослабление нервно-психических проявлений ПМС было существенным и наблюдалось в течение 6 месяцев применения КК без дальнейшей динамики. Относительное уменьшение нервно-психических симптомов ПМС в целом по сравнению с исходными показателями в каждой группе соответственно составило: через 3 месяца — 19, 15 и 44 %; через 6 месяцев — 21, 22 и 60 %; через 12 месяцев — 26, 24 и 62 % (рис. 3).

В 1-й («влагалищное кольцо») группе женщин наблюдали достоверное уменьшение частоты предменструальных агрессивности и плаксивости через 3 месяца лечения ($p < 0,05$). Уменьшение других нервно-психических симптомов ПМС не было достоверным (табл. 2). Во 2-й (КОК «20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ») группе пациенток отмечали только достоверное уменьшение частоты плаксивости в предменструальный период ($p < 0,05$) к трем месяцам лечения; уменьшение частоты других нервно-психических симптомов ПМС в этой группе было незначительным и не было достоверным (табл. 3). В 3-й (КОК «30 мкг ЭЭ + 3000 мкг ДРП») группе исследования к трем месяцам лечения по сравнению с исходными показателями достоверно уменьшилась частота предменструальной раздражительности, астении (слабости), нарушений сна ($p < 0,05$), агрессивности ($p < 0,01$); ослабление депрессии не было достоверным в течение всего времени наблюдения (табл. 4).

Во всех трех группах пациенток за 12 месяцев лечения ПМС монофазными комбинированными контрацептивами не выявили достоверных изменений индекса массы тела, биохимических показателей крови и липидного спектра крови [1, 2].

Все пациентки закончили участие в исследовании полностью. Не было нарушений использования КК, не наступило ни одной беременности.

Обсуждение результатов

В основе действия гормональных КК лежит подавление овуляции, что является одним из основных патогенетических подходов к лечению такого циклического патологического состояния, как ПМС.

Результаты исследования показывают, что монофазные КК клинически эффективны при предменструальном синдроме. Через 12 месяцев лечения (КК применяли в обычном контрацептивном режиме) симптомы ПМС прошли более чем у половины пациенток (у 95 (59 %) из 161 участницы исследования). Через 6 месяцев применения монофазных КК не осталось пациенток со средней степенью тяжести ПМС. Сохранившиеся некоторые симптомы ПМС были легкой степени выраженности.

Наибольший терапевтический эффект наблюдали в отношении обменно-эндокринных симптомов ПМС, и этот эффект в целом был сопоставим через 12 месяцев лечения различными монофазными КК (относительное уменьшение частоты обменно-эндокринных симптомов ПМС на 81–89 % по сравнению с исходными показателями). В то же время более быструю динамику уменьшения частоты обменно-эндокринных симптомов ПМС (уже в первые 3 месяца лечения) регистрировали при применении влагалищного кольца и орального микродозированного монофазного КК с дезогестрелом, чем в группе пациенток, применявших КОК с дроспиреноном.

Наибольшая динамика со стороны обменно-эндокринных симптомов ПМС связана, видимо, с тем, что эти проявления предменструального синдрома в большей степени, чем другие, зависят от колебаний половых стероидов во время естественного менструального цикла. Подавление

Таблица 4

Динамика частоты встречаемости симптомов ПМС в процессе использования КОК «30 мкг ЭЭ + 3000 мкг ДРП» (n = 31)

Симптомы ПМС	Исходные данные, M ± m, % (n)	Через 3 месяца, M ± m, % (n)	Через 6 месяцев, M ± m, % (n)	Через 12 месяцев, M ± m, % (n)
Раздражительность	77,4 ± 7,5 (24)	51,6 ± 9,0 * (16)	48,4 ± 9,0 * (15)	35,5 ± 8,6 *** (11)
Слабость	51,6 ± 9,0 (16)	25,8 ± 7,9* (8)	19,4 ± 7,1 ** (6)	12,9 ± 6,0 *** (4)
Депрессия	35,5 ± 8,5 (11)	29,0 ± 8,2 (9)	22,6 ± 7,5 (7)	19,4 ± 7,1 (6)
Агрессивность	54,8 ± 8,9 (17)	19,4 ± 7,1 ** (6)	22,6 ± 7,5 ** (7)	16,1 ± 6,6 ** (5)
Плаксивость	45,2 ± 8,9 (14)	38,7 ± 8,8 (12)	22,6 ± 7,5 (7)	16,1 ± 6,6 * (5)
Нарушение сна	35,5 ± 8,6 (11)	9,7 ± 5,3 * (3)	6,5 ± 4,4 ** (2)	0 ± 0 ***
Головная боль	19,4 ± 7,1 (6)	19,4 ± 7,1 (6)	9,7 ± 5,3 (3)	3,2 ± 3,2 * (1)
Парестезии	9,7 ± 5,3 (3)	3,2 ± 3,2 (1)	–	–
Головокружение	29,0 ± 8,2 (9)	9,7 ± 5,3 (3)	12,9 ± 6,0 (4)	3,2 ± 3,2 ** (1)
Повышение АД	6,5 ± 4,4 (2)	3,2 ± 3,2 (1)	–	–
Тахикардия	6,5 ± 4,4 (2)	–	–	–
Кардиалгия	6,5 ± 4,4 (2)	–	–	–
Тошнота	16,1 ± 6,6 (5)	12,9 ± 6,0 (4)	6,5 ± 4,4 (2)	0 ± 0 *
Потливость	35,5 ± 8,6 (11)	22,6 ± 7,5 (7)	6,5 ± 4,4 ** (2)	0 ± 0 ***
Прибавка массы тела	58,1 ± 8,9 (18)	32,3 ± 8,4 * (10)	19,4 ± 7,1 ** (6)	16,1 ± 6,6 *** (5)
Нагрубание молочных желез	80,7 ± 7,1 (25)	61,3 ± 8,8 (19)	35,5 ± 8,6 *** (11)	16,1 ± 6,6 *** (5)
Отеки	16,1 ± 6,6 (5)	12,9 ± 6,0 (4)	3,2 ± 3,2 (1)	3,2 ± 3,2 (1)
Жажда	12,9 ± 6,0 (4)	9,7 ± 5,3 (3)	3,2 ± 3,2 (1)	0 ± 0 *
Приливы	12,9 ± 6,0 (4)	9,7 ± 5,3 (3)	0 ± 0 *	–
Полиурия	25,8 ± 7,9 (8)	19,4 ± 7,1 (6)	9,7 ± 5,3 (3)	0 ± 0 **
Метеоризм	61,3 ± 8,8 (19)	38,7 ± 8,8 (12)	19,4 ± 7,1 *** (6)	9,7 ± 5,3 *** (3)
Боли в животе	67,7 ± 8,4 (21)	32,3 ± 8,4 ** (10)	19,4 ± 7,1 *** (6)	6,5 ± 4,4 *** (2)
Диарея	25,8 ± 7,9 (8)	9,7 ± 5,3 (3)	3,2 ± 3,2 * (1)	3,2 ± 3,2 * (1)
Акне	67,7 ± 8,4 (21)	51,6 ± 9,0 (16)	35,5 ± 8,6 * (11)	9,7 ± 5,3 *** (3)
Боли в суставах	19,4 ± 7,1 (6)	3,2 ± 3,2 * (1)	3,2 ± 3,2 * (1)	3,2 ± 3,2 * (1)
Изменение аппетита	74,2 ± 7,9 (23)	41,9 ± 8,9 ** (13)	32,3 ± 8,4 *** (10)	25,8 ± 7,9 *** (8)
Повышенная чувствительность к запахам	25,8 ± 7,9 (8)	9,7 ± 5,3 (3)	12,9 ± 6,0 (4)	3,2 ± 3,2* (1)

* — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001 (относительно исходных показателей)

овуляции, циклических процессов в организме женщины в целом, создание «монотонного» по сравнению с физиологическим менструальным циклом эстроген-гестагенного влияния при низких дозах вводимых стероидных гормонов при применении монофазных КОК приводят к минимизации или исчезновению большинства проявлений ПМС из группы обменно-эндокринных симптомов.

Более выраженная скорость уменьшения частоты обменно-эндокринных симптомов ПМС у пациенток, применявших влагалищное кольцо («15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела») и КОК «20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ», вероятно, связана с наименьшей дозой этинилэстрадиола в составе данных КОК и с меньшей гормональной нагрузкой на организм в целом (особенно в случае ультрамикродозированного монофазного ком-

бинированного влагалищного контрацептива). В случае применения влагалищного кольца имеет дополнительное положительное значение наличие постоянных минимальных концентраций этинилэстрадиола в плазме крови, наименьшей средней концентрации в течение 21-дневного применения, наибольшей стабильности концентрации ЭЭ [24].

Терапия вегетососудистых симптомов предменструального синдрома является несколько более сложной задачей. Вегетососудистые проявления ПМС зависят и от изменений содержания половых стероидов во время естественного менструального цикла, и от функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). С одной стороны, отсутствие физиологических циклических изменений концентрации эстрадиола в крови вследствие подавления циклических

процессов при использовании КК снижает участие РААС в генезе вегетососудистых проявлений и приводит к уменьшению данной составляющей полисимптомного ПМС. С другой стороны, возможное активирующее влияние этинилэстрадиола, поступающего извне в составе КК, на синтез ангиотензиногена в печени и секрецию альдостерона надпочечниками (данные эффекты являются дозозависимыми) может быть препятствием к существенному уменьшению вегетососудистой симптоматики ПМС.

В нашем исследовании отмечали уменьшение частоты вегетососудистых проявлений ПМС во всех группах наблюдения. Нивелирование одной из составляющих патогенеза вегетососудистых симптомов предменструальном синдроме привело к улучшению со стороны этой группы симптомов по сравнению с исходными показателями.

Уменьшение вегетососудистых симптомов ПМС в целом было сравнимым в группах в первые 3 месяца лечения (в относительном выражении на 38–40 %) за счет сходного контрацептивного механизма действия КК. В дальнейшем эффективность КОК с дроспиреном была более выраженной, чем у других КК: относительное уменьшение вегетососудистой симптоматики ПМС в 3-й группе на 86 % через 12 месяцев лечения превышало аналогичный лечебный эффект при применении других монофазных КК в 1-й и 2-й группах (соответственно на 62 и 66 %). Более выраженный терапевтический эффект в отношении вегетососудистых проявлений ПМС у пациенток 3-й группы связан с наличием в составе КОК «30 мкг ЭЭ + 3000 мкг ДПР» прогестагена дроспиренона, конкурентно взаимодействующего с рецепторами альдостерона в почках, что нивелирует с течением времени возможные проявления стимулирующего воздействия 30 мкг ЭЭ в составе данного контрацептива на РААС и существенно улучшает терапевтический эффект в отношении вегетососудистых симптомов.

Терапия психоэмоциональных симптомов предменструального синдрома — наиболее трудная задача, особенно в практике акушера-гинеколога [4]. Решение этой проблемы нередко требует участия смежных специалистов.

Существенная эффективность КОК «30 мкг ЭЭ + 3000 мкг ДПР» в отношении аффективной симптоматики ПМС является отличительной особенностью данного контрацептива. В нашем исследовании мы наблюдали улучшение со стороны психоэмоциональной симптоматики ПМС в течение первых 6 месяцев использования этого КОК. Относительное уменьшение частоты психоэмоциональных жалоб по сравнению с исходными показателями составило примерно 60 % к полугодово-

му контролю (и далее прогресса не наблюдалось), что существенно больше, чем при использовании влагалищного кольца и КОК «20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ» (относительное уменьшение частоты нервно-психических симптомов ПМС по сравнению с исходными данными на 15–20 % в первые 3 месяца лечения без дальнейшего прогресса). Менее других поддавался терапии депрессивный компонент психоэмоциональных расстройств.

Существенный терапевтический эффект в отношении психоэмоциональных симптомов ПМС при применении КОК «30 мкг ЭЭ + 3000 мкг ДПР» наиболее труднообъясним. Мы разделяем мнение наших коллег в других публикациях [4], что, вероятно, дроспиренон способен взаимодействовать с рецепторами метаболитов прогестерона, снижение уровня которых создает в центральной нервной системе характерный «предменструальный срыв» [17, 23]. Антиандрогенная активность дроспиренона (конкурентное взаимодействие с ферментом 5 α -редуктазой и уменьшение превращения тестостерона в самый сильный периферический андроген дигидротестостерон) также может вносить свой вклад в уменьшение аффективной симптоматики ПМС, в частности таких симптомов как агрессивность и раздражительность [27]. В некоторых исследованиях выявлено увеличение концентрации серотонина в крови при применении КОК с дроспиреном [13, 14].

Выводы

1. Комбинированные монофазные контрацептивы клинически эффективны при предменструальном синдроме средней и легкой степени тяжести.
2. Наибольшая лечебная терапевтическая эффективность комбинированных монофазных контрацептивов, независимо от дозы этинилэстрадиола, типа прогестагена и пути попадания стероидных гормонов в организм, наблюдается через 12 месяцев лечения в отношении обменно-эндокринных симптомов ПМС.
3. При обменно-эндокринной клинической форме ПМС легкой и средней степени тяжести предпочтение следует отдавать комбинированному ультрамикродозированному монофазному влагалищному контрацептиву и комбинированным микродозированным оральным контрацептивам с прогестагенами третьего поколения (в нашем исследовании КОК «20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ») ввиду более быстрой динамики наступления терапевтического эффекта и минимизации гормонального влияния на организм женщины.
4. При вегетососудистой клинической форме ПМС легкой степени тяжести предпочтение следует

отдавать комбинированному ультрамикродозированному монофазному влагалитическому контрацептиву и комбинированным микродозированным оральным контрацептивам с прогестгенами третьего поколения (в нашем исследовании КОК «20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ») ввиду равнозначной терапевтической эффективности и минимизации гормонального влияния на организм женщины; при вегетососудистой клинической форме ПМС средней степени тяжести препаратом выбора является комбинированный низкодозированный монофазный контрацептив с дроспиреноном в связи с выраженной терапевтической эффективностью.

5. При нервно-психической клинической форме ПМС легкой и средней степени тяжести препаратом выбора является комбинированный низкодозированный монофазный контрацептив с дроспиреноном.
6. Длительность лечения ПМС комбинированными монофазными контрацептивами должна быть не менее 6 месяцев; в отношении ряда симптомов максимальный терапевтический эффект наступает через 12 месяцев лечения.

Литература

1. Аганезова Н. В. Влагалитическая гормональная контрацепция: лечебные эффекты при предменструальном синдроме, безопасность и приемлемость / Аганезова Н. В., Сливанкова Е. В., Линде В. А. // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 32–41.
2. Аганезова Н. В. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения / Аганезова Н. В., Линде В. А. // Проблемы репродукции. — 2008. — № 1. — С. 66–72.
3. Королева Г. П. Рефлексотерапия женщин с раздраженной толстой кишкой на фоне предменструального синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 1989. — 23 с.
4. Кузнецова И. В. Контрацептивная и лечебная эффективность «Ярины» у женщин с предменструальным синдромом / Кузнецова И. В., Сумятина Л. В. // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 310–312.
5. Кузнецова М. Н. Предменструальный синдром / Кузнецова М. Н. // Гинекологическая эндокринология. — М.: Медицина, 1980. — С. 368–396.
6. Линде В. А. Предменструальный синдром / Линде В. А., Татарова Н. А. — СПб.: Гиппократ, 2005. — 216 с.
7. Марторано Дж. Предменструальный синдром: пер. с англ. / Марторано Дж., Морган М., Фрайер У. — СПб.: ИК «Комплект», 1998. — 218 с.
8. Межевитинова Е. А. Опыт лечения предменструального синдрома комбинированным гормональным контрацептивом 3-го поколения «Марвелон» / Межевитинова Е. А. // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 158–161.
9. Межевитинова Е. А. Предменструальный синдром и комбинированные гормональные контрацептивы / Межевитинова Е. А. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 250–253.
10. Новотны П. П. Предменструальный синдром: пер. с англ. / Новотны П. П. — М.: КРОН-ПРЕСС, 1995. — 128 с.
11. Прилепская В. Н. Предменструальный синдром / Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А. // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 210–214.
12. Тарасова М. А. Гормональные методы терапии предменструального синдрома / Тарасова М. А., Лекарева Т. М. // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 214–219.
13. Тарасова М. А. Предменструальный синдром: методическое пособие / Тарасова М. А., Лекарева Т. М., Потин В. В., Петрова Н. Н. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 48 с.
14. Тарасова М. А. Применение оральные контрацептивов с дроспиреноном в лечении предменструального синдрома / Тарасова М. А., Лекарева Т. М. // Гинекология. — 2006. — экстр.-вып. — С. 7–10.
15. Татарчук Т. Ф. Предменструальный синдром / Татарчук Т. Ф., Венцовская И. Б., Шевчук Т. В. // Эндокринная гинекология. — Киев: Заповит, 2003. — С. 111–146.
16. Abraham S. Oral contraception and cyclic changes in premenstrual and menstrual experiences / Abraham S., Luscombe G., Soo I. // J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. — 2003. — Vol. 24, N 3. — P. 185–189.
17. Adrenalin response to adrenalcorticotrophic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome / Lombardi I., Luisi S., Quirici B. [et al.] // Cynecol Endocrinol. — 2004. — Vol. 22. — P. 516–520.
18. Borenstein J. Effect of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life / Borenstein J., Yu H. T., Wade S. // J. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 48, N 2. — P. 79–85.
19. Brown C. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms / Brown C., Ling F., Wan J. // J. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 47, N 1. — P. 14–22.
20. Campagne D. M. The premenstrual syndrome revisited / Campagne D. M., Campagne G. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 4–17.
21. Coffee A. L. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen / Coffee A. L., Kuehl T. J., Willis S., Sulak P. J. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 195, N 5. — P. 1311–1319.
22. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30mcg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone / Milsom I., Lete I., Bjertnaes A. [et al.] // Human Reproduction. — 2006. — Vol. 21, N 9. — P. 2304–2311.
23. Freeman E. W. Premenstrual Dysphoric Disorder: Recognition and Treatment / Freeman E. W., Sondheimer S. J. // Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry. — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 30–39.

24. *Heuvel M. Van den* Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulation: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive / Van den Heuvel M., van Bragt A., Alnabawy A., Kaptein M. // *Contraception*. — 2005. — Vol. 72. — P. 168–174.
25. *Lete Lasa I.* Improvement of dysmenorrhea and premenstrual syndrome in NuvaRing users — a clinical experience program in Spain / Lete Lasa I. // *Europ. J. Contraception Reprod. Health Care*. — 2006. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 56.
26. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: A randomized comparison of triphasic and monophasic preparations / Backstrom T., Hanason-Malmstrom Y., Lindhe B. A. [et al.] // *Contraception*. — 1992. — Vol. 46. — P. 253–268.
27. Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls / Bloch M., Schmidt P. J., Su T. P. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 43. — P. 897–903.
28. *Sulak P. J.* Ovulation suppression of premenstrual symptoms using oral contraceptives / Sulak P. J. // *Am. J. Manag. Care*. — 2005. — Vol. 11, Suppl. 16. — P. 492–497.
29. *Taneepanichskul S.* Efficacy of Yasmin in premenstrual symptoms / Taneepanichskul S., Jaisamrarn U., Phupong V. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2007. — Vol. 275, N 6. — P. 433–438.
30. *Wiegatz I.* Long-cycle treatment with oral contraceptives / Wiegatz I., Kuhl H. // *Drugs*. — 2004. — Vol. 64, N 21. — P. 2447–2462.

Статья представлена М. А. Тарасовой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

Aganezova N. V., Linde V. A.

■ **Summary:** Monophasic low dose combined contraceptives are an effective method of the treatment of premenstrual syndrome (PMS). The choice of monophasic combined contraceptive is depend on the clinical symptoms and the degree of expression of PMS, the composition of combined contraceptive, oral or alternative way of use of contraceptive.

■ **Key words:** premenstrual syndrome (PMS); monophasic combined contraceptives; NuvaRing; Mersilon; Yasmin