

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ:

современные аспекты классификации, диагностики и лечения.

Авторы:

Унанян Ара Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: 9603526@mail.ru тел. +7(495) 960-35-26

Unanyan Ara Leonidovich - Doctor of Medicine, professor of obstetrics and gynecology №1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 119991, Moscow, str. Trubetskaya 8/2

E-mail: 9603526@mail.ru tel. +7 (495) 960-35-26

Аракелов Сергей Эрнестович – к.м.н., главный врач ГКБ №53 г. Москвы, доцент кафедры акушерства и гинекологии РУДН

115432, Москва, ул. Трофимова, д. 26 E-mail: 53mosgkb@gmail.com

тел. +7(495) 958-95-55

Arakelov Sergey Ernestovich - MD, Chief Physician Hospital №53 Moscow, assistant professor of obstetrics and gynecology PFUR

Address: 115432, Moscow, str. Trofimov 26 E-mail: 53mosgkb@gmail.com

tel. +7(495) 958-95-55

Полонская Лусине Суменовна – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением ГКБ № 53 г. Москвы

115432, Москва, ул. Трофимова, д. 26 E-mail: ml.7951447@gmail.com

тел. +7(495) 958-95-55

Polonskaya Lusine Surenovna - MD, head of gynecology department Physician Hospital №53 Moscow

Address:115432, Moscow, str. Trofimov 26 E-mail: ml.7951447@gmail.com

tel. +7(495) 958-95-55

Гуриев Таймураз Дудаевич - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: 9603526@mail.ru тел. +7(495) 960-35-26

Guriyev Taymuraz Dudaevich - Doctor of Medicine, professor of obstetrics and gynecology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 119991, Moscow, str. Trubetskaya 8/2

E-mail: 9603526@mail.ru tel. +7 (495) 960-35-26

Морозова Вера Дмитриевна – к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: 9603526@mail.ru тел. +7(495) 960-35-26

Morozova Vera Dmitriyevna - MD, Associate Professor of Psychiatry and Addiction I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 119991, Moscow, str. Trubetskaya 8/2

E-mail: 9603526@mail.ru tel. +7 (495) 960-35-26

Ключевые слова: предменструальный синдром, ПМС, оральные контрацептивы, дроспиренон, димиа, мидиана

Резюме

Многообразие симптомов предменструальных расстройств обусловлено различными причинами, однако пусковой механизм одинаков - это овуляция. Наиболее эффективным подходом к подавлению овуляции при предменструальном синдроме является применение оральных контрацептивов, содержащих в качестве гестагенного компонента дроспиренон.

Согласно общепризнанному определению, предменструальный синдром (ПМС) – это комплекс нервно-психических, обменно-эндокринных и вегето-сосудистых нарушений, проявляющихся во второй фазе менструального цикла и исчезающих во время или сразу после менструации [1,2,3,4, 5,6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

ПМС характеризуется высокой частотой встречаемости в структуре гинекологической заболеваемости (20-85%), значительным снижением

качества жизни и существенным влиянием на повседневную деятельность, причиняя страдания многим миллионам женщин во всем мире [15, 16,17,18,19, 20,20,21, 23, 24, 25, 26].

Ни одна из существующих теорий происхождения ПМС не объясняет всего многообразия симптомов, которые могут встречаться. Наиболее распространенной теорией развития ПМС является концепция, характеризующая ПМС как результат неадекватной реакция ЦНС и, прежде всего, гипоталамуса на нормальные колебания уровня половых стероидных гормонов в течение менструального цикла [3,11].

Впервые о проблеме ПМС заявил Robert Frank в 1931 году на заседании Нью-Йоркской академии медицины, представив статью «Гормональные причины предменструальной напряженности», хотя об отдельных проявлениях ПМС было известно еще с давних времен [7].

В Международной Классификации Болезней 10 пересмотра (ICD-10) ПМС является самостоятельной нозологической единицей (код N 94.3) «Синдром предменструального напряжения».

Около 75% женщин страдают легкими формами ПМС, примерно 25% испытывают умеренные или тяжелые симптомы. У 3-8% женщин имеет место чрезвычайно тяжелая форма ПМС, называемая предменструальными дисфорическими расстройствами (ПМДР) [8].

Существуют ряд классификаций ПМС, отличающихся различным подходом к систематизации многообразия вариантов и проявлений заболевания.

В соответствии с ICD-10 для постановки диагноза ПМС требуется наличие одного симптома значительной тяжести, без четкого уточнения степени тяжести симптомов [23].

В настоящее время дискусируется вопрос о принадлежности ПМС к физическим/медицинским или психологическим/психическим расстройствам. Следует отметить, что Robert Frank, впервые заявивший о ПМС, был психиатром.

Американская психиатрическая ассоциация (АРА - American Psychiatric Association) предложила определение и классификацию предменструальных расстройств с позиций психиатрических нарушений. В октябре 1998 г. в IV издании руководства по диагностике и статистическому учёту психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ПМДР было признано отдельной нозологической единицей (приложение В). В отличие от более распространенного ПМС, предменструальное дисфорическое расстройство является тяжелым и инвалидизирующим состоянием [8].

В мае 2013 года была опубликована последняя, пятая версия DSM, согласно которой, ПМДР была перенесена из приложения В DSM-IV в основную часть DSM-V, что более упрочило позиции ПМДР как объекта особого интереса не только гинекологов, но и психиатров. Диагностические критерии ПМДР согласно DSM V насчитывают 11 симптомов, при этом 10 из 11 относятся к психоэмоциональным и поведенческим нарушениям. Оговаривается, что симптомы вызывают значительные нарушения, необходимо наличие, по крайней мере, не меньше пяти симптомов.

Следует отметить, что согласно ICD-10, диагнозом ПМС страдает слишком много женщин, в то время как классификация DSM-V является ограничительной, что может приводить к недостаточной диагностике [3,23].

В сентябре 2008 г. в Монреале состоялась встреча международной междисциплинарной группы экспертов, которые создали Международное общество по предменструальным расстройствам (ISPMD). Экспертами ISPMD были рассмотрены существующие критерии, изложенные в ICD-10, DSM-IV, в королевском колледже акушеров и гинекологов (RCOG), в американском колледже акушеров и гинекологов (ACOG) и после соответствующего анализа был создан унифицированный вариант классификации и диагностики предменструальных расстройств (ПМР) [13].

Согласно достигнутому ISPMD консенсусу ПМР делятся на две категории: основные и вариантные предменструальные расстройства.

Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием. В литературе сообщается о более 200 предменструальных симптомах [1,2,13].

Нередко женщины ставят собственный ретроспективный диагноз предменструального синдрома, который основан на симптомах предшествующих циклов, однако широкомасштабное комплексное исследование, сравнивающее ретроспективный диагноз с проспективной оценкой симптомов, показало, что ретроспективный диагноз является недостоверным [16].

В настоящее время наиболее надежным и эффективным методом диагностики и количественной оценки ПМС является проспективная ежедневная оценка симптомов пациентками в специальном дневнике или менструальном календаре симптомов. Заполнение менструальных календарей симптомов имеет большое значение для оценки эффективности проведенной терапии и осуществления лечебного мониторинга. В последнее время появились электронные, более эффективные, системы для оценки симптомов ПМС, учитывающие индивидуальные особенности пациенток (например - www.symptometrics.com). Необходимо и дальше развивать систему оценки клинических проявлений в виде онлайн регистрации симптомов с использованием многочисленных программных приложений для Windows, Android и iPhone OS, что, несомненно, будет намного удобнее и эффективнее как для пациентки, так и для врача.

Учитывая полиэтиологичность и многофакторность ПМС предлагаются разные методы терапии. Тактика терапии во многом зависит от преобладания тех или иных симптомов ПМС.

В ходе проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было доказано, что спиронолактон в дозе 100мг/день, принимаемый в лютеиновой фазе, ослабляет такие симптомы, как вздутие живота, отеки, дискомфорт молочных желез и перепады настроения [22].

При выраженных психических проявлениях, возникающих перед менструацией у психически здоровых женщин, необходима психотерапевтическая коррекция в сочетании с небольшими дозами психотропных препаратов, меньшими, чем рекомендуемые при лечении психических заболеваний [4,17,19].

Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований показал, что наиболее эффективны при колебаниях настроения селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС – флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин), а ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН – венлафаксин) при физических симптомах ПМС [4,17]. Следует отметить, что обратимые побочные эффекты СИОЗС оказываются менее распространенными при интермиттирующей терапии [19].

СИОЗС и оральные контрацептивы можно принимать одновременно без снижения эффективности какого-либо из класса препаратов [20]. В ходе проведения плацебо-контролируемых исследований было доказано, что некоторые транквилизаторы (алпразолам, тазепам, элениум, диазепам, буспирон) превосходят эффект плацебо [19], но оказываются менее эффективными, чем СИОЗС.

В мета-анализе 9 рандомизированных исследований ($n = 40$) было показано, что прием пиридоксина (50–600 мг/сут в течение 2–6 мес) приводил к значимому снижению симптоматики ПМС по сравнению с плацебо (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,95–2,54) при отсутствии побочных эффектов [26].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 170 женщин были изучены эффекты сочетанного приема органической формы магния с витамином В₆ в течение 2 менструальных циклов. Наибольшее снижение симптоматики ПМС достигалось при сочетании магния с витамином В₆ по сравнению с приемом только препарата магния и с группой плацебо [6].

Данные систематического обзора свидетельствуют, что применение прогестерона в лечении ПМС неэффективно и часто вызывает повторную стимуляцию симптомов [24].

Различные симптомы предменструальных расстройств могут быть обусловлены разными причинами, однако пусковой механизм одинаков - это овуляция, соответственно подавление овуляции является патогенетически обоснованным подходом к терапии ПМС.

Подавление овуляции успешно достигается путем применения оральных контрацептивов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, ингибитора гонадотропина даназола и др.

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований показали, что агонисты гонадотропин-рилизинг гормона эффективны при облегчении симптомов ПМС тяжелой формы [25]. Длительно действующий гонадотропин-рилизинг гормон подавляет выработку яичниками стероидов, что приводит к «лекарственной менопаузе», и, тем самым, облегчает предменструальный синдром. Однако, как известно, терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона не может продолжаться длительно вследствие выраженных нежелательных явлений и главное - снижении минеральной плотности костной ткани, что ограничивает возможности применения данного класса препаратов в лечении больных с ПМС.

При проведении рандомизированного плацебо–контролируемого перекрестного исследования было установлено преимущество даназола в сравнении с плацебо при лечении пациенток с тяжелой формой ПМС [9]. Однако, выраженные побочные эффекты на фоне приема даназола также ограничивают его широкое применение в лечении больных с ПМС.

Целый ряд рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о выраженном уменьшении частоты и степени тяжести симптомов ПМС на фоне терапии с использованием оральных контрацептивов [1,2,10,12,15,18,21].

Наиболее эффективным подходом к применению оральных контрацептивов при ПМС является использование препаратов, содержащих в качестве гестагенного компонента дроспиренон.

Дроспиренон подобен спиронолактону, однако превосходит последний по выраженности антиминералокортикоидного эффекта [14, 18]. Данный факт имеет особую значимость с учетом того, что большинство симптомов ПМС обусловлены заинтересованностью тканей в задержке жидкости. Например, головные боли могут быть инициированы задержкой жидкости в тканях головного мозга, масталгия и мастодиния – отеком ткани молочной железы, чувство дискомфорта внизу живота при ПМС - задержкой жидкости в стенке кишечника и т.д.

Дроспиренон характеризуется высокой биодоступностью и не накапливается в организме при длительном приеме [15], что обуславливает безопасный профиль его применения.

Отличительной особенностью оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, от большинства других комбинированных контрацептивов является положительное влияние на психоэмоциональную составляющую при ПМС [10]. Verma RK, Chellappan DK, Pandey AK. проанализировав результаты рандомизированных клинических исследований пришли к заключению о высокой эффективности применения оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, в комплексной терапии больных ПМС, отмечая при этом особое положительное влияние лечения на психоэмоциональную составляющую заболевания [21].

Различные аспекты применения оральных контрацептивов содержащих дроспиренон были тщательно проанализированы Lopez L.M, Kaptein A.A, Helmerhorst F.M. в базе данных Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, POPLINE; EMBASE, LILACS, PsycINFO, ClinicalTrials.gov и International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) of the World Health Organization. Авторы на основании анализа описанных клинических наблюдений у 1920 женщин утверждают, что после трех месяцев применения

орального контрацептива с дроспиреноном (3 мг) и этинилэстрадиолом (20 мкг) отмечались статистически значимые уменьшения степени выраженности ухудшения производительности труда, нарушения общественной деятельности и социальной дезадаптации у больных с ПМС [12].

В настоящее время наиболее широкое распространение среди оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, получили препараты Димиа и Мидиана (Гедеон Рихтер). Препараты отличаются между собой дозой этинилэстрадиола и режимом приема: Димиа (20 мкг этинилэстрадиол + 3 мг дроспиренон, режим 24+4), Мидиана (20 мкг этинилэстрадиол + 3 мг дроспиренон, режим 21+7). Прием Димиа особенно предпочтителен у молодых женщин (до 25 лет) вследствие минимальной гормональной нагрузки. С целью уменьшения степени выраженности гормональных флюктуаций и более выраженного лечебного эффекта приема оральных контрацептивов рядом исследователей рекомендуется пролонгированный прием указанных препаратов [2,5].

Таким образом, применение оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, в комплексной терапии ПМС патогенетически обосновано, что подтверждается статистически значимым уменьшением или исчезновением большинства симптомов ПМС, существенно улучшая качество жизни женщин и членов их семей.

В комплексном лечении больных с ПМС также довольно эффективна физиотерапия. При обращении во врачебно-физкультурный диспансер женщине может быть предложена специальная программа, по типу лечебной аэробики, в сочетании с гидротерапией – разнообразными приемами водолечения и массажа.

Огромное значение в достижении и сохранении эффективного лечения имеют различного рода физические упражнения. Умеренные физические нагрузки снижают стресс, вероятно, увеличивают выделение эндорфинов.

Ходьба, подъем по лестнице, велосипед, бег или плавание при ПМС дают прекрасный результат и положительные эмоции.

Список литературы

1. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и соав. //Лечебные возможности современной гормональной контрацепции. Акцент на дроспиренонсодержащее соединение с новым режимом дозирования // Гинекология, 2012.-N 1.-С.42-45 [Prilepskaya VN Mezhevitinova EA, Nazarov NM and Soave. / / Therapeutic possibilities of modern hormonal contraception. Emphasis on drospirenonsoederzhaschee connection with a new dosing schedule // Gynecology, 2012.-N 1.-P.42-45].
2. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома. Проблемы репродукции. 2008; 4: 28–31. [Kuznetsova, IV, V. Konovalov Prolonged combined oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of premenstrual syndrome. Problems of reproduction. 2008; 4: 28-31].
3. ACOG. No. 15 Premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 2000; 95:1–9
4. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD001396.
5. 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.
6. Fathizadeh N, Ebrahimi E, Valiani M, Tavakoli N, Yar MH. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6

- supplement on the severity of premenstrual syndrome. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2010 Dec;15(Suppl 1):401-5.).
7. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053–57
 8. Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;348:433–8
 9. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:193-209.
 10. Joffe H, Pettilo 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.
 11. Leminen H, Paavonen J. // PMS and PMDD. // *Duodecim.* 2013;129(17):1756-63.
 12. Lopez LM1, Kaptein AA, Helmerhorst FM. / Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
 13. O'Brien S PMS, Backstrom T, Brown C, 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;14:13–21
 14. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W. Effect of an oral contraceptives containing drospirenone on the rennin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2006; 14: 204–13.
 15. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 17 (1–2): 255–61.

16. Rapkin AJ, Chang LC, Reading AE. Comparison of retrospective and prospective assessment of premenstrual symptoms. *Psychol Rep* 1988;62:55-60.
17. Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1-17.
18. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61 (1-2): 151-57.
19. Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, Endicott J, Kornstein SG, Roberts C, et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and co morbidities: the role of SSRIs. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:57-69.
20. Tuccori M, Testi A, Antonioli L, Fornai M, Montagnani S, Ghisu N, et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants: a review. *Clin Ther* 2009;31:1426-53.
21. Verma RK, Chellappan DK, Pandey AK. // Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014 Mar 12.
22. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, Bäckström T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:803-8.
23. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases*. 10th edn. Geneva: WHO, 1996
24. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001;323:776.
25. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, O'Brien PMS. The effectiveness of GnRHa with and without "add-back" therapy in

treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:585-93.

26. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *BMJ* 1999;318:1375