



осторожно: высокое предменструальное напряжение!

Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном



Автор: Ирина Всеволодовна Кузнецова,
проф., докт. мед. наук, главный научный
сотрудник Отделения женского здоровья
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Копирайтинг: Ирина Курочкина

Колебания уровней половых гормонов в течение менструального цикла — явление физиологичное, однако насколько нормально ухудшение самочувствия перед менструацией и во время первых дней цикла? Безусловно, предменструальный синдром (ПМС) и его частный случай — предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — состояния, имеющие конкретные диагностические критерии. Но если мы говорим просто об ухудшении общего самочувствия, которое имеет явную связь с менструальным циклом (так называемый синдром предменструального напряжения), — как относиться к нему? Чего хотят сами женщины? Насколько вписываются в их стиль жизни ежемесячные и весьма неприятные изменения, пусть и не достигающие по своей интенсивности степени заболевания?

Сегодня врач в полной мере располагает эффективными инструментами, способными помочь тем пациенткам, чьё состояние не позволяет поставить полный диагноз по МКБ-10, но которые однозначно хотели бы улучшить своё самочувствие.

Женскому организму, в отличие от мужского, чрезвычайно свойственна цикличность. Вслед за колебаниями гормонального профиля в течение цикла эмоциональное и сома-

тическое состояние также подвержено изменениям: просто кто-то замечает это в большей, а кто-то — в меньшей степени. Один из частых вариантов — когда изменения лютеиновой фазы цикла дей-

ствительно влияют на привычный образ жизни, причём как раз в негативную сторону. И если распространённость ПМС в женской популяции составляет 13–26% (почти каждая четвёртая), ПМДР — 3–8%¹ (одна из 12–30), то некоторое ухудшение самочувствия перед менструацией **ухудшает качество жизни** больше чем половине представительниц женского пола возраста 14–44 лет — от 50 до 80%².

Частота ПМС не зависит от экономических, культурных и этнических различий, но повышается у менструирующих женщин с возрастом. Например, в возрастной период 19–29 лет ПМС наблюдают примерно у 20%, в 30–40 лет — у 47%, а в 40–47 лет распространённость достигает 55%, т.е. более чем у половины женской популяции^{3–5}.

Вероятно, подобную зависимость можно объяснить более частыми визитами к врачу женщин старшей возрастной группы, однако проблемы высочайшей распространённости ПМС это всё равно не снимает, не говоря уже о предменструальном напряжении.

Виновата овуляция!

В настоящее время очевидно, что пусковым механизмом всей цепи психоэндокринных событий при ПМС выступает овуляция. Ещё в 70-х годах XX века было доказано, что ПМС и ПМДР никогда не возникают при ановуляторных циклах⁶. Кроме того, ПМС не бывает до менархе, при аменорее, во время беременности и после менопаузы; он типичен только для ситуаций сохранного менструального цикла.

Как это ни парадоксально, но современные представления о патогенезе ПМС позволяют постулировать, что при явной гормональной вовлечённости обязательное условие для ПМС — **нормальная функция яичников**; гормональный дисбаланс обычно не имеет отношения к синдрому предменструального напряжения. В патогенетической связке на первый план выходят две составляющие: неадекватный ответ центральной нервной системы (ЦНС) и прежде всего гипоталамуса, на **физиологические колебания** уровня половых стероидов в течение менструального

цикла¹ и несбалансированная реакция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на тот же раздражающий стимул⁷.

Мозговая дисгармония

Появление психоневрологической симптоматики при ПМС объяснить достаточно просто, если рассматривать её с позиции влияния половых гормонов на **головной мозг**. Поскольку главным гормоном второй фазы менструального цикла (плацдарма ПМС) выступает прогестерон, основное внимание исследователей всегда было приковано именно к нему.

Первоначальные гипотезы, «поздзревающие» патогенетическую роль дефицита или чрезмерной выработки самого прогестерона, после долгих лет научного поиска были с большим сожалением отвергнуты⁸. Однако последнюю точку в этом вопросе пока ставить рано, поскольку ряд исследований позволил выдвинуть на роль триггера нейropsychической составляющей предменструального напряжения одно из производных прогестерона — **аллопрегнанолон**.

Этот метаболит «работает» как основной уравнивающий медиатор головного мозга: аллопрегнанолон стимулирует ГАМК-рецепторы под-

[Пусковым механизмом всей цепи психоэндокринных событий при ПМС выступает овуляция.]



© Eugene Zhukov / Shutterstock

типа А, а также повышает активность хлоридных ионных каналов мембран нейронов головного мозга. Упрощая, можно сказать, что именно он обеспечивает женщине оптимистичный взгляд на окружающий мир без негативных искажений восприятия действительности⁹. При нарушениях метаболизма прогестерона в ЦНС гормон преобразуется в прегнаноолон, который блокирует ГАМК-рецепторы подтипа А и В и нарушает психоэндокринные процессы. Исчезает седативный эффект, присущий обмену нейромедиаторов в норме, и у женщины возникает ряд симптомов. Тревога, беспокойство и раздражительность при этом выходят на первый план.

Ещё одна вероятная причина нарушений — изменение равновесия между прогестероном, его метаболитами и андрогенами*. Последние, как известно,

улучшают когнитивные функции, повышают общий тонус организма и моделируют поведенческие реакции. Повышенная агрессивность и тревожные состояния весьма характерны для избыточного содержания андрогенов, тогда как их недостаток обуславливает обратные проявления — депрессивные нарушения и апатию. Похоже, в рамках синдрома предменструального напряжения возможны оба варианта указанной разбалансировки.

Жидкости — всклянь

В большинстве случаев к психологическим симптомам присоединяются и соматические. Главный виновник — дисбаланс стероидных метаболитов, одновременно вовлекающий в процесс внушительный спектр неполных сте-

роидных гормонов, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Большинство клинических симптомов при синдроме предменструального напряжения связано с задержкой жидкости и нарушением водно-электролитного состояния.

Ключевое звено — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), активирующее влияние на которую оказывают эстрогены. Они стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, что, в свою очередь, через почку активирующих реакций увеличивает выработку минералокортикоидов и усиливает задержку жидкости¹⁰, что служит основой для отёков, нагрубания молочных желёз, головных болей из-за повышения внутричерепного давления и другой симптоматики.

* См. статью А.И. Фёдоровой «Цветок на ветру» на с. 38.

[Повышенная агрессивность и тревожные состояния весьма характерны для избыточного содержания андрогенов, тогда как их недостаток обуславливает обратные проявления — депрессивные нарушения и апатию.]



Ставим диагноз правильно

В настоящее время в литературе описано порядка 100–150 составляющих синдрома предменструальных расстройств. Некоторые симптомы наблюдают с наибольшим постоянством, и поэтому для удобства систематизации и оценки их разделили на несколько групп⁷.

- Нервно-психические — раздражительность, слабость, депрессия, агрессивность, плаксивость, нарушение сна.
- Вегето-сосудистые (кризово-цефалгические) — головная боль, головокружение, парестезии, повышение АД, увеличение ЧСС, кардиалгия, одышка, тошнота, рвота.
- Обменно-эндокринные — прибавка массы тела, акне, нагрубание молочных желёз, отёки, жажда, приливы, полиурия, метеоризм, боли в животе, диарея, запоры.
- Трофические — зуд, сыпь типа крапивницы, экзема, потливость, боли в суставах, изменение аппетита, повышенная чувствительность к запахам.

В клинических исследованиях используют различные шкалы, классификации и индексы, что позволяет уточнить диагноз и степень тяжести предменструального расстройства и помогает врачу назначить правильное лечение.

К примеру, лёгкое течение ПМС подразумевает появление 3–4 из вышеперечисленных симптомов за несколько дней до начала менструации, причём только один или два из них должны быть значительно выражены. При тяжёлом течении ПМС женщину на протяжении 2 нед до менструации начинают беспокоить одновременно 5–12 негативных проявлений с преобладанием двух и более признаков. Одновременно каждый признак оценивают по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от наличия и интенсивности. Подсчёт необходимо вести в течение «светлой» недели после менструации и в период наиболее выраженных жалоб. При сумме баллов от 4 до 21 следует говорить о лёгкой степени ПМС, при количестве 22–51 балл — о средней, а 52 балла и более свидетельствуют о тяжёлом течении.

В целом диагностика ПМС и ПМДР не требует применения лабораторно-инструментальных методов, за исключением тех случаев, когда циклическая болезнь появляется у женщины, перенёвшей гистерэктомию (тут необходимо и уточнение уровня прогестерона, и выполнение УЗИ органов малого таза).

До недавнего времени общепринятых правил диагностической верификации ПМС не было, поэтому любые расстройства перед менструацией автоматически расценивали в рамках этого синдрома, что, естественно, приводило к гипердиагностике. Для решения этой проблемы в 2007 году в Лондоне была собрана междисциплинарная международная группа экспертов¹⁰. Результатом её работы стало создание клинических рекомендаций для диагностики ПМС. С этого момента диагноз предменструального синдрома считают правомерным при наличии чётких критериев. Симптомы должны возникать не ранее чем за 2 нед до менструации и исчезать после месячных, отсутствуя большую часть фолликулярной фазы. Негативные проявления должны беспокоить женщину в большинстве её менструальных циклов.

В целом для подтверждения диагноза необходимо суммировать данные о настроении, соматических и психологических симптомах в течение как минимум двух последовательных менструальных периодов, подтверждая этим цикличность процесса. Чрезвычайно важно, чтобы выявленные симптомы не оказались предменструальным обострением другого умственного или физического хронического расстройства¹¹.

Что касается ПМДР, то это более выраженная клиническая форма. Можно отметить значительное сходство с депрессивными расстройствами, когда психические нарушения доминируют над соматическими проявлениями. Для диагностики ПМДР разработаны так называемые Монреальские критерии.

Монреальские критерии ПМДР по DSM-IV (Diagnostic and statistical manual)¹²

1. Характер симптоматики.

- Возникает всегда после овуляции, в последнюю неделю лютеиновой фазы цикла.
- Ослабевает в течение первых дней менструации.
- Отсутствует в течение первой недели после окончания менструального кровотечения.
- Сопровождает большинство (все) менструальные циклы.

2. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум пяти симптомов с обязательным присутствием хотя бы одного из первых четырёх.

- Подавленное настроение.
- Выраженное беспокойство.
- Значительная эмоциональная лабильность.
- Постоянное раздражение.
- Снижение интереса к повседневной деятельности.
- Апатия.
- Существенное изменение аппетита.
- Сонливость или бессонница.
- Подавленность и потеря контроля над происходящими событиями.
- Иные психические симптомы.

3. Повседневная активность в учебном заведении или на работе, социальная активность и взаимоотношения с окружающими людьми должны быть нарушены.

4. Необходимо исключить обострение других аффективных, панических или личностных расстройств, хотя ПМДР может накладываться на эти заболевания.

5. Пункты 1, 2, 3 и 4 следует подтвердить проспективными ежедневными оценками в течение не менее двух последовательных циклов, сопровождающихся симптомами (предварительный диагноз может быть поставлен до этого подтверждения).

Базис для лечебных воздействий

В целом при всей многофакторности и недоизученности патогенеза ПМС неоспоримы следующие факты.

- ПМС напрямую ассоциирован с колебаниями половых стероидов и их метаболитов.
- Симптоматика ПМС во многом обусловлена активацией РААС и избытком минералокортикоидных влияний.
- ПМС относят к стрессозависимым состояниям: его провоцируют срыв адаптационных механизмов на фоне растущих, преимущественно психологических, нагрузок у женщин умственного труда и эмоционально лабильных жительниц городов^{13–15}.

В целом лечение ПМС, как и любого другого заболевания, патогенетические аспекты которого ясны не до конца, представлено широким многообразием методов: от коррекции образа жизни и пищевого поведения до гистерэктомии. Многие из них, к счастью, ушли в прошлое, в том числе и гистерэктомия.

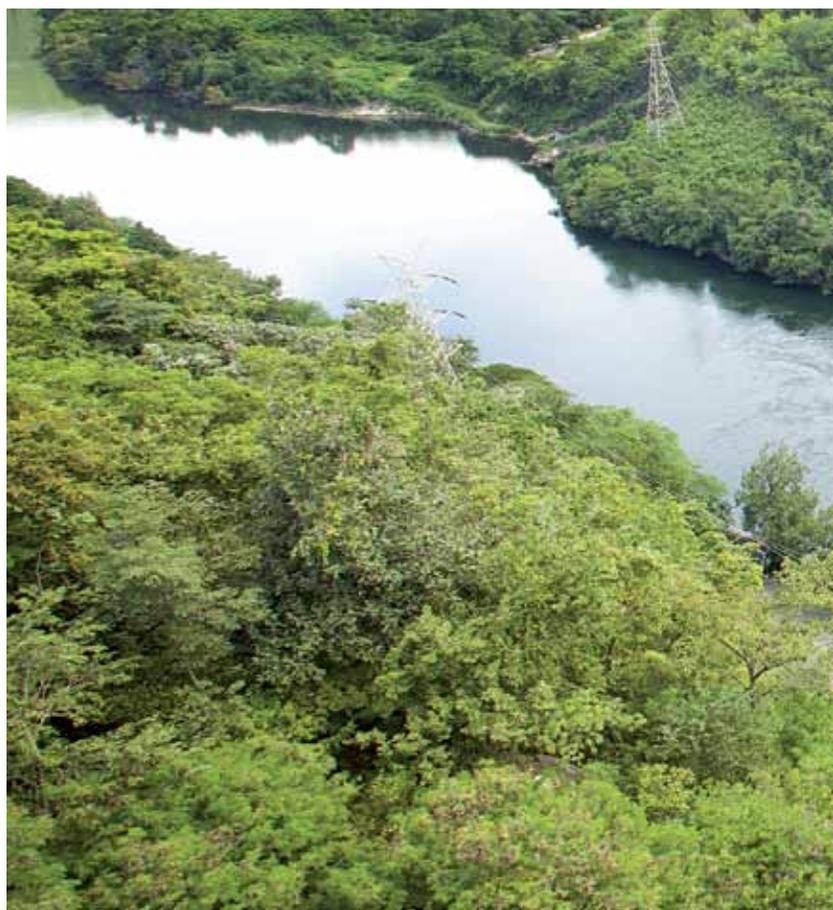
В настоящее время, если не принимать во внимание антидепрессанты при ПМДР, базис лечения ПМС составляют две возможности — подавление овуляции и устранение избыточных минералокортикоидных влияний.

Остановить овуляцию, и не только

Угнетение овуляции в качестве патогенетической терапии — обоснованный и крайне уместный способ «выравнивания» гормональных сбоев. Известно, что ПМС при подавлении овариального цикла исчезает: при аменорее после избыточных физических нагрузок или на фоне потери массы тела, после естественной или хирургической менопаузы и во время беременности¹⁶.

Для подавления овуляции логично использование трёх фармацевтических групп: даназола, агонистов гонадолиберина и комбинированных пероральных контрацептивов¹⁷. Однако последние, несмотря на точность патогенетического посыла, долгое время считали малопримлемыми в ситуации предменструального напряжения — этинилэстрадиол очень сильно сам по себе активирует РААС, а экзогенные гестагены не компенсировали этих влияний. В итоге побочные эффекты при назначении КОК порой оказывались даже тяжелее, нежели симптомы самого предменструального напряжения¹⁸. Ситуация резко изменилась в 2008 году, когда для клинического применения был разрешён гестаген IV поколения **дроспиренон**.

Этот гестаген — ближайший родственник спиронолактона (популярного калийсберегающего диуретика); он сразу зарекомендовал себя как эффективный компонент комбинированных эстроген-гестагенных средств. Дело в том, что при идеальном гестагенном профиле он начисто лишён остаточного андрогенного эффекта (чрезвычайно свойственного гестагенам предыдущих поколений — большая часть из них имеет андрогенное происхождение) и при этом успешен в **анти**андрогенных и антиминокортикоидных влияни-



ях¹⁹. Он в 8 раз активнее спиронолактона подавляет РААС (3 мг дроспиренона в составе комбинированного средства эквивалентны 25 мг спиронолактона), которая неизбежно активируется при поступлении экзогенного этинилэстрадиола.

Путём предотвращения активации минералокортикоидных рецепторов сочетание дроспиренона и этинилэстрадиола (например, в составе препарата «Мидиана») оказывает заметное противоотёчное действие и уменьшает массу тела, избавляя организм от избыточного количества воды и ионов натрия²⁰. Дроспиренон также проявляет антиандрогенную активность, достаточную, чтобы женщины с акне отметили снижение выраженности симптоматики²¹.

В крупном многоцентровом исследовании с участием 11 тыс. женщин, проведённом в 15 странах Европы, было выявлено положительное влияние дроспиренонсодержащего комбинированного перорального средства на общее самочувствие, настроение и состояние кожи пользовательниц. В результате 4-месячного курса терапии у 62% женщин сократилась выраженность таких симптомов, как снижение настроения, масталгия, раздражительность, вздутие живота, отёчность, проблемы с состоянием кожи и волос. Интересно отметить, что почти все пациентки были довольны результатом терапии, а 70% из тех, кто применяли до исследования другие пероральные контрацептивы, решили заменить их на дроспиренонсодержащие.



© Sukpaibonwatt / Shutterstock

Дроспиренон против ПМС

Хорошая переносимость и улучшение физического и психического состояния были показаны и во многих других исследованиях, что стало основой для активного изучения эффектов дроспиренонсодержащих комбинированных пероральных средств у женщин с предменструальными жалобами^{22,23}. Важно, что, в отличие от большинства других контрацептивных комбинаций, препарат положительно влияет на психоэмоциональные симптомы ПМС и ПМДР, в том числе на различные проявления депрессии^{24–28}.

На базе Национального медицинского университета Казахстана было

проведено клиническое испытание, включившее 120 женщин от 18 до 45 лет с ПМС. Все пациентки принимали препарат «Мидиана» (дроспиренон и этинилэстрадиол в режиме 21/7). В процессе исследования женщины заполняли специальный дневник-опросник «Календарь предменструального наблюдения» (COPE — the Calendar of Premenstrual Experiences), который позволяет мониторить 12 психоэмоциональных и 10 соматических симптомов предменструальных расстройств.

Заметное улучшение состояния пациенток отмечалось с шестого цикла приёма препарата, хотя положительная динамика симптомов была очевидна уже на 3-м месяце терапии. Статистически значимые изменения, связанные с повышением настроения, уменьшением

задержки жидкости и нормализацией аппетита, наступали к концу шестого цикла лечения, что и определило минимальную длительность курсовой терапии. Через 6 мес 15% женщин отметили почти полное устранение такого симптома, как вздутие живота, у 73% пациенток исчезли болезненность и нагрубание молочных желёз. За время применения половина пациенток избавилась от отёков. Кроме того, приём дроспиренонсодержащего комбинированного средства сопровождался ослаблением симптоматики ПМДР почти в 2 раза²⁹.

Оценка динамики предменструальных симптомов по опроснику Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) также выявила улучшение самочувствия женщин на фоне приёма дроспиренонсодержащего препарата к шестому циклу

[Известно, что ПМС исчезает при подавлении овариального цикла: при аменорее после избыточных физических нагрузок или на фоне потери массы тела, после естественной или хирургической менопаузы и во время беременности.]

лечения. Причём наиболее разительные перемены были заметны в графах «Задержка жидкости» и «Негативные аффективные симптомы». Особенно следует отметить улучшение по признаку «повышенный аппетит», что, по мнению авторитетных экспертов, заслуживает особого внимания, поскольку коррекция пищевого поведения при

Кстати, женщины, принимавшие плацебо, в интервале от третьего до шестого цикла «лечения» ПМС отмечали ухудшение самочувствия и возвращение симптомов ПМС к исходному уровню^{32,33}. Однако на протяжении 3 мес «лечения» плацебо женщины говорили об улучшении — такова сила психологического воздействия любой терапии.

[Назначая эстроген-гестагенные комбинированные средства с дроспиреноном, в беседе необходимо настраивать пациентку на идеальный результат — жизнь, свободную от предменструального дискомфорта.]

приёме КОК, в том числе у больных с булимией, в ряде случаев имеет принципиальное значение³⁰.

Обширная доказательная база дроспиренонсодержащих КОК в лечении предменструальной напряжённости нашла очевидное практическое отражение — в официальной инструкции к препаратам с включением этого гестагена впервые в истории гормональной контрацепции появилась запись «Показан для лечения предменструального синдрома».

Не менее важным свойством дроспиренонсодержащих комбинированных пероральных средств выступает стабильность АД. Любопытно, что подобный эффект актуален только для женщин, имеющих склонность к артериальной гипертензии, вплоть до симпатоадреналовых кризов. Хотя доза дроспиренона, введённая в контрацептив, явно недостаточна для лечения гипертонической болезни, она способствует предупреждению повышения АД, противодействуя отрицательному эффекту этинилэстрадиола на РААС. Для женщин с нормальными значениями кровяного давления изменение его уровня при приёме препарата нехарактерно³¹.

Все перечисленные аргументы свидетельствуют о пользе именно 6-месячного лечения. Тем не менее авторы исследований отмечают, что положительная динамика симптомов становится ощутимой уже на 3-м месяце применения, причём воздействие постепенно усиливается, как только исчезает первоначальный психологический эффект начатой терапии.

Вот почему крайне важно уделять должное внимание психологической коррекции. Самовнушение — процесс увлекательный и выдающий порой потрясающие результаты. Назначая эстроген-гестагенные комбинированные средства с дроспиреноном, в беседе необходимо настраивать пациентку на идеальный результат — жизнь, неотягощённую ПМС.

Свободные стратегии

Сегодня существуют три варианта лечения предменструальных расстройств с помощью дроспиренонсодержащего комбинированного средства. Первый вариант подразумевает приём таблеток в стандартном режиме применения оральных контрацептивов: 21 день — приём, 7 дней — перерыв (например, с помощью препарата «Мидиана»). Такой метод особенно актуален для женщин, имеющих сильную мотивацию на регулярные кровотечения отмены.

Второй способ оптимален для девушек до 24 лет: 24 активные таблетки + 4 вспомогательные «пустышки» (например, в составе КОК «Димиа»). Непрерывный режим дисциплинирует молодых пациенток, делая приём таблеток привычным и уменьшая риск пропуска по забывчивости. К тому же сокращённый безгормональный интервал ассоциирован с меньшей длительностью кровотечения³⁴.

В числе относительно новых стратегий — третий способ применения

дроспиреноновых КОК: **продолжительный режим**, при котором женщина принимает препарат без 7-дневного перерыва, начиная следующую упаковку контрацептива на следующий день после завершения предыдущей. Этот режим позволяет усилить лечебную эффективность низкодозированного дроспиренонсодержащего комбинированного средства для перорального применения, не дав симптомам ПМС возобновиться в «безгормональные» дни. Режим приёма препарата 63/7 обуславливает значительную редукцию нежелательных симптомов в более короткие сроки. «Мидиана» — один из тех КОК, использовать которые в продолжительном режиме действительно удобно.

Приверженность тому или иному способу применения комбинированного препарата врачу следует обсуждать с женщиной индивидуально. Свобода в принятии решения и активное участие в терапии значительно повысят комплаентность пациентки.



По данным литературы, восемь-десять из 10 менструирующих женщин предъявляют жалобы на те или иные проявления предменструальной напряжённости³⁻⁵: испытывают боль в молочных железах, отмечают отёчность, акне и запоры накануне менструации. При этом каждая третья самостоятельно принимает медикаменты для облегчения своего самочувствия или даже обращается за помощью к специалистам. А мы, в свою очередь, не видя чётких диагностических критериев ПМС, пишем в диагнозе — «Предменструальный дискомфорт».

Безусловно, согласно современным представлениям, это состояние не требует лечения, однако кое-что мы всё-таки можем сделать. Пациентка же будет воспринимать купирование этих неприятных проявлений с благодарностью и уважением к профессиональному подходу.

Это тоже важно в нашей работе — признание со стороны наших пациентов за то, что мы улучшили **качество их жизни**. 

Библиографию см. на с. 124–127.

Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mcg ethinylestradiol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром

*Планируй
непланированное*



Низкодозированный
комбинированный оральные
контрацептивы с дроспиреноном



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru