

Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии

А. Л. Унанян¹, С. Э. Аракелов^{2, 3}, Л. С. Полонская², Т. Д. Гуриев¹, Д. В. Бабури¹, Ю. М. Коссович¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

² Городская клиническая больница № 53 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва

Dysmenorrhea: Practical Issues of Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment

A. L. Unanyan¹, S. E. Arakelov^{2, 3}, L. S. Polonskaya², T. G. Guriev¹, D. V. Baburin¹, Yu. M. Kossovich¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² City Clinical Hospital No. 53, Moscow Department of Health Care

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Дисменорея — медико-социальная проблема, которая нередко приводит к нетрудоспособности женщин, обуславливая экономические потери, а у девочек и подростков является наиболее частой причиной неудовлетворительной посещаемости в учебных заведениях [1–3].

Дисменореей называют циклическую боль различной интенсивности, возникающую в дни (или за день до) менструации и сопровождающуюся комплексом вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств: тошнотой, рвотой, общей слабостью, головной болью, раздражительностью, головокружением, обморочным состоянием, отсутствием аппетита, дискомфортом и вздутием живота, диареей, гипертермией и др. [9, 11, 16].

Частота дисменореи по данным литературы варьируется от 10% до 80%, что обусловлено различным подходом к статистической регистрации ее случаев. Зачастую факт дисменореи регистрируют при констатации снижения трудоспособности и/или при необходимости проведения медикаментозной коррекции без учета легких форм заболевания [3].

Следует признать устаревшим ранее широко использовавшийся в отечественной литературе термин «альгоменорея», который подразумевает только болезненность менструации, не отражая, в отличие от термина «дисменорея», всего

комплекса вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств, присущих болезненной менструации.

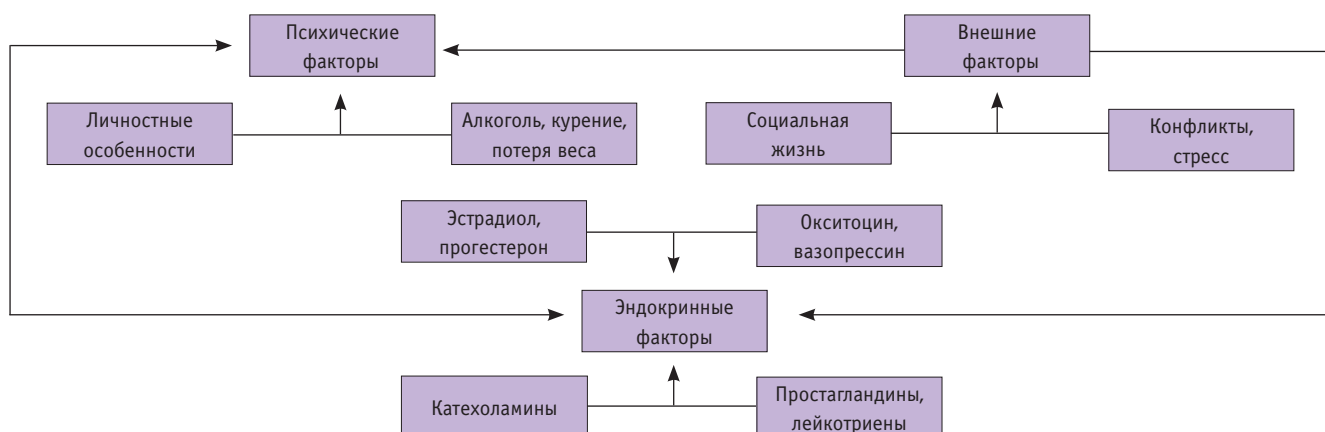
В настоящее время согласно МКБ-10 различают первичную (N94.4), вторичную (N94.5) и неуточненную (N94.6) дисменорею. Первичная (функциональная) дисменорея характеризуется отсутствием патологических структурных изменений половых органов, тогда как вторичная (органическая) обуславливается гинекологическими заболеваниями.

Дисменорея, как правило, является одним из первых проявлений нарушений в системе регуляции менструального цикла. Сопутствующая психоэмоциональная составляющая при дисменорее отражает нарушение его нейроэндокринной регуляции (рис.).

Первичная дисменорея — диагноз исключения. В первую очередь следует исключить наиболее распространенные гинекологические заболевания, которые могут приводить к развитию дисменореи: наружный эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания органов малого таза, миому матки, пороки развития половых органов, заболевания эндометрия и др.

Лечение женщин с вторичной дисменореей осуществляют в зависимости от основного заболевания, обуславливающего ее развитие.

Рис. Многофакторное происхождение дисменореи



Для первичной дисменореи характерно начало в подростковом возрасте, как правило, спустя 1–3 года после первой менструации — в период, когда происходит увеличение числа овуляторных циклов, что подтверждает значимую роль овуляции в генезе дисменореи.

Этиопатогенез первичной дисменореи окончательно не прояснен. Существует множество теорий происхождения этого заболевания, однако ни одна из них не способна полностью объяснить все многообразие его проявлений и особенностей [3, 9].

Около 45% пациенток имеют указания в анамнезе на дисменорею у родственниц.

Одной из наиболее популярных является *простагландинная теория* развития дисменореи, которая основана на патологическом накоплении в эндометрии накануне и во время менструаций продуктов деградации арахидоновой кислоты, в частности простагландинов F₂-α и E₂. Подтверждением этой теории служат данные о том, что у пациенток с дисменореей уровень простагландинов в эндометрии статистически значимо выше, чем у здоровых женщин [3].

Простагландины обладают широким спектром действия: влияют на сократительную способность гладкой мускулатуры, на просвет сосудов; участвуют в передаче импульсов в нейроэндокринной системе. Повышение уровня простагландинов обуславливает усиление сократительной способности матки, сужение просвета сосудов, что приводит к локальной ишемии миометрия и гипоксии клеток с последующим раздражением болевых рецепторов и возникновением болевого синдрома. С высоким уровнем простагландинов могут быть связаны головные боли, усиление моторики ЖКТ (в виде тошноты, рвоты, диареи), сонливость, гипертермия, акроцианоз и другие вегетативные реакции [3].

Безусловно, важное влияние на развитие дисменореи оказывает гормональный статус. Уровень сократительной способности матки также зависит от гормональных колебаний. Миометрий характеризуется различной электрической активностью и возможностью сокращения в соответствии с уровнями переменных гормональных влияний. Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты в простагландины контролируется в том числе половыми гормонами, в частности последовательным влиянием эстрогена в первой фазе менструального цикла и прогестерона — во второй. По мнению многих исследователей [13–15, 17], наличие овуляции является одним из главных факторов, инициирующих клинику дисменореи. В этом аспекте неслучайно, что при ановуляторных циклах женщины редко страдают дисменореей [11].

Существуют данные о стимулирующем влиянии на синтез простагландинов преимущественно эстрогенов и о важной роли повышения концентрации эстрогенов (или относительной эстрогении) на фоне снижения уровня прогестерона в развитии дисменореи. Эстрогены могут потенцировать сократительную деятельность гладкой мускулатуры, а прогестерон — тормозить. С другой стороны, следует отметить, что дисменорея также встречается при низком уровне эстрогенов и высоком — прогестерона; кроме того, дисменорея нередко имеет место при нормальных уровнях половых гормонов [16].

Патогенез дисменореи обуславливается дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также корко-

во-подкорковых взаимоотношений, которая приводит к нарушению баланса эстрогенов, прогестерона, простагландинов, нейротрансмиттеров. Поэтому одним из главных направлений **фармакотерапии** при дисменорее являются нормализация регуляции менструального цикла, нивелирование гормональных колебаний [2, 3].

В связи с вышеотмеченным препаратами выбора для комплексного лечения пациенток с дисменореей являются оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные средства (с учетом их антипростагландинового эффекта), которые могут применяться как в комбинации, так и в отдельности в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Использование оральных контрацептивов приводит к снижению порога возбудимости и сократительной активности миометрия, к подавлению овуляции и пролиферации эндометрия и, как следствие, к уменьшению объема менструального детрита. Ановуляция обеспечивает нивелирование гормональных колебаний и уменьшение интенсивности секреции простагландинов в эндометрии.

В настоящее время терапевтические свойства КОК в отношении дисменореи доказательно подтверждены (уровень доказательности — А). Среди прочих высокую эффективность демонстрирует КОК, в состав которого входят этинилэстрадиол 30 мкг, хлормадинона ацетат (ХМА) 2 мг (препарат Белара). По данным S. Anthuber и соавт., прием ХМА-содержащего КОК не только снижает уровень болевых ощущений во время менструации, о чем свидетельствует значительное уменьшение потребления анальгетических средств в этот период, но и способствует нивелированию таких ассоциированных с дисменореей симптомов, как боли в пояснице, головные боли, диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея) и эмоциональная лабильность [5].

В исследовании R. Sabatini и соавт. сравнивалась эффективность купирования симптомов дисменореи путем применения контрацептивов с ХМА и с дроспиреноном. Результаты продемонстрировали возрастающее и значительное снижение симптомов только в группе больных дисменореей, получавшей КОК с ХМА [13].

Примечательно, что прием препарата Белара не оказывает отрицательного воздействия на либидо [4].

Важно отметить и высокую эффективность КОК, содержащего ХМА, в лечении больных дисменореей, проявляющейся такими вазомоторными нарушениями, как повышенное потоотделение и/или бессонница, а также головными болями и/или мигренями [5, 6]. Наглядно продемонстрирован положительный психотропный эффект ХМА в составе контрацептивной терапии, заключающийся в снижении тревожности и нервозности, повышенной раздражительности и возбудимости, частоты перепадов настроения [10].

В ходе ряда исследований доказано, что в основе анксиолитического и седативного эффектов ХМА лежит его способность активировать А-рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (R-GABA-A) в центральной нервной системе, конкурентное связывание с которыми осуществляется благодаря структурному сходству ХМА с естественными метаболитами прогестерона — аллопрегнаноном (3α,5α-тетрагидропрогестероном) и эпипрегнаноном (3α,5β-тетрагидропрогестероном), связывающимися с R-GABA-A в обычных условиях [7, 10].

Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!

- красивая кожа,
хорошее настроение!

Фелара®

30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом —
производным прогестерона с антиандрогенной активностью



- Красивые кожа и волосы¹
- Отсутствие влияния на либидо²
- Безопасность длительного приема³

ПН 014429/01

Реклама


ГЕДЕОН РИХТЕР

1. H.P.Zahradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. // 2. G. Schramm, D. Steffens, A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312. // 3. G.Schramm, B.Heskes, Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007,76: 84-90

Ввиду отсутствия у ХМА минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности [6], его переносимость большинством женщин оценивается как «хорошая» и «очень хорошая» [5, 6]. При этом важно отметить не только низкую (в пределах 4–5%) частоту побочных явлений [14], но и отсутствие влияния на величину массы тела при двухлетнем приеме ХМА-содержащих КОК [6]. Стабильность веса обеспечивается благодаря их нейтральному воздействию на углеводный и липидный обмен, что подтверждено отсутствием изменений толерантности к глюкозе, уровня инсулинемии, периферической инсулинорезистентности и патологической дислипидемии у пациенток после года регулярного приема препаратов [17].

КОК, содержащие ХМА, обладают антиандрогенным эффектом, что позволяет считать их препаратами выбора у женщин с андрогензависимыми дерматопатиями, особенно часто встречающимися среди юных и молодых женщин: с гирсутизмом, себореей и угревой сыпью на лице, спине и в зоне декольте. Уже через полгода регулярного приема данных контрацептивов более чем у половины из них полностью восстанавливается состояние кожных покровов и уменьшается рост волос на открытых участках кожи, что способствует значительному повышению самооценки и качества жизни этих женщин [5, 6, 17]. Кроме того, по данным М. Gómez Vázquez и соавт., применение ХМА-содержащего КОК может быть полезным у женщин с идиопатическим гирсутизмом, не сопровождающимся гиперандрогенией, а также при наличии дерматопатии на фоне склерополикистозных яичников [8].

Важным моментом является отсутствие патологического влияния ХМА на состояние шейки матки, особенно у ВПЧ-инфицированных женщин, благодаря чему не происходит статистически значимое повышение риска развития рака шейки матки у женщин, длительное время принимающих ХМА-содержащие КОК [17].

Применение КОК с ХМА в качестве гестагенного компонента обеспечивает стабильный контроль над менструальным циклом, обуславливая его регулярность, практически полное отсутствие межменструальных кровянистых выделений

и прорывных маточных кровотечений, уменьшение объема и продолжительности менструального кровотечения, а также быстрое восстановление фертильности после отмены препарата [5, 17].

При регулярном приеме ХМА в сочетании с этинилэстрадиолом происходит подавление пролиферации эндометрия и его секреторной трансформации, что обусловлено быстрым достижением высокой (2000 пг/мл) концентрации ХМА в плазме крови и ее длительной стабильностью [15]. Так, по данным Т. Rabe и соавт., уже трехмесячный прием ХМА-содержащих КОК в стандартном режиме «21 + 7» вызывает обратимое уменьшение средней толщины эндометрия минимум на 50% без развития в нем патологических изменений [12].

Нейтралитет в отношении свертывающей системы крови является важным отличием ХМА от гестагенов II поколения, для которых характерно повышение тромбогенного потенциала крови за счет активации протеина С [15].

Все вышеперечисленное позволяет считать ХМА-содержащие КОК препаратами первой линии у пациенток с дисменореей. Они эффективно купируют симптомы дисменореи, подавляя активность ферментов воспаления и уменьшая синтез простагландинов, что доказано в ходе многочисленных исследований [5, 6, 13–15, 17].

В связи с наличием комплекса вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств у женщин с дисменореей необходимыми компонентами эффективной терапии и профилактики заболевания являются соблюдение режима труда и отдыха, сбалансированный пищевой рацион, занятия лечебно-оздоровительной гимнастикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение своевременной и патогенетически обоснованной терапии у больных дисменореей не только сохраняет качество жизни женщин и положительно сказывается на их психоэмоциональном состоянии, но и является залогом стабильного репродуктивного здоровья и женского здоровья в целом.

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: изложение современных знаний об этиопатогенезе дисменореи и подходов к ее терапии.

Основные положения. Дисменорея характеризуется высоким удельным весом в структуре гинекологической заболеваемости и существенным снижением качества жизни женщин, что делает ее острой медико-социальной проблемой. Дисменорея, как правило, является одним из первых проявлений нарушений в системе регуляции менструального цикла.

КОК, содержащие хлормадинона ацетат, — препараты первой линии у пациенток с дисменореей. Они эффективно купируют симптомы заболевания, подавляя активность ферментов воспаления и уменьшая синтез простагландинов, что доказано в ходе многочисленных исследований.

Заключение. Своевременная и патогенетически обоснованная терапия у больных дисменореей позволяет сохранить качество жизни этих пациенток, положительно сказывается на их психоэмоциональном состоянии и является залогом стабильного репродуктивного здоровья и женского здоровья в целом.

Ключевые слова: дисменорея, первичная дисменорея, оральные контрацептивы, Белара, хлормадинона ацетат (ХМА).

SUMMARY

Purpose of the Paper: To summarize modern knowledge about the etiopathogenesis of dysmenorrhea and to detail approaches to treating this condition.

Key Points: Dysmenorrhea is a highly prevalent gynecological disorder that considerably reduces a woman's quality of life. This makes dysmenorrhea an important medical and social issue. It is usually one of the earliest signs of defects in the regulation of the menstrual cycle. Combined oral contraceptives (COC) containing chlormadinone acetate are first-line medications for patients with dysmenorrhea. As shown in numerous studies, they effectively treat dysmenorrhea symptoms by inhibiting the inflammatory enzymes and reducing the synthesis of prostaglandins.

Conclusion: In patients with dysmenorrhea, timely and pathogenesis-based treatment helps maintain women's quality of life, improve their emotional and mental health and ensures continued reproductive and general female health.

Keywords: dysmenorrhea, primary dysmenorrhea, oral contraceptives, Belara, chlormadinone acetate (CA).

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова М. П., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Пуршаева Э. Ш. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2013. № 1 (79). С. 70–74.
2. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А. Дисменорея: алгоритм лечения // Гинекология. 2006. № 8. С. 33.
3. Серов В. Н., Уварова Е. А., Гайнова И. Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи // Фарматека. 2004. № 15 (92). С. 18–24.
4. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
5. Anthuber S., Schramm G. A., Heskamp M. L. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study // Clin. Drugs Investig. 2010. Vol. 30. N 4. P. 211–220.
6. Bitzer J. Belara — proven benefits in daily practice // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2005. Vol. 10. Suppl. 1. P. S19–25.
7. Contreras C. M., Azamar-Arizmendi G., Saavedra M., Hernández-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study // Arch. Med. Res. 2006. Vol. 37. N 7. P. 907–913.
8. Gómez Vázquez M., Navarra Amayuelas R., Lamarca M., Baquedano L. et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders // Am. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 12. Suppl. 1. P. S13–19.
9. Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women // Yonago Acta Med. 2013. Vol. 56. N 4. P. 81–84.
10. Huber J. C., Heskamp M. L., Schramm G. A. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies // Clin. Drug. Investig. 2008. Vol. 28. N 12. P. 783–791.
11. Osayande A. S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea // Am. Fam. Physician. 2014. Vol. 89. N 5. P. 341–346.
12. Rabe T., Hartschuh E., Wahlstrom T., Hörschen K. et al. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles // Contraception. 2010. Vol. 82. N 4. P. 358–365.
13. Sabatini R., Orsini G., Cagiano R., Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents // Contraception. 2007. Vol. 76. N 5. P. 342–347.
14. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study // Contraception. 2007. Vol. 76. N 2. P. 84–90.
15. Terlinden R., Uragg H., Göhler K., Kneip C. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate // Contraception. 2006. Vol. 74. N 3. P. 239–244.
16. Woosley J. A., Lichstein K. L. Dysmenorrhea, the menstrual cycle, and sleep // Behav. Med. 2014. Vol. 40. N 1. P. 14–21.
17. Zahradnik H. P., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) — an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study // Contraception. 2008. Vol. 77. N 5. P. 337–343. 