

Предменструальный синдром. Устаревшая проблема?

В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, А.В. Царькова

Адрес для переписки: Вера Ефимовна Балан, balanmed@gmail.com

По разным данным, от 50 до 80% женщин репродуктивного возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы, примерно у 8% из них наличие чрезвычайно тяжелых проявлений позволяет поставить диагноз «предменструальное дисфорическое расстройство». Комбинированные оральные контрацептивы – эффективный метод лечения этих нарушений. В статье рассматриваются преимущества применения содержащих дроспиренон препаратов при предменструальном синдроме/предменструальном дисфорическом расстройстве.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, фолаты

Введение

Предменструальный синдром (ПМС) впервые описал американский психиатр А.Ф. Франк в 1931 г., обративший внимание на четкую связь выраженных эмоционально-психических и поведенческих изменений у женщин со второй фазой менструального цикла и полное их исчезновение после наступления менструации [1]. Ученый предложил определение, согласно которому «предменструальная болезнь – это чувство неопределимого напряжения, которое начинается за семь – десять дней до менструации и продолжается до начала менструального кровотечения. Женщина находит облегчение в совершении глупых и бессмысленных действий, но в отличие от психических больных испытывает угрызения совести по отношению к семье и осознает невыносимость своего поведения и поступков» [2].

Примерно 50–80% женщин репродуктивного возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы (физические, эмоциональные, поведенческие и познавательные). У 20% из них проявления могут быть достаточно серьезными и существенно ухудшать общее самочувствие и качество жизни, что позволяет поставить диагноз ПМС [3]. Самые тяжелые проявления, как правило, эмоциональные и поведенческие: раздражительность, лабильность настроения, подавленность или, наоборот, беспокойство, импульсивность, агрессия, чувство «потери контроля над собой», повышенная утомляемость, невозможность сосредоточиться и снижение концентрации. Физические проявления (вздутие живота, боли в молочных железах, мышцах, суставах) и изменение пищевого поведения (повышение аппетита и особые вкусовые пристрастия) довершают клиничес-

кую картину ПМС. У конкретной женщины могут отмечаться один выраженный симптом или комбинация нескольких симптомов, но их характер обычно устойчив в течение большинства менструальных циклов.

До 8% женщин в общей популяции страдают от крайне тяжелых симптомов ПМС [4]. В случае резкого нарушения привычного образа жизни, негативного влияния на работоспособность, общее благополучие и социальную активность можно говорить о так называемом предменструальном дисфорическом расстройстве (ПМДР). При этом клиническая картина может не полностью удовлетворять диагностическим критериям Американской психиатрической ассоциации, сформулированным в четвертом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (1994) [3].

Эпидемиология и клиническая картина

Пациентки с ПМС почти в девять раз чаще сообщают о значительном ухудшении семейных взаимоотношений, отсутствии удовольствия от занятий хобби и резком снижении производительности труда в предменструальные дни. Европейские исследования убедительно продемонстрировали, что экономическое и социальное бремя ПМС/ПМДР, согласно величине показателя, представляющего годы жизни с потерей трудоспособности (Disability Adjusted Life Years), сравнимо с негативным



влиянием общеизвестных нарушений настроения и лишь немного отстает от такового при эндогенной депрессии [5, 6]. В США ПМС приводит к значительным затратам как прямым (стоимость медицинского обслуживания), так и косвенным (потеря производительности труда), составляющим примерно 4333 доллара на одну пациентку в год [7].

Трудности с точной оценкой распространенности ПМС/ПМДР и их негативного воздействия на благополучие женщин в популяции в целом возникают главным образом из-за низкой обращаемости женщин, а также недостатка рутинных диагностических критериев этих расстройств. В любом случае цикличность симптомов должна быть подтверждена с помощью ежедневного мониторинга клинических проявлений в динамике менструального цикла (у женщин после гистерэктомии связь с менструальным циклом обнаруживается с помощью дополнительных методов обследования) в течение как минимум двух менструальных циклов. Ключевая характеристика ПМС – симптомы возникают четко в лютеиновую фазу цикла и подвергаются регрессу в течение менструации. «Светлый промежуток» в состоянии пациентки – важный критерий ПМС, позволяющий исключить предменструальное обострение психиатрического заболевания или какого-либо нарушения, не связанного с менструальным циклом.

Патогенез

Гормональная теория

Главные проявления ПМС/ПМДР – эмоциональные и поведенческие симптомы. Базовые механизмы этих расстройств не могут не затрагивать центральную нервную систему. Половые гормоны легко проникают через гематоэнцефалический барьер, и их рецепторы широко представлены во многих отделах головного мозга, в том числе регулирующих эмоции и поведение (миндалевидном теле и гипоталамусе).

Решающее значение в генезе симптомов ПМС принадлежит не уров-

ню половых гормонов, который не отличается от такового у здоровых женщин, а гормональным колебаниям в течение менструального цикла и повышенной чувствительности к прогестерону, что обусловлено нарушением функции важнейших нейротрансмиттеров, особенно гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Изменение настроения, о котором сообщают некоторые женщины в перимено- и ранней постменопаузе, получающие заместительную гормональную терапию в циклическом режиме, позволяет предположить, что именно прогестерон, а не эстроген ответственен за стимулирование дисфории.

Уровень серотонина или экспрессия его рецепторов в головном мозге меняется в течение менструального цикла под модулирующим воздействием половых гормонов. Купирование многих симптомов ПМС/ПМДР с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) свидетельствует об участии серотонинергической системы головного мозга в генезе этих нарушений. ГАМК контролирует активность нейронов центральной нервной системы за счет ингибиторного эффекта. При этом метаболит прогестерона аллопрегнанолон действует как агонист ГАМК_A-рецепторов, и обычно его уровень у пациенток с ПМС снижается. Доказанное тесное взаимодействие серотонинергической и ГАМК-ергической систем служит аргументом в пользу их сочетанного участия в патогенезе предменструальных расстройств, при этом изменение уровня половых стероидов играет роль триггерного механизма их развития.

Интересно, что в нейровизуализационных исследованиях головного мозга с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии у женщин с ПМДР обнаружено снижение реактивности миндалины в предменструальный период, что приводит к удлинению времени обработки отрицательных эмоций и укорочению времени обработки положительных эмоций,

а также снижению контроля со стороны лимбической системы за выраженностью эмоций [8].

Представленная выше гипотеза развития ПМС достаточно убедительна, поскольку симптомы отсутствуют во время ановуляторных циклов, после овариэктомии или лечения ингибиторами овуляции и, наоборот, могут рецидивировать после назначения экзогенных гормонов. Однако неясно, в какой мере предменструальные соматические симптомы, особенно связанные с болью, обусловлены изменениями в гормонозависимых тканях, поскольку дисфорические нарушения способны снижать порог восприятия болевых ощущений.

Теория нарушения водно-солевого обмена

ПМС – многофакторное заболевание, включающее изменения многих биологических параметров в динамике менструального цикла. Наряду с гормональной теорией важное место в объяснении патогенеза ПМС занимает нарушение водно-солевого обмена, который, в частности, регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. В средней лютеиновой фазе, когда симптомами наиболее выражены, отмечается достаточно высокий уровень как эстрогенов, так и прогестерона, оказывающих значительное модулирующее влияние на эту систему. Эндогенные эстрогены стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего увеличивается уровень ангиотензина II, который в свою очередь усиливает выработку альдостерона в коре надпочечников, а значит, реабсорбцию натрия в почках, потерю калия и как результат задержку воды у предрасположенных к таким нарушениям женщин. Однако благодаря механизму отрицательной обратной связи у здоровых молодых женщин это приводит к снижению секреции ренина в почках, поэтому повышение ангиотензина II и альдостерона незначительно. Кроме того, в норме эндогенный прогестерон действует как антагонист рецепторов альдостерона в почках и тем самым

снижает минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов. Дисрегуляция этих процессов у пациенток с ПМС приводит к появлению в середине лютеиновой фазы симптомов, обусловленных задержкой жидкости:

- отечности лица, кистей рук, голеней и стоп, последнее иногда вызывает необходимость ношения обуви на размер больше;
- вздутию живота (метеоризму), запорам;
- нагрубанию и болезненности молочных желез;
- некоторому повышению уровня артериального давления, обусловленному увеличением объема циркулирующей крови.

Показано, что антагонист альдостерона спиронолактон эффективен при вздутии живота и масталгии [9, 10]. Однако не во всех работах было четко прослежено, что соматические симптомы ПМС ассоциируются с задержкой жидкости, возможно, происходит ее перераспределение.

Основные принципы лечения

Во-первых, прежде чем начать медикаментозное лечение пациенток с ПМС/ПМДР, следует тщательно собрать анамнез, обращая особое внимание на такие нарушения, как депрессия, дистимические/тревожные расстройства в анамнезе и гипотиреоз. Нельзя забывать о том, что предменструальные расстройства могут быть связаны со злоупотреблением алкоголем (так женщины с тревожными расстройствами и депрессией пытаются справиться со своим состоянием, что только ухудшает симптомы), а также домашним насилием и посттравматическим стрессовым расстройством. Эти непростые вопросы в деликатной форме обязательно надо задать пациентке. Как уже отмечалось, ключевое значение имеет подтверждение цикличности симптомов в течение как минимум двух менструальных циклов и исключение других нарушений/заболеваний, которые могут обостряться в предменструальные дни.

Во-вторых, надо найти время и не спеша побеседовать с пациенткой, объяснив ей, что ее симптомы имеют биологическое объяснение, а не являются результатом ее личностных и/или характерологических особенностей. Это важно, поскольку многие пациентки испытывают чувство вины за агрессивное поведение, особенно в отношении детей, и не верят в возможность эффективного лечения, принимая циклические расстройства настроения/поведения как данность.

В-третьих, следует проанализировать клинические симптомы и степень их влияния на общее благополучие пациентки, чтобы в зависимости от их тяжести назначить лечение.

Нефармакологическая (поведенческая) терапия

При незначительных/умеренных проявлениях предменструальных расстройств может помочь изменение характера питания – сокращение потребления углеводов с высоким гликемическим индексом, соли, кофеина и алкоголя, хотя доказательные данные на этот счет пока отсутствуют. Важно, чтобы питание было полноценным, сбалансированным и включало все необходимые витамины и нутриенты. Значимую роль в функционировании нервной системы играют фолаты, участвующие в важных механизмах трансметилирования в центральной нервной системе (в цикле однокарбоновых кислот), а значит, в метаболизме важнейших нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина и норадреналина) [11]. Кроме того, они принимают участие в обмене жирных кислот в мембранах нейронов и клеток нейроглии.

Многие работы последних 30 лет показали склонность лиц с дефицитом фолатов к психологическим нарушениям, особенно депрессии, сочетающейся с апатией, усталостью, бессонницей, раздражительностью и снижением концентрации [12]. По разным данным, у 15–38% пациентов с выраженной депрессией имеются пограничные/низкие уровни фолатов в сыворот-

ке и эритроцитах [13, 14]. Быстрое купирование этих проявлений после приема фолатов представляется убедительным доказательством взаимосвязи нарушений настроения и обмена этих веществ [15].

Основные источники фолатов в пище – свежие фрукты и овощи, но организм способен усваивать только 50% фолатов, содержащихся в натуральных продуктах. При тепловой обработке теряется до 90% этих важных веществ. К сожалению, у значительной части женщин репродуктивного возраста, даже потребляющих обогащенные фолиевой кислотой продукты питания, уровень фолатов в эритроцитах (что наиболее важно!) ниже рекомендуемого [16]. Кроме того, у многих современных женщин питание не полноценно из-за стремления к похуданию даже при нормальной массе тела, что может потребовать дополнительного приема фолатов.

Разнообразные методы снятия напряжения и релаксации (аэробные физические упражнения по 20–30 минут не менее трех раз в неделю, занятия йогой и др.) способны снижать выраженность проявлений ПМС, как полагают, за счет повышения уровня эндорфинов, уменьшающегося в лютеиновую фазу цикла.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение ПМС включает растительные препараты, витамины и минералы, психотропные и гормональные средства. Экстракт витекса обыкновенного (*Vitex agnus castus*) – единственное растительное лекарственное средство, которое продемонстрировало положительное влияние на такие симптомы, как раздражительность и лабильность настроения, в плацебоконтролируемых исследованиях [17]. К дополнительным методам терапии можно отнести назначение витамина В₆ (пиридоксина) в дозе от 20 до 40 мг в сутки [18]. Рекомендуются также прием магния в виде оксида магния по 200 мг в сутки или комплексного препарата Магне В6 (четыре – шесть таблеток в сутки).



Необходимо подчеркнуть, что эти средства применяют только при незначительных проявлениях ПМС и доказательства их эффективности отсутствуют.

При умеренных/тяжелых формах ПМС/ПМДР используют более эффективные методы фармакологического воздействия [4]. Многие из предложенных режимов терапии для лечения предменструальных расстройств имеют четкое биологическое обоснование, и их эффективность подтверждена в рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Два основных метода лечения умеренного/тяжелого ПМС включают воздействие на серотонинергическую систему головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

Антидепрессанты

В последнее время широкое применение для лечения ПМС и особенно ПМДР получили современные антидепрессанты, к которым относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), обладающие тимоаналептическим эффектом (снятие тревоги, напряжения, улучшение настроения и общего психического самочувствия) [19, 20]. Рекомендуются принимать СИОЗС в непрерывном режиме. В прерывистом режиме – за 7–14 дней до предполагаемой менструации – прием препаратов этого ряда не имеет смысла, так как «период вхождения» в терапию занимает две недели. Среди наиболее частых неблагоприятных эффектов при использовании СИОЗС – беспокойство, чрезмерная седация, бессонница, тошнота, сексуальная дисфункция и повышение массы тела, то есть крайне нежелательные проявления для пациенток с предменструальными расстройствами [19].

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США разрешены четыре препарата для лечения ПМС/ПМДР. Это три СИОЗС – флуоксетин (Прозак®), пароксетин (Паксил™), сертралин (Золофт®) и комбинированный оральный

контрацептив Джес® (этинилэстрадиол 20 мкг + дроспиренон 3 мг в режиме 24/4). На сегодняшний день в Российской Федерации для лечения этих расстройств не одобрен ни один из вышеуказанных СИОЗС в отличие от препарата Джес®.

Гормональные препараты

Из-за распространенного ранее отношения к предменструальным расстройствам как следствию дефицита прогестерона некоторые врачи пытались назначать препараты прогестерона в циклическом режиме, что только ухудшало состояние пациенток. Цель гормональной терапии при ПМС/ПМДР состоит не в коррекции гормональных нарушений, а в прерывании нормальной циклической активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, являющейся триггером этих симптомов. Поэтому в терапии можно с успехом применять даназол, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и комбинированные оральные контрацептивы [3]. Даназол назначают в дозе 200–400 мг в сутки в течение шести-семи месяцев, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона – три – шесть инъекций на курс (обязательно с применением add-back-терапии) [21]. Лечение должно быть длительным, а потому на фоне указанных классов препаратов невозможно избежать серьезных побочных эффектов. В этой связи наиболее широкое распространение для лечения предменструальных расстройств различного характера получили комбинированные оральные контрацептивы. До разработки комбинированных оральных контрацептивов, содержащих прогестаген дроспиренон, данные в поддержку их использования в лечении ПМС/ПМДР были противоречивыми. В одних работах отмечалась тенденция к улучшению состояния пациенток в предменструальный период, а в других регистрировалось отсутствие эффекта или даже усиление выраженности симптомов, вероятно, в резуль-

тате влияния прогестагенов как производных 19-нортестостерона (масталгия, головные боли, вздутие живота и др.), так и производных прогестерона (депрессия, тревога, раздражительность, нарушение концентрации и др.). Дроспиренон, будучи производным 17-альфа-спиронолактона, по фармакологическим характеристикам максимально близок к эндогенному прогестерону – естественному антагонисту минералокортикоидных рецепторов. Однако сродство этого прогестагена к данным рецепторам примерно в пять раз выше, чем у альдостерона, и в два – четыре раза выше, чем у прогестерона.

Во многих работах показано, что на фоне приема комбинации «этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг» в режиме 21/7 масса тела оставалась стабильной или даже несколько снижалась [22]. Это могло быть вызвано значимым уменьшением количества жидкости в организме в целом и внеклеточной жидкости в лютеиновую фазу цикла в частности. Фактически эти показатели не отличались от таковых в фолликулиновую фазу [23]. У пациенток с ПМС к шестому месяцу лечения этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг в режиме 24/4 отмечалось значимое улучшение таких симптомов, как лабильное настроение, задержка жидкости и изменение аппетита [24]. Все комбинированные оральные контрацептивы обладают способностью ингибировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Однако при сравнении комбинации «этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг» и «этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг» в течение шести циклов лечения более значимое улучшение таких симптомов, как тревога, раздражительность, уныние и задержка жидкости, было обнаружено на фоне содержащего дроспиренон препарата [25]. Это, безусловно, подтверждает важность характеристик прогестина в составе комбинированных оральных контрацептивов. Согласно экспериментальным

работам, дроспиренон помимо того, что оказывает антиминералокортикоидное действие, также способен влиять на содержание бета-эндорфина и нейростероида аллопрегнанолона в определенных структурах центральной нервной системы [26].

Важно подчеркнуть, что у дроспиренона отсутствуют нежелательные для пациенток с ПМС/ПМДР андрогенные (наоборот, имеется умеренное антиандрогенное влияние) и глюкокортикоидные свойства (например, у медроксипрогестерона ацетата). Многие женщины наиболее тяжелыми симптомами считают агрессивность (гневливость) и раздражительность. Эти проявления могут быть обусловлены тем, что у пациенток с ПМС/ПМДР в момент «расцвета» желтого тела в середине лютеиновой фазы цикла уровень свободного тестостерона выше, чем у здоровых женщин. Дроспиренон, оказывая антиандрогенный эффект, способствует улучшению состояния пациенток, купируя раздражительность и агрессивность [27].

Еще один дополнительный благоприятный эффект дроспиренона – купирование циклического появления акне. Во многих исследованиях при приеме препарата Джес® наблюдалось статистически значимое снижение процента поражений кожи воспалительного и невоспалительного характера, а также общего числа поражений кожи в среднем по сравнению с группой плацебо [28].

Джес® – первый пероральный контрацептивный препарат с зарегистрированным лечебным показанием «контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС». Помимо того что препарат содержит дроспиренон с уникальными свойствами и длительным периодом полувыведения, он принимается в режиме 24/4. В отличие от других низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов с традиционным режимом приема 21/7, когда симптомы ПМС во время перерыва рецидивируют, препарат Джес® благодаря режиму приема 24/4 способствует более значительному подавлению функции яичников и снижению эндогенных колебаний уровней гормонов [29]. Эффективность препарата для лечения ПМС/ПМДР подтверждена в достаточно крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [30, 31].

По ряду причин комбинированные оральные контрацептивы – уникальные носители фолатов, позволяющие достичь адекватного фолатного статуса, в связи с чем был разработан препарат Джес® Плюс для приема в режиме 24/4, в состав которого помимо этинилэстрадиола 20 мкг и дроспиренона 3 мг также входит метафолин® (левомефолат кальция). Метафолин® – стабильная форма природного фолата, которая в организме сразу расщепляется на биологически активное вещество и кальций, в отличие от фолиевой

кислоты, которой для этого требуется ряд ступенчатых преобразований с участием нескольких ферментов. Используя комбинированный оральный контрацептив с фолатом, женщина получает рекомендуемую суточную дозу этого витамина. Исходя из крайне негативного влияния дефицита фолатов на эмоции и настроение, способного усугублять состояние женщин с предменструальными расстройствами, значение появления такого препарата трудно переоценить. В выполненном в США многоцентровом исследовании у женщин репродуктивного возраста, принимавших препарат Джес® Плюс, отмечено статистически значимое повышение фолатного статуса по сравнению с женщинами, получавшими гормоны в том же режиме и в той же комбинации, но без метафолина [32]. Дополнительные неконтрацептивные преимущества содержащих дроспиренон комбинированных оральных контрацептивов – важные факторы, оказывающие влияние на приверженность лечению и удовлетворение его результатами пациенток с предменструальными расстройствами (как психологическими, так и соматическими) различной степени тяжести. Надежный контрацептивный эффект этих препаратов у женщин репродуктивного возраста служит еще одним важным аргументом в пользу выбора этого метода гормонального лечения. ☺

Литература

1. Frank A.F. The hormonal cause of premenstrual tension // Arch. Neurol. Psychiat. 1931. Vol. 26. № 5. P. 1053–1057.
2. Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 56–60.
3. Halbreich U., Backstrom T., Eriksson E. et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies // Gynecol. Endocrinol. 2007. Vol. 23. № 3. P. 123–130.
4. ACOG Practice Bulletin No. 15: Premenstrual syndrome / ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology // Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 95. № 4. Suppl. P. 1–9.
5. Pearlstein T., Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update // J. Psychiatry Neurosci. 2008. Vol. 33. № 4. P. 291–301.
6. Borenstein J.E., Dean B.B., Endicott J. et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome // J. Reprod. Med. 2003. Vol. 48. № 7. P. 515–524.
7. Rapkin A.J., Winer S.A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness // Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2009. Vol. 9. № 2. P. 157–170.
8. Protopopescu X., Tiescher O., Pan H. et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder // J. Affect. Disord. 2008. Vol. 108. № 1–2. P. 87–94.
9. Vellacott I.D., Shroff N.E., Pearce M.Y. et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of spironolactone in the premenstrual syndrome // Curr. Med. Res. Opin. 1987. Vol. 10. № 7. P. 450–456.
10. Aslaksen K., Falk V. Spironolactone in the treatment of premenstrual tension: a double-blind study of spironolactone vs bendroflumethiazide and placebo // Curr. Ther. Res. Clin. Exper. 1991. Vol. 49. P. 120–130.

11. Morris M.S. Folate, homocysteine, and neurological function // *Nutr. Clin. Care*. 2002. Vol. 5. № 3. P. 124–132.
12. Lazarou C., Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice // *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2010. Vol. 16. № 3. P. 161–166.
13. Miller A.L. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression // *Altern. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. № 3. P. 216–226.
14. Lerner V., Kanevsky M., Dwolatzky T. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 1. P. 60–67.
15. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline / Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Washington DC: National Academy Press, 1998.
16. Shuaibi A.M., House J.D., Sevenhuysen G.P. Folate status of young Canadian women after folic acid fortification of grain products // *J. Am. Diet. Assoc.* 2008. Vol. 108. № 12. P. 2090–2094.
17. Gorman A., Lee R., Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome // *Am. J. Obst. Gynecol.* 2003. Vol. 188. № 5. Suppl. P. S56–65.
18. Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review // *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 16. № 3. P. 407–429.
19. Shah N.R., Jones J.B., Aperi J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. № 5. P. 1175–1182.
20. Brown J., O'Brien P.M., Marjoribanks J., Wyatt K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD001396.
21. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Khaled M.K. et al. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis // *BJOG*. 2004. Vol. 111. № 6. P. 585–593.
22. Oelkers W., Helmerhorst F.M., Wuttke W., Heithecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers // *Gynecol. Endocrinol.* 2000. Vol. 14. № 3. P. 204–213.
23. Fruszzetti F., Lello S., Lazzarini V. et al. The oral contraceptive containing 30 µg of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone is able to antagonize the increase of extracellular water occurring in healthy young women during the luteal phase of the menstrual cycle: an observational study // *Contraception*. 2007. Vol. 75. № 3. P. 199–203.
24. Parsey K.S., Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen // *Contraception*. 2000. Vol. 61. № 2. P. 105–111.
25. Sangthawan M., Taneepanichkul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms // *Contraception*. 2005. Vol. 71. № 1. P. 1–7.
26. Genazzani A.R., Pluchino N., Begliuomini S. et al. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats // *Menopause*. 2007. Vol. 14. № 1. P. 63–73.
27. Klipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen // *Contraception*. 2008. Vol. 78. № 1. P. 16–25.
28. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. № 3. P. 492–501.
29. Pearlstein T.B., Bachmann G.A., Zacur H.A., Yonkers K.A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation // *Contraception*. 2005. Vol. 72. № 6. P. 414–421.
30. Pearlstein T., Yonkers K.A., Fayyad R., Gillespie J. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder // *J. Affect. Disord.* 2005. Vol. 85. № 3. P. 275–282.
31. Koltun W., Maloney J.M., Marr J., Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 155. № 2. P. 171–175.
32. Bart S., Marr J., Diefenbach K. et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study // *Contraception*. 2012. Vol. 85. № 1. P. 42–50.

Premenstrual Syndrome. The Outdated Problem?

V.Ye. Balan, Ye.V. Tikhomirova, A.V. Tsarkova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Vera Yefimovna Balan, balanmed@gmail.com

According to various data, 50 to 80% of women of reproductive age experience some kind of premenstrual symptoms, while about 8% of them have extremely severe manifestations, which allow diagnosing premenstrual dysphoric disorder. Combined oral contraceptives are an effective treatment for these disorders. The advantages of drospirenone-containing drugs are considered.

Key words: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, combined oral contraceptives, drospirenone, folates