

¹ Российский университет медицины

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, П.О. Никифорова⁴

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-12-16

Цель – оценить эффективность терапии препаратом Димиа у пациенток с первичной дисменореей.

Материал и методы. В исследовании участвовали 94 пациентки с первичной дисменореей, которые были разделены поровну на две группы – основную (препарат Димиа) и контрольную. Выраженность болевых симптомов исходно и через 12 недель терапии оценивали по визуальной аналоговой шкале и шкале дисменореи.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о клинической значимости терапии препаратом Димиа при первичной дисменорее у подростков.

Ключевые слова: первичная дисменорея, подростки, Димиа

Дисменорея у подростков является одним из самых распространенных нарушений менструального цикла [1]. По данным ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists – Американский колледж акушеров и гинекологов), частота встречаемости первичной дисменореи в подростковой популяции варьируется от 50 до 90% [2]. Дисменорея характеризуется болью в нижней части живота и/или пояснице [1–3]. В аспекте этиологии выделяют первичную и вторичную дисменорею [4]. Первичная дисменорея у подростков встречается чаще и обусловлена отсутствием органической патологии со стороны органов малого таза [5]. Вторичная дисменорея связана с патологией или заболеваниями органов малого таза. Как правило, у подростков это эндометриоз и различные аномалии и пороки развития [6].

Дебют первичной дисменореи отмечается у подростков в течение 6–12 месяцев после начала менархе, что обусловлено реализацией овуляторных циклов [7]. В основе патогенеза дисменореи лежит чрезмерная секреция простагландинов клетками эндометрия во

время менструации, что приводит к сокращению эндометрия и последующей ишемии [8].

При умеренно выраженной первичной дисменорее терапией первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [9]. Терапия первой линии у пациенток со средней или выраженной дисменореей предполагает использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). При выраженных симптомах дисменореи предпочтение отдается низкодозированным эстрогенам в сочетании с прогестагенами [9–11]. Состав КОК постоянно меняется в целях повышения безопасности и переносимости. Речь, в частности, идет о снижении дозы этинилэстрадиола и применении новых комбинаций прогестинов, например дроспиренона с антиминералкортикоидной и антиандрогенной активностью. Препарат Димиа содержит этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг. В качестве дополнительных эффектов препарата выделяют уменьшение проявлений андрогении, в частности акне, алопеции и гирсутизма.

Цель – оценить эффективность терапии препаратом Димиа у пациенток с первичной дисменореей.



Материал и методы

Сравнительное исследование проводилось с апреля 2023 г. по январь 2024 г. в отделении детской гинекологии Российской детской клинической больницы.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 12 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- регулярный менструальный цикл – 21–38 дней;
- отсутствие данных, указывающих на вторичный генез дисменореи (ультразвуковое и бимануальное/трансректальное исследования), и болевой синдром (боль внизу живота и/или в пояснице);
- ≥ 3 балла по шкале дисменореи, разработанной T. Nagata и соавт. и адаптированной для настоящего исследования (табл. 1). По шкале оценивают проявление дисменореи – от 0 до 6 баллов, в том числе тяжесть боли (от 0 до 3 баллов) и применение анальгетиков (от 0 до 3 баллов).

Критерии исключения:

- вторичная дисменорея (аденомиоз, эндометриоз, вторичная дисменорея в анамнезе);
- аномалии и пороки развития органов репродуктивной системы;
- боль в животе или пояснице, связанная с другой соматической патологией.

От всех родителей пациенток, а также пациенток старше 16 лет было получено добровольное информированное медицинское согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Пациентки, которые соответствовали всем критериям включения и не попадали ни под один критерий исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы – основную (применение препарата Димиа) и контрольную. Период наблюдения составил 12 недель. Пациентки начинали прием препарата между вторым и пятым днем менструального цикла. Обследование проводилось каждые четыре недели на протяжении всего периода наблюдения.

Выраженность болевых симптомов при дисменорее оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале дисменореи (табл. 1).

В качестве первичной конечной точки рассматривалась эффективность терапии первичной дисменореи через 12 недель (по сравнению с исходным уровнем). Вторичной конечной точкой служили эффективность полного ответа на терапию препаратом Димиа через 12 недель (0 баллов по шкале дисменореи) и изменение по ВАШ (по сравнению с исходным уровнем).

С помощью шкалы дисменореи при сборе анамнеза и ведении дневника определяли наиболее сильную боль (в нижних отделах живота или пояснице), связанную с первичной дисменореей, и оценивали ее в течение 28 дней. Затем определяли выраженность боли и использование НПВП индивидуально – от 0 до 3 баллов. По сумме баллов судили о выраженности дисменореи.

Статистический анализ эффективности предусматривал полный анализ конечных точек. На основании первичного анализа первичной конечной точки сравнивали эффективность терапии в основной (пре-

Таблица 1. Шкала дисменореи

| Показатель | Симптомы и использование НПВП | Степень | Балл |
|-------------------|--|---------|------|
| Выраженность боли | Отсутствие боли | Нет | 0 |
| | Снижение эффективности в учебе | Легкая | 1 |
| | Желание остаться в кровати, периодическое снижение эффективности в учебе | Средняя | 2 |
| НПВП | Постельный режим более одного дня, полная утрата трудоспособности | Тяжелая | 3 |
| | Отсутствие приема НПВП | Нет | 0 |
| | Прием НПВП в течение одного дня | Легкая | 1 |
| | Прием НПВП в течение двух дней | Средняя | 2 |
| | Прием НПВП в течение трех дней | Тяжелая | 3 |

парат Димиа) и контрольной группах исходя из динамики показателей выраженности болевых симптомов по шкале дисменореи через 12 недель с помощью модели ковариантного анализа ANCOVA.

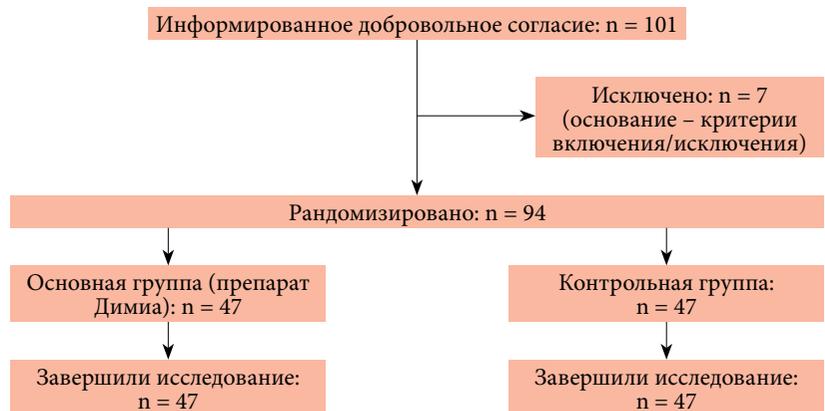
В качестве вторичного анализа первичной конечной точки использовали эффективность двустороннего 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для выявления разницы между группами с помощью модели ANCOVA, используемой в первичном анализе.

При анализе вторичной конечной точки применяли тест Кокрана – Мантла – Хензеля для сравнения уровня полного ответа по шкале дисменореи с использованием общей статистики ассоциаций, скорректированной с учетом исходных значений. Динамику показателей по ВАШ оценивали с помощью модели ANCOVA, которая была скорректирована с учетом исходных параметров.

Уровень статистической значимости составлял 5%, использовали стандартный t-тест. Статистический анализ выполняли в программе SAS, версия 9.3.

Результаты

Согласие на участие в исследовании дала 101 пациентка. В соответствии с критериями включения/исключения, в исследование было включено 94 пациентки. Они были разделены поровну ($n = 47$) на две группы – основную (препарат Димиа) и контрольную (рисунок).



Исследование препарата Димиа у пациенток с первичной дисменореей

Использование препарата Димиа ассоциируется с купированием симптомов первичной дисменореи, антиандрогенным действием и улучшением качества жизни подростков. С учетом результатов проведенного клинического исследования препарат Димиа можно рекомендовать в качестве терапии первой линии подросткам с умеренной и выраженной дисменореей

Изменения по сравнению с исходным уровнем по шкале дисменореи и ВАШ на 12-й неделе продемонстрированы в табл. 2.

Исходный уровень боли (перед началом исследования) по шкале дисменореи был сопоставим: 4,3 балла в основной группе (Димиа) и 4,6 балла – в контрольной. Спустя 12 недель выраженность симптомов первичной дисменореи снизилась на 20% в контрольной группе и на 76,8% – в основной (Димиа). Более чем у половины пациенток основной группы не отмечалось никаких проявлений первичной дисменореи уже через месяц применения препарата.

С учетом динамики показателей выраженности симптомов по шкале дисменореи на 12-й неделе, по данным ANCOVA, группа Димиа превосходила контрольную ($p < 0,001$). Разница в средних значениях наименьших квадратов между основной (Димиа) и контрольной группой составила -2,4 (95% ДИ -3,1--1,8).

Изменения показателей по ВАШ на 12-й неделе выглядели следующим образом: разница в средних значениях наименьших квадратов между основной (Димиа) и контрольной группой составила -3,43 (95% ДИ -4,43--2,44), основная группа превосходила контрольную ($p < 0,001$). При этом изменения исходного уровня по шкале дисменореи коррелировали с таковыми по ВАШ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – 0,70).

Выраженность симптомов первичной дисменореи до начала терапии была сопоставима в обеих группах. Спустя 12 недель отмечался выраженный по-

ложительный эффект на фоне терапии препаратом Димиа. У 76,7% пациенток основной группы полностью купировались все симптомы первичной дисменореи. При этом пациенткам, у которых сохранились симптомы дисменореи (23,3% случаев), потребовалось однократное применение НПВП. Необходимо отметить, что выраженность боли снизилась более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем.

На фоне применения препарата Димиа наблюдался сопоставимый клинический эффект. При оценке по ВАШ отмечалась положительная динамика купирования проявлений первичной дисменореи. У 75,3% пациенток зафиксировано нивелирование болевого синдрома при первичной дисменорее. Дополнительное применение НПВП потребовалось 24,8% подростков.

Полученные результаты свидетельствуют о клинической значимости терапии препаратом Димиа при первичной дисменорее у подростков.

Обсуждение

На сегодняшний день терапия первичной дисменореи у подростков остается актуальной проблемой детской гинекологии. У пациенток с выраженными симптомами дисменореи терапией первой линии являются КОК. Предпочтение следует отдавать комбинации этинилэстрадиола и дроспиренона. Переносимость КОК обусловлена прогестагеновым компонентом. Синтетические прогестагены различаются спектром фармакологических эффектов, а также влиянием на метаболические процессы и переносимость. Среди всех синтетических гестагенов наибольшее сходство с эндогенным прогестероном имеет дроспиренон, что приводит к нейтрализации выработки альдостерона, обусловленной эстрогеновой стимуляцией. Благодаря этому эффекту дроспиренон предотвращает нежелательные побочные явления, связанные с задержкой натрия и воды, которые часто служат основными причинами отказа подростков от приема КОК. Речь, в частности, идет о нагрубании молочных желез и увеличении массы тела. Кроме того, благодаря антиандрогенной активности дроспиренон эффективно уменьшает тяжесть проявления гиперандрогении: угревой сыпи, себореи и гирсутизма.

Таблица 2. Анализ эффективности терапии у пациенток с первичной дисменореей

| Группа | Исходно | Через 12 недель | Изменение | По сравнению с контрольной группой | p |
|-------------------------|-------------|-----------------|--------------|------------------------------------|---------|
| <i>Шкала дисменореи</i> | | | | | |
| Основная (Димиа) | 4,3 ± 1,0 | 1,0 ± 1,5 | -3,3 ± 1,6 | -2,4 (-3,1--1,8) | < 0,001 |
| Контрольная | 4,6 ± 1,1 | 3,6 ± 1,7 | -1,0 ± 1,8 | | |
| <i>ВАШ</i> | | | | | |
| Основная (Димиа) | 5,97 ± 1,75 | 1,48 ± 2,43 | -4,5 ± 2,83 | -3,43 (-4,43--2,44) | < 0,001 |
| Контрольная | 5,55 ± 1,64 | 4,81 ± 2,43 | -0,73 ± 2,67 | | |

24 + 4
ДИМИА[®]

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*



ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

- Микродозированный контрацептив с дроспиреноном в режиме **24+4**
- Антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие
- Менструальный цикл становится более регулярным



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Инструкция по применению препарата Димиа[®]

Реклама

Изменения исходного уровня при оценке по шкале дисменореи и ВАШ спустя 12 недель у пациенток, принимавших препарат Димиа, превосходили таковые у пациенток контрольной группы. Более половины пациенток группы Димиа имели 0 баллов по шкале дисменореи после проведенного лечения, что доказывает эффективность приема препарата Димиа по контрацептивной схеме, его клиническую значимость и свидетельствует о купировании симптомов первичной дисменореи.

Исходный уровень боли по шкале дисменореи коррелировал с уровнем по ВАШ. При этом конечные результаты терапии дисменореи были сопоставимы.

Таким образом, стабильный эффект при терапии первичной дисменореи подтвержден двумя разными

шкалами оценки боли независимо от диагностических критериев.

Заключение

Первичная дисменорея остается актуальной проблемой детской и подростковой гинекологии. Терапией выбора являются КОК. У большинства пациенток болевой синдром купируется полностью в первый месяц применения препарата Димиа по контрацептивной схеме.

Использование препарата Димиа ассоциируется с купированием симптомов первичной дисменореи, антиандрогенным действием и улучшением качества жизни подростков.

С учетом результатов проведенного клинического исследования препарат Димиа можно рекомендовать в качестве терапии первой линии подросткам с умеренной и выраженной дисменореей. 

Литература

1. Martire F.G., Piccione E., Exacoustos C., Zupi E. Endometriosis and adolescence: the impact of dysmenorrhea. J. Clin. Med. 2023; 12 (17): 5624.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet. Gynecol. 2005; 105 (4): 921–927.
3. Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2018; 24 (6): 41–43.
4. Kabukcu C., Başay B.K., Başay Ö. Primary dysmenorrhea in adolescents: association with attention deficit hyperactivity disorder and psychological symptoms. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2021; 60 (2): 311–317.
5. De Sanctis V., Soliman A.T., Daar S., et al. Prevalence, attitude and practice of self-medication among adolescents and the paradigm of dysmenorrhea self-care management in different countries. Acta Biomed. 2020; 91 (1): 182–192.
6. Dharshini A.V., Sangeetha A., Hemachandrika C. Primary dysmenorrhea and its impact on academic performance among adolescent females – a cross sectional study. Ann. Roman. Soc. Cell Biol. 2021; 13681–13689.
7. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В. и др. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. Проблемы репродукции. 2019; 25 (1): 134–145.
8. Kho K.A., Shields J.K. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea. JAMA. 2020; 323 (3): 268–269.
9. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. Obstet. Gynecol. 2020; 136 (5): 1047–1058.
10. Yilmaz B., Sahin N. The effects of a dysmenorrhea support program on university students who had primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2020; 33 (3): 285–290.
11. Donayeva A., Amanzholkyzy A., Nurgaliyeva R., et al. The relation between primary dysmenorrhea in adolescents and body mass index. Prz. Menopauzalny. 2023; 22 (1): 32–49.

Primary Dysmenorrhea of Adolescence: Treatment Approaches

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, P.O. Nikiforova⁴

¹ Russian University of Medicine

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The aim is to evaluate the effectiveness of Dimia therapy in patients with primary dysmenorrhea.

Material and methods. The study involved 94 patients with primary dysmenorrhea, who were divided equally into two groups – the main one (Dimia drug) and the control one. The severity of pain symptoms was assessed initially and after 12 weeks of therapy using a visual analog scale and a dysmenorrhea scale.

Results. The results obtained indicate the clinical significance of Dimia therapy in primary dysmenorrhea in adolescents.

Keywords: primary dysmenorrhea, adolescents, Dimia