

Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉], С.А.Залеская

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье обобщены результаты многочисленных рандомизированных исследований и структурирован подход к тактике ведения пациенток с первичной дисменореей. Стартовой терапией является назначение нестероидных противовоспалительных средств и/или эстроген-гестагенных препаратов. При отсутствии эффекта от терапии в течение 3 мес целесообразно перейти на препарат другой группы или комбинацию лекарств. Недостижение желаемого терапевтического результата в течение 6 мес является основанием для уточнения диагноза. Статья проиллюстрирована клиническим случаем ведения пациентки с первичной дисменореей.

Ключевые слова: дисменорея, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные оральные контрацептивы, левоноргестрел, циклооксигеназа, простагландины, арахидоновая кислота.

[✉]katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 31–34. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.31-34

Primary dysmenorrhea: strategy and tactics of treatment

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉], S.A.Zaleskaia

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article summarizes the results of numerous randomized studies and structured the approach to the tactics of managing patients with primary dysmenorrhea. The starting therapy is the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or estrogen-progestational drugs. In the absence of the effect of therapy for 3 months, it is advisable to switch to a drug of another group or a combination of drugs. Failure to achieve the desired therapeutic result within 6 months is the basis for clarifying the diagnosis. The article is illustrated by the clinical case of a patient with primary dysmenorrhea.

Key words: dysmenorrhea, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, combined oral contraceptives, levonorgestrel, cyclooxygenase, prostaglandins, arachidonic acid.

[✉]katyanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zaleskaia S.A. Primary dysmenorrhea: strategy and tactics of treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 31–34. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.31-34

Термин «дисменорея» в переводе с греческого означает «затрудненное менструальное истечение», а в клинической практике подразумевает болезненные менструации. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют первичную, вторичную и неуточненную дисменорею. Первичная дисменорея диагностируется при отсутствии структурной патологии органов малого таза и обычно манифестирует спустя 1–2 года после менархе. Она характеризуется циклическими схваткообразными болями внизу живота, развивающимися накануне или в первые дни менструации [1].

К факторам риска развития первичной дисменореи относят возраст до 30 лет, ожирение, дефицит массы тела, раннее менархе (до 12 лет) и курение [1].

В основе развития болевого синдрома лежит нарушение каскада арахидоновой кислоты и продукции простагландинов (ПГ). В норме уровень ПГ в эндометрии постепенно увеличивается, достигая максимума в первые 36–48 ч от начала менструации. Повышение концентрации ПГФ₂α, тромбосана А₂ и соотношения F₂α/E₂ способствует развитию спастических сокращений миометрия, ишемии ткани и схваткообразных болей. Предшественником ПГ является арахидоновая кислота – эссенциальная жирная кислота, первично накапливающаяся в плазматических мембранах клеток. Арахидоновая кислота метаболизируется в организме посредством двух различных ферментативных путей: циклооксигеназного, который заканчивается образованием ПГ, и липоксигеназного, в результате которого синтезируются монооксикислоты и лейкотриены. Для синтеза ПГ необходимо присутствие ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2. ЦОГ-1 присутствует в норме во многих тканях, участвует в реализации аутокринных и паракринных реакций, а также способствует поддержанию нормальной функции почек, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и гемостаза. ЦОГ-2 в физиологических условиях почти не образуется, однако на фоне воспаления ее экспрессия увеличивается в 50 раз [2, 3].

Боль при первичной дисменорее появляется за несколько часов или сразу после начала менструации. Длительность болевого синдрома варьирует от нескольких часов до 1–3 сут. Чаще всего боль судорожная, схваткообразная, спазмирующая, но может быть и тупая ноющая, ограниченная нижними отделами брюшной полости и надлобковой областью, возможна иррадиация в прямую кишку, поясницу, бедро. В зависимости от выраженности клинической симптоматики выделяют легкую, умеренную и тяжелую дисменорею (табл. 1) [4].

Постановка диагноза первичной дисменореи требует проведения дифференциально-диагностического поиска и исключения не только вторичной ее причины, но и ряда других заболеваний (табл. 2) [1, 3].

Лечение дисменореи

Целью лечебных мероприятий при дисменорее являются адекватное облегчение болевого синдрома и сохранение нормального качества жизни. Лечение начинается эмпирически, а выбор терапии во многом определяется желанием пациентки. Назначение даже поливитаминов может оказать эффект плацебо, действие которого прогрессивно снижается с 1 по 4-й месяцы с 84, 29, 16 и до 10% соответственно [5].

Препаратами 1-й линии в терапии первичной дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или эстроген-прогестеронсодержащие контрацептивы. Если применение одной группы препаратов неэффективно в течение первых 2–3 мес, можно перейти на препараты другой группы или на комбинацию лекарственных средств. Отсутствие желаемого эффекта в течение 6 мес терапии в 80% случаев ассоциировано с эндометриозом [6].

Существует 2 схемы лечения с помощью НПВП: терапевтическая (с момента появления симптомов) и профилактическая (за несколько дней до предполагаемой менструации). Применение НПВП чаще всего начинают с 1-го дня

Таблица 1. Система оценки степени выраженности дисменореи

Степень	Трудоспособность	Системные симптомы	Анальгетики
0 – менструации безболезненные	Не нарушена	Отсутствуют	Не требуются
1-я – менструальные боли слабо выражены, очень редко нарушают повседневную активность, иногда требуя приема анальгетиков	Нарушается редко	Отсутствуют	Требуются редко
2-я – менструации умеренно болезненные, повседневная активность нарушена, но анальгетики эффективно купируют боль	Умеренно снижена	Единичные	Требуются постоянно
3-я – сильная боль, резкое нарушение повседневной активности, вегетативные симптомы: головная боль, слабость, тошнота, рвота, диарея. Низкий эффект от анальгетиков	Утрчена	Возникают часто	Требуются, но малоэффективны

Таблица 2. Дифференциальная диагностика при дисменорее

Гинекологические причины	Негинекологические причины
<ul style="list-style-type: none"> • Эндометриоз • Воспалительные заболевания органов малого таза • Ретенционные образования яичников • Миома матки • Варикозное расширение вен малого таза • Врожденные пороки развития • Синдром Аллена–Мастерса • Внутриматочная контрацепция • Спаечный процесс в малом тазу • Стриктура или стеноз цервикального канала 	<ul style="list-style-type: none"> • Мальабсорбция • Болезнь Крона • Синдром раздраженной толстой кишки • Хронический запор • Дивертикул Меккеля • Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха • Скелетно-мышечные боли • Острая интермиттирующая порфирия • Мальротация кишечника • Психогенные расстройства

менструации и продолжают в течение 2–3 дней до момента стихания болевого синдрома. При выраженной боли возможно начать терапию за 1–2 дня до менструации. НПВП противопоказаны женщинам с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, коагулопатией, ишемической болезнью сердца, инсультом, пороком сердца, заболеванием печени и аспирилиндуцированной астмой. С осторожностью следует применять препараты у пациенток, получающих антикоагулянтную и системную глюкокортикоидную терапию, препараты лития и петлевые диуретики [3].

Эффективность НПВП в терапии первичной дисменореи доказана по результатам 73 рандомизированных исследований, показавших их преимущество по сравнению с плацебо (отношение шансов 4,50, 95% доверительный интер-

вал 3,85–5,27) и ацетаминофеном (отношение шансов 1,90, 95% доверительный интервал 1,05–3,44) [7].

В настоящее время в арсенале врача имеются неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Из препаратов, относящихся к первому классу, широкое применение получили ибупрофен (400 мг), напроксен (500 мг), диклофенак (10 мг). Все они оказывают приблизительно равный лечебный эффект, устраняя не только менструальную боль, но и сопутствующие симптомы. Второй класс препаратов подавляет экспрессию ЦОГ-2 и незначительно ингибирует ЦОГ-1. Именно этим объясняются значительно меньшее число побочных реакций и большая их эффективность в купировании болевого синдрома. В настоящее время наиболее широко применяются нимесулид (100 мг), мелоксикам (15 мг) и целекоксиб (200 мг); табл. 3 [1].

С точки зрения безопасности большинство авторов рекомендуют использовать именно селективные блокаторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) [8]. Они также являются препаратами выбора в случае тяжелого течения дисменореи и наличия у пациенток заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Для женщин, нуждающихся в контрацепции, назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при первичной дисменорее является методом выбора. Эффективность гормональных контрацептивов достигает 90% и обусловлена подавлением пролиферации эндометрия, значительным снижением в нем концентрации арахидоновой кислоты и, следовательно, образования ПГ [9]. Купирование болевого синдрома достигается при применении низко-

Таблица 3. Эффективные дозы НПВП при первичной дисменорее (мг)

Препарат	Стартовая доза	Кратность применения	Максимальная доза в сутки
<i>Производные пропионовой кислоты</i>			
Ибупрофен	400–600	400–600 каждые 4–6 ч	2400
Напроксен	500	250 каждые 6–8 ч	1250
Напроксен-натриевая соль	550	275 каждые 6–8 ч	1375
Фенопрофен	200	200 каждые 4–6 ч	3200
Кетопрофен	50	25–50 каждые 6–8 ч	300
<i>Производные сульфамидов</i>			
Нимесулид	100	100 2 раза в сутки	200
<i>Фенаматы</i>			
Мефенаминовая кислота	500	250 каждые 6 ч	1000
Меклофеномат	100	50 каждые 4–6 ч	400
<i>Производные ацетиловой кислоты</i>			
Индометацин	50	50 3 раза в сутки	150
Толметин	400	300 3 раза в сутки	1800
Диклофенак	75–100	50 3 раза в сутки	150 (по 100 со 2-го дня)
Этодолак	400	200–400 каждые 6–8 ч	1000
<i>Производные салициловой кислоты</i>			
Дифлунизал	1000	500 2 раза в сутки	1500
<i>Оксиамы</i>			
Мелоксикам	7,5	7,5 1 раз в сутки	15
Пироксикам	20	10–20 1 раз в сутки	20

дозированных (≤ 35 мкг), среднедозированных (> 35 мкг) и даже микродозированных КОК (20 мкг) [10, 11]. Цикличность приема определяется желанием пациентки, но в случае тяжелого течения дисменореи рекомендован непрерывный курс или сокращение промежутка использования пустых таблеток до 4 дней [12].

Лечебный эффект достигается вне зависимости от способа введения лекарственного средства. При сравнении влагиаличного кольца и таблетированных форм частота тяжелой дисменореи снизилась до 5,9% и 6,4% соответственно, при использовании пластыря – до 13% [13].

При наличии противопоказаний к использованию эстрогенсодержащих препаратов может быть рекомендована монотерапия гестагенами (импланты с этоноргестрелом, гестагенсодержащие оральные контрацептивы, внутриматочная спираль с левоноргестрелом) [14, 15].

Первичная дисменорея связана с развитием выраженного сокращения маточной мускулатуры. Поэтому использование средств, расслабляющих мышцу, может быть эффективным. Оксид азота, нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов оказывают токолитическое действие, но практически не используются с этой целью в связи с частотой развития побочных эффектов [16].

Однократное применение 20–40 мг нифедипина значительно ослабляет маточное сокращение и уменьшает боль при первичной дисменорее, но зачастую сопровождается развитием приливов жара, тахикардии и головной боли. Имеется сообщение, что инфузия сернокислой магнезии оказывает положительный эффект при дисменорее, однако проведение ее требует нахождения пациентки в стационаре и в настоящее время четко не разработаны дозы и кратность терапии [17].

Немедикаментозная терапия

В случае отказа пациентки от применения каких-либо лекарственных препаратов могут помочь рекомендации по изменению образа жизни и питания. Положительное воздействие оказывают регулярные занятия физкультурой, сбалансированное питание с низким содержанием кофеина и шоколада, ограничением алкоголя, увеличением в рационе доли продуктов, богатых витаминами, микроэлементами и ненасыщенными жирными кислотами (рыба, яйца, фрукты) [18]. Соблюдение низкожировой вегетарианской диеты в течение 2 мес и молочной диеты с потреблением 3–4 молочных продуктов в сутки в течение 3–5 мес позволило добиться клинического улучшения по сравнению с группами на плацебо [19, 20].

Симптоматическое лечение с прикладыванием теплой грелки на низ живота, расслабляющие упражнения и йога в ряде случаев бывают эффективными. По данным нескольких рандомизированных исследований, суммарно включивших 628 женщин, использование теплой грелки (температура 40°C 8 ч) было так же эффективно, как и применение ибупрофена 400 мг, и более эффективно по сравнению с ацетаминофеном (по 1000 мг каждые 5 ч) [21]. Совместное применение НПВП и локальной гипертермии дало наилучшие результаты в купировании болевого синдрома [22].

Физическая активность в большинстве случаев приводит к усилению болевого синдрома [23]. Только в одном рандомизированном исследовании авторы показали облегчение боли на фоне упражнений и йоги, но качество представленных работ не было очень высоким [24, 25].

Анекдотическим является сообщение о том, что боль во время менструации купируется половой жизнью при достижении оргазма [26].

Дополнительное назначение витаминов E (500 МЕ в день или 200 МЕ 2 раза в сутки, за 2 дня до начала менструации и в течение первых 3 дней кровотечения) [27], B₁ (100 мг в день), B₆ (200 мг в день), омега-3 жирных кислот (1080 мг эйкозопентаеновой кислоты, 720 мг докозагексаеновой кислоты, 15 мг витамина E) [17] и имбиря (750–2000 мг в день с 1 по 3-й дни менструации) [28] ассоциировались со значительным снижением выраженности болевого синдрома по сравнению с плацебо.

В 2016 г. был опубликован метаанализ 42 исследований, посвященных эффективности акупунктуры в купировании

Таблица 4. Результаты клинико-лабораторного обследования	
Клинический анализ крови: • гемоглобин 132 г/л • гематокрит 35% • эритроциты 3,9x10 ¹² /л • лейкоциты 5,5x10 ⁹ /л • тромбоциты 219x10 ⁹ /л	Коагулограмма: • активированное частичное тромбопластиновое время 24 с • протромбиновое время 10,2 с • фибриноген 3,7 г/л • международное нормализованное отношение 0,91
Биохимический анализ крови: • белок общий 66 г/л • глюкоза 4,2 ммоль/л • креатинин 65 ммоль/л • билирубин общий 6,1 мкмоль/л • аспартатаминотрансфераза 19 ед/л • аланинаминотрансфераза 16 ед/л	Гормональный профиль: • фолликулостимулирующий гормон 5,8 мЕД/мл • лютеинизирующий гормон 3,6 мЕД/мл • пролактин 330 мкг/мл • тиреотропный гормон 3,6 мкМЕ/мл • тестостерон 2,4 нмоль/л • дегидроэпандростерон-сульфат 268 мкг/дл
Ультразвуковое исследование органов малого таза	
Вид исследования: трансвагинальный. Исследование проведено на ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert. Тело матки размерами: длина 46 мм, переднезадний 37 мм, ширина 44 мм расположено в anteflexio, по средней линии. Структура миометрия без особенностей. М-эхо: 6 мм. Структура соответствует I фазе. Контуры эндометрия на границе с внутренним мышечным слоем четкие, не деформированы. Шейка матки: длина 30 мм, структура мышечного слоя однородная, цервикальный канал сомкнут, линия смыкания четкая, ровная. Эндоцервикс однородной структуры. Область правых придатков: яичник определяется в типичном месте. Размеры: 30x21x18 мм, объем 6,4 см ³ . Строма однородной структуры. По периферии в одном срезе не более 10 фолликулов с максимальным диаметром до 10 мм. Область левых придатков: яичник определяется в типичном месте. Размеры: 26x21x16 мм, объем 5,3 см ³ . Строма однородной структуры. По периферии в одном срезе не более 10 фолликулов с максимальным диаметром до 10 мм. Жидкость в позадиоматочном пространстве: не определяется. Объемные образования в области малого таза: не определяются. При цветовом доплеровском картировании васкуляризация матки и яичников соответствует физиологической и возрастной норме. Заключение: ультразвуковая картина соответствует пролиферативной фазе менструального цикла	

дисменореи [29]. Также опубликован ряд статей в Японии и Китае, посвященных возможности применения травяных сборов для облегчения боли [17, 30].

Клинический случай

В клинику обратилась пациентка М. 19 лет с жалобами на крайние болезненные менструальные кровотечения.

Anamnesis vitae. Соматический статус: хронические заболевания отрицает. Рост 165 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела 19,8. Аллергических реакций на лекарственные препараты нет. Операций в анамнезе не было.

Гинекологический анамнез: менархе с 11 лет, менструации по 5–6 дней через 28 дней, умеренные (смена в сутки до 4 прокладок), болезненные. Беременностей в анамнезе не было. Половая жизнь с 16 лет, предохранение – презерватив. Гинекологические заболевания: эктопия шейки матки, кандидозный вульвовагинит.

Anavnesis morbi. Болезненные менструальные кровотечения отмечает с менархе, но усиление болевого синдрома произошло в течение последнего года. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) выраженность боли 7–8 баллов, боль появляется в 1-й день менструации, сопровождается тошнотой, рвотой, потерей сознания. Выполнение обычной деятельности невозможно. Пациентка с целью купирования боли принимала ацетаминофен 500 мг (максимально до 6 таблеток в сутки), на фоне чего появлялся дискомфорт в эпигастральной области. Боль постепенно проходила к 3-му дню менструации. Было проведено полное клинико-лабораторное обследование (табл. 4).

В результате проведенного обследования у пациентки не было выявлено структурной патологии органов малого таза, а также изменений в лабораторных показателях. Был сформулирован диагноз «первичная дисменорея 2–3-й степени».

В связи с тем, что ранее больная не получала стандартной терапии, предложено начать лечение с НПВП. С учетом данных о дискомфорте после применения ацетаминофена и низкой его эффективности с целью минимизации влияния лекарства на слизистую желудочно-кишечного тракта и достижения максимального эффекта был назначен препарат Нимесил (нимесулид), преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Рекомендовано применение Нимесила по

100 мг 2 раза в сутки, начало терапии за 1 день до менструации, длительность терапии 3–4 дня или до купирования болевого синдрома, но не более 15 дней. Пациентке выдан дневник для фиксации степени выраженности боли по ВАШ с обязательной оценкой не только самих болевых ощущений, но и вегетативных проявлений дисменореи и времени, проходящего от приема Нимесила до облегчения симптоматики.

Через 3 мес были осуществлены повторный осмотр и анализ эффективности назначенной терапии. Пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия и практически полное купирование дисменореи. По результатам анализа записей дневника выявлено, что в первый месяц пациентка начала принимать Нимесил по 100 мг 2 раза в сутки с 1-го дня менструации с момента появления болевого синдрома. До начала терапии боль по ВАШ была 6 баллов, через 40 мин после использования препарата боль уменьшилась до 4 баллов по ВАШ. В течение последующих 3 дней терапии отмечались болевые ощущения в пределах 2–3 баллов по ВАШ, не нарушающие обычного ритма жизни. Тошноты, рвоты, поноса и потери сознания выявлено не было. Со 2-го месяца терапии пациентка начала использовать Нимесил за 1 день до ожидаемого менструального кровотечения, что привело к уменьшению продолжительности боли до 2 дней и общей длительности использования препарата – до 3 дней. По ВАШ выраженность боли в 1-й день менструации составила 3 балла, во 2 и 3-й дни – 1–2 балла. Субъективная оценка пациенткой эффективности терапии была высокой.

Заключение

Целью терапии первичной дисменореи является купирование болевого синдрома. При классическом течении заболевания терапия может быть назначена эмпирически и начинается с НПВП и/или КОК.

Для пациенток, не нуждающихся в контрацепции или имеющих противопоказания к использованию эстроген-гестагеноносодержащих средств, препаратами первого выбора является НПВП или ацетаминофен (Grade 2B). Из НПВП предпочтение отдается наиболее эффективным и безопасным препаратам из группы препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).

Для пациенток, нуждающихся в контрацепции, стартовой терапией является применение любых эстроген-гестагеновых препаратов или монотерапии гестагенами.

При отсутствии эффекта от монотерапии в течение 3 мес необходимо перейти на комбинированное лечение с одновременным назначением НПВП и КОК. Недостижение желаемого результата через 6 мес является показанием для проведения лечебно-диагностической лапароскопии.

Литература/References

1. Majoribanks J, Proctor M, Farquhar C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (review). *Cochrane Database Systematic Rev* 2010; 20: 1.
2. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001; 358: 1287.
3. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril* 2004; 81: 493.
4. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 655.
5. Fedele L, Marchini M, Acaia B et al. Dynamics and significance of placebo response in primary dysmenorrhoea. *Pain* 1989; 36: 43.
6. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyankitina@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

7. Majoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001751.
8. Zbradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhoea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185.
9. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002120.
10. Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhoea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 270.
11. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhoea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 97.
12. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr. Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. *Contraception* 2010; 81: 215.
13. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007; 75: 420.
14. Lindb I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhoea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1953.
15. Walch K, Unfried G, Huber J et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception* 2009; 79: 29.
16. Morgan PJ, Kung R, Tarsbis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 403.
17. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002124.
18. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD002124.
19. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhoea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 245.
20. Abdul-Razzak KK, Ayoub NM, Abu-Taleb AA, Obeidat BA. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhoea. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 377.
21. Akin M, Price W, Rodriguez G Jr et al. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhoea. *J Reprod Med* 2004; 49: 739.
22. Lee B, Hong SH, Kim K, et al. Efficacy of the device combining high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and thermotherapy for relieving primary dysmenorrhoea: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 58.
23. Golomb LM, Solidum AA, Warren MP. Primary dysmenorrhoea and physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 906.
24. Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004142.
25. Yang NY, Kim SD. Effects of a Yoga Program on Menstrual Cramps and Menstrual Distress in Undergraduate Students with Primary Dysmenorrhoea: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2016; 22: 732.
26. Hatcher RA. Counseling couples about coitus during menstrual flow. *Contracept Technol Update* 1981; 2: 167.
27. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad AA. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112: 466.
28. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhoea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med* 2015; 16: 2243.
29. Smith CA, Armour M, Zhu X, et al. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD007854.
30. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A et al. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005288.