

# НПВП в лечении пациенток с первичной дисменореей

В.В.Коренная

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

## Резюме

Первичная дисменорея является одной из наиболее частых форм нарушения менструального цикла в молодом возрасте. Нередко она приводит к утрате трудоспособности пациенток на несколько дней и требует назначения эффективных и быстродействующих средств. Первой линией терапии при первичной дисменорее признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При стойком нарушении менструальной функции, приводящем к повторяющимся эпизодам боли, возможно назначение комбинированных гормональных контрацептивов. Эффективность альтернативных методов лечения хотя и подтверждена рядом исследователей, однако уступает традиционным подходам. Согласно последним данным высокую эффективность в лечении первичной дисменореей показал НПВП ибупрофен в дозе 400 мг.

**Ключевые слова:** первичная дисменорея, НПВП, ибупрофен 400 мг.

## NSAIDs in the treatment of patients with primary dysmenorrhea

V.V.Korennaia

## Summary

Primary dysmenorrhea is one of the most common forms of menstrual disorders in young age. This often leads to disablement of patients for several days and requires high-speed and efficient preparations. The first line of therapy in primary dysmenorrhea is considered to be the nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). When persistent menstrual dysfunction occurs, leading to recurrent episodes of pain, perhaps the appointment of combined hormonal contraceptives can be considered as the best method. The effectiveness of alternative treatments, although confirmed by a number of researchers, it lags behind the traditional approaches. According to recent data, the highest efficiency in the treatment of primary dysmenorrhea was shown by NSAID ibuprofen 400 mg.

**Key words:** primary dysmenorrhea, NSAIDs, ibuprofen 400 mg.

## Сведения об авторе

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: drkorennaia@mail.ru

## Введение

Первичная дисменорея (ПД) характеризуется появлением циклических болей в нижних отделах живота за несколько часов до менструации и в первые дни менструального цикла, в отсутствие органической патологии со стороны органов малого таза [1, 2]. Наиболее часто ПД встречается у молодых женщин. По данным различных источников, до 90% девушек хотя бы раз в жизни испытывают симптомы ПД [3–5], а для 14–50% из них они становятся причиной временной утраты трудоспособности на несколько часов или дней [6].

## Проявления

Боль достигает максимальной интенсивности на пике кровотечения и может быть острой, схваткообразной, распирающей или тупой. Чаще всего она локализуется по средней линии в надлобковой области, но может и не быть четко локализованной. Боль может иррадиировать в поясничную область, прямую кишку или бедро [7]. Продолжительность приступа в большинстве случаев не превышает 48–72 ч и может сопровождаться тошнотой или рвотой, усталостью, тахи- и брадикардией, потливостью, учащением позывов к мочеиспусканию, тенезмами, головными болями, головокружением. Реже отмечаются повышение температуры, отеки, зуд кожи, возможно развитие синкопальных состояний [7–11].

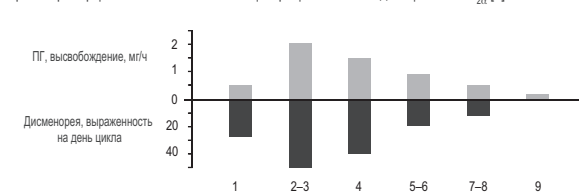
Появление подобных нарушений связывают с повышенной выработкой простагландинов (ПГ) и вазовагальными реакциями в ответ на спазм гладкой мускулатуры миометрия.

## Факторы риска

Возникновение описанных симптомов в молодом возрасте, вскоре после менархе, во многом свидетельствует в пользу ПД. К основным факторам риска ПД помимо возраста относят раннее становление менструального цикла, длительные и обильные менструации, семейный анамнез, отсутствие в анамнезе родов per vias naturalis, курение, психоэмоциональное напряжение. Данные о взаимосвязи ПД с ожирением, социально-экономическим статусом и потреблением алкоголя неоднозначны [12–17].

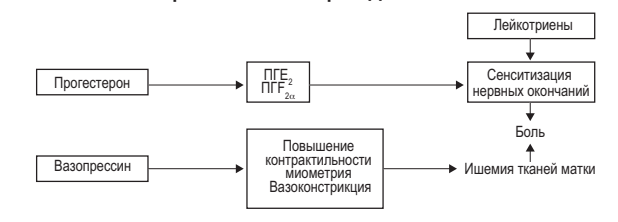
Рис. 1. Выраженность дисменореей в зависимости от продукции ПГ.

У большинства женщин патологическая сократительная активность миометрия обусловлена гиперпродукцией ПГ<sub>2α</sub> в течение менструального цикла [1]. Интенсивность менструальной боли и других ассоциированных симптомов (тошнота, диарея и др.) прямо пропорционально зависит от концентрации высвобождающегося ПГ<sub>2α</sub> [2].



1. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives. Am J Med 1981; 70: 535–41.  
2. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol 2006; 108: 428–41.

Рис. 2. Механизм развития боли при ПД.



## Этиопатогенетические особенности

Среди теорий, объясняющих патогенез ПД, наиболее признанной считается простагландиновая, согласно которой в результате избыточной продукции ПГ повышается сократительность миометрия, возникают его ишемия и сенситизация периферических нервных окончаний [1, 18].

Под воздействием половых гормонов в секреторном эндометрии вырабатываются такие ПГ, как ПГФ<sub>2α</sub> и ПГЕ<sub>2</sub>. К концу лютеиновой фазы их концентрация в эндометрии увеличивается по сравнению с фолликулярной в 3 раза [19, 20]. Являясь стимуляторами сокращений гладкомышечных

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика при ПД**

Дифференциальный диагноз при дисменорее		
Первичная дисменорея	Эндометриоз	
	Аденомиоз	
Вторичная дисменорея	Рождающийся миоматозный узел	
	Аномалии развития, органические заболевания или функциональные нарушения, приводящие к обструкции цервикального канала	
	Перекрут придатков матки, перфорация кистозных образований придатков матки	
	ИППП, воспалительные заболевания малого таза, пельвиоперитонит	
	Травматические повреждения органов малого таза, в том числе синдром Алена–Мастерса	
	Gravida extra uterinae	
	Предменструальный дисфорический синдром	
	Экстрагенитальные заболевания	Синдром раздраженного кишечника
		Хронический колит
Дивертикулит		
Аппендицит		
Мезентериальный тромбоз		
Внутрибрюшное кровотечение и перитонит любой этиологии		
Пищевая токсикоинфекция		
Почечная колика		
Острый пиелонефрит		
Интерстициальный цистит		
Невралгия, нейропатия		

волокон и вазоконстрикторами, ПГ приводят к уменьшению перфузии крови в тканях и ишемии [19] (рис. 1).

Ишемизация тканей сопровождается снижением энергопродукции, угнетением аэробного и активацией анаэробного пути утилизации глюкозы, нарушением активного транспорта ионов через мембраны с раскрытием агонист-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов и увеличением концентрации свободного цитозольного кальция, повышением кислотности среды, ускорением образования продуктов перекисного окисления липидов и усилением оксидативного стресса [21]. Эти изменения не только приводят к болевому раздражению нервных окончаний, но и поддерживают его какое-то время. Помимо ПГ важная роль в патогенезе боли при ПД отводится лейкотриенам, вазопрессину и стимуляции нейронов типа C [22, 23] (рис. 2).

### Диагностика

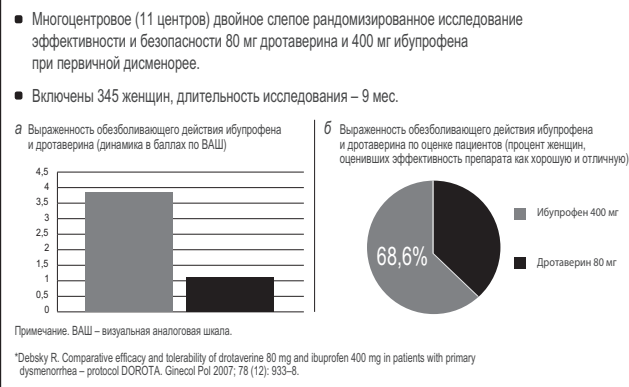
Диагноз ПД является диагнозом исключения, так как нет специфических тестов, подтверждающих первичный характер процесса. При постановке диагноза могут проводиться исследование клинического анализа крови и общего анализа мочи, оценка СОЭ, исследование хорионического гонадотропина человека и СА-125, обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), методом иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции, выполнение ультразвукового исследования органов малого таза, гистеросальпингографии, внутривенной пиелографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Дифференциальная диагностика в первую очередь направлена на исключение органических причин заболевания (табл. 1). В случае вторичного характера дисменореи устранение причины чаще всего ведет к полному выздоровлению пациентки.

### Терапевтические возможности

Для лечения ПД в настоящее время применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гормональные контрацептивы, витаминные препараты, фитотерапия и физиотерапевтические процедуры. Выбор метода лечения напрямую зависит от понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе ПД. Витамины, фитопрепараты и физиотерапия могут рассматриваться в каче-

**Рис. 3. Эффективность при лечении ПД по сравнению с дротаверином\*.**



стве самостоятельных методов лечения только у женщин, которым противопоказаны традиционные подходы [20]. Согласно большинству рекомендаций по лечению ПД нет достоверных данных, подтверждающих эффективность иглоукалывания, мануальной терапии и прогревания [24].

### Нестероидные противовоспалительные препараты

Первой линией терапии при ПД являются НПВП (уровень доказательности 1А). Это патогенетически оправдано, так как препараты, относящиеся к этой группе, ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, отвечающий за синтез ПГ.

Метаанализ 56 работ, посвященных роли НПВП в лечении ПД [25], показал, что такие препараты, как ибупрофен, напроксен, мефенаминовая и ацетилсалициловая кислоты, эффективны для купирования болевого синдрома. В последовавшем обзоре было продемонстрировано, что напроксен и ибупрофен по своей эффективности превосходят ацетилсалициловую кислоту. В то же время среди всех изученных НПВП для лечения ПД соотношение «риск–польза» является наилучшим при применении ибупрофена [26]. Ибупрофен (Нурофен®) подавляет продукцию ПГ в эндометрии до уровня, характерного для нормального менструального цикла, и не влияет на фазы развития эндометрия [32].

Ибупрофен обладает не только периферическим, но и центральным обезболивающим действием [33].

Известно, что ЦОГ-2 отвечает за выработку ПГ. Большинство НПВП неселективны и ингибируют синтез как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Однако в сравнительном исследовании традиционных ингибиторов ЦОГ и селективных ингибиторов ЦОГ-2 не было подтверждено превосходство вторых в купировании болевого синдрома при дисменорее [27].

Высказывалось и предположение о сравнимой эффективности спазмолитиков и НПВП в лечении ПД. Однако экспериментальные работы не подтвердили это предположение [30]. По скорости купирования боли они уступали ибупрофену (рис. 3).

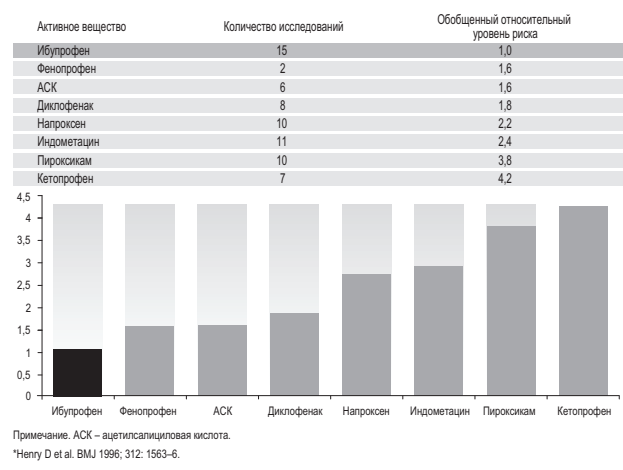
На сегодняшний день спазмолитики не включены в международные стандарты лечения ПД [37].

НПВП признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ПД, даже несмотря на возможные нежелательные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [24]. Данные когортных обзорных сравнительных исследований по оценке таких нежелательных явлений отмечают наиболее высокий профиль безопасности ибупрофена по сравнению с другими НПВП [28, 29] (рис. 4).

В той ситуации, когда пациентке с ПД необходима контрацепция и/или НПВП недостаточно эффективны, возможно назначение гормональных контрацептивов. В ряде исследований показано, что оральные контрацептивы (ОК) снижают выработку ПГ [31], тем самым уменьшая сократимость миоцитов и выраженность болей у женщин с ПД. Гормональные контрацептивы также являются препаратами 1-й линии при дисменорее. По данным ряда авторов, уменьшение болей на фоне приема низкодозированных ОК отмечают не менее 60% женщин [32]. При необходимости возможно назначение сочетанной терапии ОК и НПВП [36].

**Рис. 4. Профиль безопасности ибупрофена: влияние на ЖКТ.**

Сравнение рисков нежелательных явлений для ЖКТ при использовании ибупрофена и других НПВП. Данные метаанализа: ибупрофен демонстрировал минимальный относительный риск среди всех оцениваемых препаратов\*.



Опираясь на современные данные, можно сделать вывод о том, что ПД является распространенным состоянием, ведущим к снижению трудоспособности женщин в наиболее активном периоде их жизни. Очень важно на этапе первичного обращения пациентки к гинекологу провести полное клинико-лабораторное обследование для исключения urgentных ситуаций, аномалий развития половых органов, воспалительных заболеваний малого таза и эндометриоза. При выборе терапии для пациенток с ПД стоит опираться на данные доказательной медицины, подтверждающие высокую эффективность НПВП. Представителем этой группы, в частности, является ибупрофен. Он обладает высокой аналгетической активностью, сопоставимой с таковой или превосходящей ее у других НПВП. Низкие частота и тяжесть проявления побочных эффектов в сочетании с эффективностью остаются ведущими преимуществами ибупрофена. Известно, что интенсивность менструальной боли и других ассоциированных симптомов ПД прямо пропорциональна концентрации высвобождающегося ПГФ<sub>2α</sub>. Применение ибупрофена способствует подавлению продукции ПГЕ<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub> в эндометрии до уровня, характерного для нормального менструального цикла.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях подтвержден высокий профиль эффективности ибупрофена в дозе 400 мг. Кроме того, по данным сравнительных исследований и метаанализов ни один из вновь появившихся НПВП не превзошел ибупрофен по эффективности при симптомах ПД [23, 33, 35, 36].

Нурофен® Экспресс Леда – новая форма выпуска препарата Нурофен®; содержание активного вещества (натрия дигидрат ибупрофена) – 400 мг в 1 таблетке. Известно, что натрия дигидрат ибупрофена обладает высокой биодоступностью и, всасываясь в кишечнике, достигает максимальной концентрации уже через 30–35 мин [36]. Этот показатель крайне важен, так как при дисменорее имеет большое значение скорость купирования болевого синдрома.

Таким образом, ибупрофен – эффективное и безопасное средство, препарат выбора в купировании симптомов ПД.

#### Литература

- Umland EM, Weinstein LC, Buchanan EM. Menstruation-related disorders. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
- Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V et al. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 1117–46.
- Hall JE. Menstrual disorders and pelvic pain. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- Johnson J. Level of knowledge among adolescent girls regarding effective treatment for dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 398–402.
- Campbell MA, McGrath PJ. Use of medication by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 905–13.

- Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981; 68: 661–4.
- Iglesias EA, Coupey SM. Menstrual cycle abnormalities. *Diagnosis and management. Adolesc Med* 1999; 10 (2): 255–73.
- Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 1999; 60 (2): 489–96.
- Banikarim C, Middleman AB. Primary dysmenorrhea in adolescents. *Up To Date Online*.
- Emans SJ, Laufer RL, Goldstein DP. *Pediatric & adolescent gynecology*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; p. 417–22.
- Twigg J. Dysmenorrhoea. *Curr Obstet Gynaecol* 2002; 12: 341–5.
- Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 55–8.
- Pullon S, Reinken J, Sparrow M. Prevalence of dysmenorrhoea in Wellington women. *N Z Med J* 1988; 101 (839): 52–4.
- Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97 (7): 588–94.
- Harlow S, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (11): 1134–42.
- Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Garland FC. The association of behavior and lifestyle factors with menstrual symptoms. *J Womens Health Gen Based Med* 1999; 8 (9): 1185–93.
- Alonso C, Coe CL. Disruptions of social relationships accentuate the association between emotional distress and menstrual pain in young women. *Health Psychol* 2001; 20 (6): 411–6.
- Purcell KJ, Taylor RN. Disorders of the female reproductive tract. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.
- Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 1143–50.
- Zhu X, Proctor M, Bensoussan A et al. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD005288.
- Патофизиология. Учебник. В 2 т. Под ред. ВВ.Новицко, ЕД.Гольдберг, ОИ.Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
- Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD004142.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD001751.
- SOGC clinical practice guideline. *JOGC*. Décembre 2005; 169: 1117–30.
- Barbieri RL. Primary dysmenorrhea in adults. *Up To Date Online*.
- Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 780–9.
- De Mello NR, Baracat EC, Tomaz G et al. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 667–73.
- Henry D et al. *BMJ* 1996; 312: 1563–6.
- Castellasque J et al. *Drug Safety* 2012; 35: 1127–46.
- Debski R. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhoea – protocol DOROTA. *Ginekol Pol* 2007; 78 (12): 933–8.
- Hauksson A, Ekström P, Juchnicka E et al. The influence of a combined oral contraceptive on uterine activity and reactivity to agonists in primary dysmenorrhoea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68 (1): 31–4.
- Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD002120.
- Dawood MY. Primary Dysmenorrhea. *Advances in Pathogenesis and Management. Obstet Gynecol* 2006; 108: 428–41.
- Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю.Д.Игнатова, В.Г.Кукеса, В.И.Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Marchini M et al. *International J Clin Pharm Therap* 1995; 9: 491–7.
- Colombo F et al. Comparative evaluation of the efficacy of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Ann Ost Gynecol Med Perinat* 1990; 111 (3): 205–8.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Экспресс Леда.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives*. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2010.