

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ В КОРРЕКЦИИ ДИСМЕНОРЕИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

AGE-ASSOCIATED EFFICACY OF LOW-DOSE COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES IN THE CORRECTION OF DYSMENORRHEA: RESULTS OF A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

**I. Timofeev
V. Ponomarev
V. Artyushkov
D. Glashev**

Summary. This study is devoted to the assessment of age-related characteristics of the effectiveness of low dose combined oral contraceptives (COCs) in the correction of dysmenorrhea.

Aim: To evaluate the age-dependent efficacy of low-dose combined oral contraceptives (COCs) compared to NSAIDs in women with dysmenorrhea.

Materials and methods: A prospective randomized trial included 500 patients (COC group — 350, control — 150). Pain intensity was measured using VAS and SF-36.

Results: COC group showed 62 % pain reduction in women aged 18–25 ($p < 0.001$), vs. 31 % in the control group ($p < 0.05$). No significant difference was found in the 36–45 subgroup ($p = 0.18$).

Conclusion: The results showed that younger women (18–25 years) experienced a more pronounced reduction in pain and improvement in general condition compared to women in older age groups. In women over 35 years of age, the therapeutic effect was less pronounced, which may be due to age-related changes in hormonal levels and metabolic characteristics. The obtained data emphasize the need for an individualized approach to the treatment of dysmenorrhea, considering age factors, to increase its effectiveness and patient comfort.

Keywords: dysmenorrhea combined oral contraceptives, age-related differences, randomized trial, pain management.

Тимофеев Илья Александрович

Врач акушер-гинеколог,

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар

iliya.timofeew@yandex.ru

Пономарев Владислав Викторович

доктор медицинских наук, профессор,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный

медицинский университет»;

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар

pvvkmldo@gmail.com

Артюшков Виктор Валерьевич

кандидат медицинских наук,

врач акушер-гинеколог высшей категории,

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар

11vik@mail.ru

Глашев Денис Александрович

клинический ординатор,

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный

медицинский университет», г. Краснодар

denis_g999@list.ru

Аннотация. Настоящее исследование посвящено оценке возрастных особенностей эффективности низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в коррекции дисменореи.

Цель: сравнить возраст-зависимый эффект низкодозированных КОК и НПВС у женщин 18–45 лет с дисменореей.

Материалы и методы: в проспективное рандомизированное исследование включено 500 пациенток (основная группа — 350, контрольная — 150). Динамика боли оценена по ВАШ и опроснику качества жизни SF-36.

Результаты: в группе КОК у женщин 18–25 лет зафиксировано снижение боли на 62 % ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе (НПВС) — на 31 % ($p < 0,05$). В возрастной подгруппе 36–45 лет разница между группами была статистически незначимой ($p = 0,18$).

Заключение: результаты показали, что у молодых женщин (18–25 лет) наблюдается более выраженное снижение боли и улучшение общего состояния по сравнению с женщинами старших возрастных групп. У женщин старше 35 лет терапевтический эффект был менее выражен, что может быть связано с возрастными изменениями гормонального фона и особенностями метаболизма. Полученные данные подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к терапии дисменореи с учетом возрастных факторов для повышения ее эффективности и комфорта пациенток.

Ключевые слова: дисменорея, комбинированные оральные контрацептивы, возрастные различия, рандомизированное исследование, болевой синдром.

Введение

Историческая веха: первые КОК (Enovid, одобрен в США для контрацепции в 1960 г.) стали результатом работ Грегори Пинкуса, Джона Рока и Мин-Чуэ Чанга. Изначально содержавшие высокие дозы гормонов (150 мкг МЭЭ + 9.85 мг норэтинодрела), они дали женщинам беспрецедентный контроль над фертильностью. Однако ключевым для современной практики стал их эволюционный путь: переход к низкодозированным формам (20–35 мкг этинилэстрадиола/современные эстрогены вроде эстрадиола валерата) и внедрение прогестинов новых поколений (дезогестрел, гестоден, дроспиренон, ципротерона ацетат, диеногест), что существенно улучшило профиль безопасности и переносимость.

Сегодня КОК — неотъемлемый инструмент врача, выходящий далеко за рамки контрацепции. Их назначение базируется на глубоком понимании механизмов действия.

Механизм действия КОК основан на синергическом эффекте двух компонентов: синтетического эстрогена (чаще этинилэстрадиол — ЭЭ, или современные аналоги, как эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат) и синтетического прогестина (различных поколений и классов). Их взаимодействие реализует контрацептивный и терапевтический эффект через несколько взаимосвязанных уровней:

1. Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) — Основной контрацептивный механизм:
 - Эстроген: угнетает секрецию гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) по принципу отрицательной обратной связи.
 - Прогестин: подавляет пульсирующую секрецию ГнРГ гипоталамусом и напрямую ингибирует гипофиз.
 - Результат: существенное снижение секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, что критически важно, лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом. Низкий ФСГ препятствует селекции и развитию доминантного фолликула. Отсутствие пика ЛГ (достигаемое даже низкодозированными КОК) блокирует овуляцию — это главный механизм предотвращения беременности (эффективность >99 % при идеальном приеме). Отсутствие развивающегося фолликула также означает отсутствие последующего желтого тела и, следовательно, подавление выработки эндогенных эстрадиола и прогестерона яичниками.
2. Изменение цервикальной слизи (Дополнительный контрацептивный барьер):
 - Прогестин: оказывает доминирующее влияние, стимулируя секрецию цервикальными железами

густой, вязкой, непроницаемой для сперматозоидов слизи с малым количеством канальцев («папоротникообразование» отсутствует). Этот эффект развивается быстро (в течение часов после приема) и является важным резервным механизмом, особенно в начале приема упаковки или при пропуске таблеток (когда подавление овуляции может быть неполным).

3. Изменение эндометрия (Дополнительный контрацептивный и терапевтический эффект):
 - Прогестин: вызывает децидуальную трансформацию стромы и атрофию железистого эпителия эндометрия. Это делает эндометрий тонким, компактным, с малым количеством прямых желез и неблагоприятным для имплантации оплодотворенной яйцеклетки

Дисменорея, несмотря на высокую распространенность (60–93 % в популяции), остается недостаточно изученной в контексте возрастных особенностей терапии [12, с. 47]. Современные клинические рекомендации предлагают НПВС и КОК в качестве первой линии, однако дискуссия об оптимальном выборе препарата для разных возрастных групп продолжается [7]. В частности, данные о применении низкодозированных КОК у женщин позднего репродуктивного возраста противоречивы [11, р. 123].

Цель исследования — оценка возраст-зависимого ответа на терапию КОК и НПВС при дисменорее с акцентом на клинко-гормональные корреляции.

Материалы и методы исследования

Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 12 месяцев (2022–2024 гг.). Рандомизация осуществлялась с использованием электронной платформы RandomizeR с централизованным распределением пациентов. Стратификация проводилась по следующим критериям:

- Возрастные группы (18–25, 26–35 и 36–45 лет)
- Индекс массы тела (<25, 25–30, >30 кг/м²)
- Исходная интенсивность болевого синдрома (ВАШ <7 и ≥7 баллов)

Участники исследования

В исследование включены 500 женщин с установленным диагнозом первичной дисменореи (коды МКБ-10 N94.4–N94.6). Критерии включения:

- Возраст 18–45 лет
- Регулярный менструальный цикл (21–35 дней)
- Отсутствие органической патологии по данным трансвагинального УЗИ
- Подписанное информированное согласие

Критерии исключения:

- Вторичная дисменорея
- Противопоказания к приему КОК или НПВС
- Прием гормональных препаратов в предшествующие 3 месяца

Интервенции

Пациенты были рандомизированы в две группы:

1. Основная группа (n=350):
 - Препарат: КОК, содержащий дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 20 мкг
 - Режим приема: 24+4 (24 дня активных таблеток + 4 дня плацебо)
 - Продолжительность: 12 месяцев
2. Группа сравнения (n=150):
 - Препарат: ибупрофен 400 мг
 - Режим приема: по требованию при возникновении боли, но не более 1200 мг/сутки
 - Продолжительность: 12 месяцев

Методы оценки

Первичные конечные точки:

- Изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3, 6 и 12 месяцев терапии
- Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36

Вторичные конечные точки:

- Уровень простагландина F2α в менструальной крови (метод ИФА) в подгруппе пациентов (n=100)
- Влияние сопутствующих факторов (ИМТ, курение, физическая активность) на эффективность терапии
- Частота побочных эффектов

Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$. Для оценки клинической значимости использовали величину эффекта (Cohen's d).

Контроль качества

Для обеспечения достоверности данных:

- Ведение индивидуальных дневников пациенток
- Ежемесячный мониторинг комплаенса
- Централизованный контроль качества УЗИ-исследований
- Двойной ввод данных в электронную базу

Статистический анализ:

- Для сравнения групп: критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Данна.

— Многофакторный регрессионный анализ (пакет RStudio).

Результаты:

Таблица 1.

Сравнительная эффективность терапии через 6 месяцев

Группа	Δ ВАШ (баллы)	Улучшение SF-36 (%)	p-value
КОК 18–25	-4.9 ± 1.2	28.5 ± 6.1	<0.001
Контроль 18–25	-2.5 ± 1.1	12.3 ± 4.8	0.02
КОК 36–45	-1.3 ± 0.9	8.7 ± 3.2	0.18

Ключевые наблюдения:

- У 22 % пациенток 18–25 лет в группе КОК зафиксирована полная ремиссия боли.
- У женщин с ИМТ >30 эффективность КОК снижалась на 15 % ($p = 0.04$).

Обсуждение

Полученные данные согласуются с исследованиями, подчеркивающими роль гормональной регуляции в патогенезе дисменореи у молодых женщин [13, р. 90]. Ограниченная эффективность КОК в группе 36–45 лет может быть связана с накоплением коморбидной патологии (например, аденомиоза), требующей комбинированной терапии [4, с. 56].

Инновационный аспект:

Впервые продемонстрировано влияние ИМТ на ответ к КОК, что указывает на необходимость персонализации лечения.

Ограничения:

- Не учитывались диетические привычки.
- Отсутствие длительного катамнеза (более 1 года).

Результаты: В группе КОК у женщин 18–25 лет зафиксировано снижение боли на 62 % ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе (НПВС) — на 31 % ($p < 0,05$). В возрастной подгруппе 36–45 лет разница между группами была статистически незначимой ($p = 0,18$).

Заключение

1. Низкодозированные КОК — оптимальный выбор для женщин 18–35 лет с первичной дисменореей.
2. Пациенткам старше 35 лет рекомендовано расширенное обследование (УЗИ, онкомаркеры) перед назначением терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние приема комбинированных оральных контрацептивов на здоровье женщины / А.А. Журина, А.Е. Галаева, М.А. Пахомов, А.М. Морозов // Forcipe. 2020. Т. 3, № 51. С. 57–58.
2. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов для фармакотерапии предменструального синдрома и дисменореи при сопутствующих нарушениях психоневрологического характера / Е.А. Мостовская, А.Ц. Кошкина, О.В. Курушина [и др.] // Молодежный инновационный вестник. 2024. Т. 13, № 2. С. 85–86.
3. Иванов В.А., Зайцева О.Ю. Проблема дисменореи в современном обществе // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2023. Т. 3. С. 74–80.
4. Иванова О.В. Коморбидность при дисменорее // Акушерство и гинекология. 2024. № 1. С. 55–60.
5. Мынко О.И., Ашрафзянова Д.Р., Лобанова В.В. Комбинированные оральные контрацептивы: частота применения и возникновения побочных эффектов у женщин репродуктивного возраста // Энигма. 2020. № 26. С. 105–114.
6. Персонифицированная контрацепция (индивидуальный подбор комбинированных оральных контрацептивов в практике акушера-гинеколога) / Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Л.Е. Радецкая // Охрана материнства и детства. 2022. № 1(39). С. 79–84.
7. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации: Дисменорея. М., 2023. 34 с. URL: http://disuria.ru/_Id/15/1501_kr24N94MZ.pdf (дата обращения: 14.03.2025).
8. Филиппова И.Л. Психосоматические предпосылки болевого синдрома при дисменорее // Мечниковские чтения-2022: материалы 95-ой Всерос. науч.-практ. студенческой конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 28 апреля 2022 г. Санкт-Петербург, 2022. Ч. I. С. 38–39.
9. Хурасева А.Б., Святченко К.С. Двойной удар: использование комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном в коррекции дисменореи и акне у девушек-подростков // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20, № 6. С. 14–17.
10. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом при обильных менструальных кровотечениях и дисменорее в реальной клинической практике / А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская, Е.В. Мишарина, А.А. Савина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21, № 4. С. 82–91.
11. ACOG. Committee Opinion No. 785: Dysmenorrhea // Obstetrics and gynaecology. 2023. Vol. 141 (2). P. 123–130.
12. Barcikowska Z. Inflammatory biomarkers in dysmenorrhea // Journal of Clinical Medicine. 2023. Vol. 12 (3). P. 45–52.
13. Chen L. Age-related differences in prostaglandin metabolism // Reproductive Sciences. 2024. Vol. 31 (1). P. 89–97.

© Тимофеев Илья Александрович (iliya.timofeew@yandex.ru); Пономарев Владислав Викторович (pvvkmldo@gmail.com);
 Артюшков Виктор Валерьевич (11vik@mail.ru); Глашев Денис Александрович (denis_g999@list.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»