

# Дисменорея: нові терапевтичні можливості

Г. І. Резніченко

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

## Резюме

Дисменорея — поширений, але часто недооцінений синдром, який все ще залишається клінічним викликом. Дисменорею нерідко плутають з передменструальним синдромом та передменструальним дисфоричним розладом, через схожість симптомів і недостатню ефективність традиційних методів лікування. Останні досягнення фармакології у сфері вивчення комбінованих пероральних контрацептивів пропонують нові рішення. Одним із них є Дровеліс — унікальний препарат, який поєднує естетрол (Е4, природний тканинно-селективний естроген) і дроспіренон, що відкриває нові терапевтичні можливості. Унікальна фармакодинаміка естетролу забезпечує мінімальний вплив на печінковий метаболізм і пов'язана з нижчим ризиком тромботичних ускладнень. Результати клінічних досліджень підтверджують високу ефективність Дровеліса у зменшенні менструального болю, покращенні якості життя пацієнток із первинною та вторинною дисменореєю, а також демонструють профіль безпеки, співставний із плацебо. Ін вітро дослідження свідчать про відсутність резистентності до естетролу, що відкриває перспективи для довготривалої терапії, особливо у пацієнток із хронічними гінекологічними захворюваннями, такими як ендометріоз. Таким чином, Дровеліс можна розглядати як інноваційний, ефективний і безпечний підхід до лікування дисменореї, що відповідає сучасним вимогам персоналізованої медицини.

**Ключові слова:** дисменорея, нові терапевтичні можливості, Естетрол, Дроспіренон, комбіновані пероральні контрацептиви, гормональна терапія, тканинно-селективний естроген, резистентність до гормонів, менструальний біль, профіль безпеки, Дровеліс.

## DYSMENORRHEA, NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

G. I. Reznichenko

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University

## Summary

Dysmenorrhea, often conflated with premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD), remains a challenge due to overlapping symptoms and suboptimal management strategies. Recent advances in combined oral contraceptives (COCs), particularly Drovelis—a unique formulation containing estetrol (E4), a natural tissue-selective estrogen, and drospirenone — offer promising new therapeutic opportunities. Estetrol's distinct pharmacodynamics minimize hepatic metabolism to harmful hydroxylated metabolites and exhibit a low impact on hemostasis, thereby reducing thrombotic risk. Clinical trials have demonstrated Drovelis's significant efficacy in reducing menstrual pain and improving quality of life in women with primary and secondary dysmenorrhea, alongside an excellent safety profile comparable to placebo. Furthermore, in vitro studies indicate a potential absence of hormone resistance development with estetrol, suggesting long-term treatment benefits, particularly relevant for chronic gynecologic conditions such as endometriosis. These findings underscore Drovelis as an innovative and safe therapeutic option for dysmenorrhea, expanding the landscape of hormonal management for affected women.

**Key words:** Dysmenorrhea, New Therapeutic Opportunities, Estetrol, Drospirenone, Combined Oral Contraceptives, Hormonal Therapy, Tissue-selective Estrogen, Hormone Resistance, Menstrual Pain, Safety Profile, Drovelis.

Дисменорея — одна з найпоширеніших причин звернень до гінеколога, особливо серед молодих жінок, які ведуть активне інтелектуальне та фізичне життя, — це болісні менструації, що мають складний патогенетичний механізм і здатні істотно знижувати якість життя. Вплив дисменореї виходить далеко за межі фізичного болю: психоемоційні наслідки, які вона спричиняє, можуть бути глибокими та непередбачуваними. Особливо це актуально в сучасних умовах високого стресового навантаження. Так у

перехресному дослідженні за участю 897 дівчат-підлітків було виявлено, що у групі учасниць з дисменореєю спостерігався достовірно вищий рівень депресії, агресії, інсомнії, денної сонливості та ризику апное уві сні порівняно з учасницями контрольної групи та групи з передменструальним синдромом [Akin M. et al., 2019].

Поширеність дисменореї значною мірою залежить від віку. Серед дорослих жінок вона трапляється приблизно у 25 % ви-

падків, тоді як серед підлітків цей показник досягає 90 %, що зумовлено незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі та частішими циклічними ановуляторними кровотечами у ранньому репродуктивному періоді. Нині немає достовірних даних, які б вказували на зв'язок між расою та ризиком розвитку дисменореї.

Хоча дисменорея не загрожує життю, вона може суттєво знижувати його якість, бути виснажливою і психоемоційно травматичною. Багато жінок, особли-



во молодого віку, звикають терпіти біль, самостійно приймають знеболювальні засоби вдома, ніколи не звертаючись до лікаря — оскільки вважають, що це «нормальна частина менструального циклу». Брак обізнаності серед підлітків та жінок репродуктивного віку щодо фізіології власного організму, механізмів менструації та таких захворювань, як дисменорея чи ендометріоз, часто поєднується з невідповідністю батьків і педагогів до розпізнавання тривожних симптомів. Це створює бар'єри для своєчасного звернення за медичною допомогою [Gupta et al., 2018]. Як наслідок діагностика ендометріозу в підлітків часто затримується на роки, що сприяє прогресуванню захворювання, ускладнює лікування і ще більше погіршує якість життя. Рання діагностика та своєчасний початок лікування є критично важливими для попередження ускладнень і збереження репродуктивного здоров'я [Stuparich et al., 2017].

Дисменорея є однією з найпоширеніших причин пропусків занять у школі серед підлітків і відсутності на роботі серед молодих жінок. Попри це, в Україні жінки не отримують листків непрацездатності саме з цієї причини. Економічні наслідки дисменореї та пов'язаного з нею хронічного тазового болю можуть бути колосальними. За даними систематичного огляду, річні витрати для жінок, які страждають на ці стани, включаючи прямі медичні витрати та непрямі втрати, можуть сягати \$20 898 на рік [Huang G. et al., 2022].

Водночас, без глибокого розуміння патогенезу та індивідуальних причин розвитку дисменореї неможливо створити ефективні стратегії її лікування і профілактики.

## Типи дисменореї

Дисменорею умовно поділяють на два основні типи: первинну та вторинну.

Прогноз при первинній дисменореї зазвичай сприятливий, особливо за умови застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як терапевтичних засобів першої лінії. У випадку вторинної дисменореї, прогноз залежить від основного захворювання. Несвоєчасна або пропущена діагностика вторинної дисменореї, зокрема за ендометріозу, може призводити до хронічного тазового болю, емоційного виснаження та труднощів із зачаттям.

Первинна дисменорея — це менструальний біль, який виникає без органічної патології органів малого таза, тобто за відсутності встановленого захворювання [Ferries-Rowe E. et al., 2020]. Зазвичай вона проявляється протягом перших кількох років після менархе та охоплює до 50 % дівчат і молодих жінок репродуктивного віку [Janssen E. et al., 2013].

Вторинна дисменорея, навпаки, зумовлена наявністю анатомічної патології, зокрема ендометріозу або хронічного запального захворювання органів малого таза. Найчастіше вторинна дисменорея спостерігається у жінок віком 30–45 років.

Harlow S. D. et al. (1996) вирізняють наступні фактори ризику дисменореї:

- ранній вік менархе;
- тривалі менструальні кровотечі;
- гіперменорея;
- куріння;
- позитивний сімейний анамнез.

Окремі дослідження вказують на зв'язок дисменореї з ожирінням та вживанням алкоголю [Andersch B. et al., 1982; Parazzini F. et al., 1994]. Дані щодо впливу тривалості менструального циклу на інтенсивність болю залишаються суперечливими [Andersch B. et al., 1982]. Серед новітніх гіпотез зростає інтерес до екологічних детермінант. Так, дослідження показали, що високий рівень забруднення повітря може бути фактором підвищеного ризику дисменореї, зокрема через вплив на системне запалення та гормональний баланс. Крім того, соціальна роль жінки, рівень стресу, обсяг щоденних обов'язків та якість сну також розглядаються як потенційні модифікуючі чинники, що можуть впливати на частоту та інтенсивність дисменореї [Lin S. Y. et al., 2021].

Дані магнітно-резонансної томографії показують певні зміни в кортикальній та підкірковій структурі мозку у жінок з дисменореєю [Liu P. et al., 2016]. Втім сучасні погляди спростовують застарілі уявлення про «психологічну» природу первинної дисменореї, яка має чітке фізіологічне підґрунтя. Одним із ключових механізмів, який обговорюється в науковій літературі нині, є центральна сенситизація болю [Proctor M. L. et al., 2007]. Нейрогенна гіпотеза гіперчутливості С-ноцицепторів полягає в тому, що у жінок із дисменореєю виявлено підвищену чутливість до болю не лише під час менструацій, але й упродовж

усього циклу, з подальшою «центральною фіксацією». Це означає, що нервові закінчення (зокрема повільні С-волокна, які передають біль) реагують активніше, ніж у жінок без болю. Така підвищена чутливість може сприяти розвитку інших хронічних больових станів, наприклад фіброміалгії та централізації болю [Iacovides S. et al., 2015].

У патогенезі вторинної дисменореї також можуть бути задіяні простагландини. Втім ключовою її ознакою є наявність супутньої макроскопічної патології органів малого таза, зокрема: ендометріозу, аденоміозу, хронічного запального процесу в малому тазі, функціональних кіст або пухлин яєчників, стенозу або атрезії цервікального каналу, міоми матки, поліпів ендометрія, внутрішньоматкових синехій, вроджених вад матки (дворога матки тощо), поперечної вагінальної перетинки, синдрому тазового венозного застою, синдрому Аллена-Мастерса, а також наявність внутрішньоматкової системи [Ferries-Rowe E. et al., 2020]. Практично будь-який патологічний процес, що уражає органи малого таза, може спричинити циклічний тазовий біль.

Особливу увагу необхідно приділяти ендометріозу у підлітків, тому що він має низку клінічних та візуалізаційних відмінностей порівняно з дорослими жінками, що важливо враховувати для раннього виявлення. Так, варто пам'ятати, що у підлітків:

- візуалізаційні ознаки, типові для дорослих (ендометріоми, фіброзні вузли), зустрічаються рідко. У підлітків можуть спостерігатися невеликі ендометріоми, що зберігаються протягом  $\geq 3$  менструальних циклів [Martire F. G. et al., 2020];
- домінує перитонеальна форма ендометріозу, притаманна раннім стадіям, із червоними, прозорими або везикулярними ураженнями очеревини, які мають виражений запальний компонент та високу здатність викликати ноцицептивний біль [Redwine D. B., 1987; Laufer M. R., 2008];
- ациклічний тазовий біль і резистентність болю до комбінованих пероральних контрацептивів та НПЗП спостерігаються частіше, ніж у дорослих [Janssen E. et al., 2013]. Згідно з мета-аналізом (880 пацієнток віком 10–21 рік), лапароскопічно підтверджений ендометріоз виявляли у 62 % підлітків з дисменореєю чи хронічним тазовим болем, з них: у 70 % випадків — при



резистентній до лікування дисменореї; у 75 % — при резистентному хронічному болю в малому тазу; у 49 % — при хронічному тазовому болю без відповіді на медикаментозну терапію [Janssen E. Et al., 2013];

- поверхневі ураження на ранніх стадіях важко виявити під час лапароскопії через їхню ніжну структуру, мікросудини та пливчасту консистенцію. Оптимізація діагностики можлива за допомогою технік: заповнення тазу фізіологічним розчином або занурення лапароскопа у воду [Laufer M. R., 1997; 2008];
- часто наявні вроджені аномалії розвитку матки або труб, які перешкоджають нормальному відтоку менструальної крові [Sanfilippo J. S., 1986];
- можливі прояви у вигляді аномальних маткових кровотеч (АМК) навіть без вираженого болю або ознак ендометріозу за даними ультразвукового дослідження (УЗД) [Nakamura T., 2021].

## Діагностика дисменореї

Ключовим у діагностиці дисменореї є ретельний збір анамнезу. Слід з'ясувати час появи болю, його тривалість, характер та інтенсивність, зв'язок з менструальним циклом. Повноцінне фізикальне обстеження є обов'язковим. У підлітків, які не живуть статевим життям, проводиться особливий уважний абдомінальний, ректальний огляд. У жінок, що мають статеві контакти, необхідне гінекологічне обстеження. Специфічних лабораторних тестів для діагностики первинної дисменореї не існує. Для виявлення причин вторинної форми можуть бути показані: лабораторна діагностика, ультразвукове дослідження (трансабдомінальне або трансвагінальне), гістеросальпінгографія, гістероскопія чи лапароскопія).

На окрему увагу заслуговує питання діагностики дисменореї у дівчат-підлітків. У них циклічний біль може бути фізіологічним тимчасовим проявом без органічної гінекологічної причини або результатом ендометріозу, який дуже складно виявити на ранніх стадіях розвитку. Тому наразі немає жодних доказів того, що ведення щоденника симптомів, анкетування чи застосування додатку скорочує час на діагностику або сприяє ранній діагностиці. Ці методи мають потенційну користь у доповненні до традиційного процесу збору анамнезу, оскільки допомагають об'єктивувати біль і дають можливість жінкам «візуалізувати» їхні симптоми. Розуміння дівчатами їх стану покращує

ставлення до лікування і дає розуміння стратегії подальших дій.

У дівчат-підлітків, які не мали статевих контактів, існують певні обмеження щодо методів обстеження, що потребує врахування специфіки діагностики в цій групі. Зокрема, вагінальне та ректальне обстеження мають низьку інформативність.

Відповідно до рекомендацій Європейського Товариства Репродукції Людини та Ембріології (ESHRE, 2022), для підлітків, можна застосовувати методи клінічного обстеження дорослих. Втім, перед виконанням вагінального та/або ректального дослідження, необхідно обговорити прийнятність цієї процедури з дівчинкою-підлітком та її опікуном, зважаючи на вік пацієнтки, культурне походження та наявність епізоду статевого життя. Також не потрібно використовувати визначення біомаркерів у тканині ендометрія, крові, менструальних або маткових рідинах для діагностики ендометріозу (ESHRE, 2022).

Тому неінвазивні дослідження, такі як УЗД органів малого тазу, саме у підлітків відіграють важливу роль у ранній діагностиці ендометріозу:

- персистенція утворення яєчників протягом щонайменше трьох менструальних циклів [Martire F. G. et al., 2020];
- непрямі сонографічні ознаки, або «м'які маркери» (локальна болючість і зниження рухливості яєчників) [Okaro E. et al., 2006; Gerges B. et al., 2017];
- при пальпації живота сонографом яєчники або матка зміщуються разом з прилеглими структурами, такими як сечовий міхур, кишечник, парієтальна очеревина [Gerges B. et al., 2017];
- облітерація в ділянці простору Дугласа, яка може бути виявлена за допомогою симптому «ковзання», при натисканні на шийку матки датчиком при трансвагінальній сонографії та/або пальпації матки через черевну порожнину рукою, щоб оцінити, чи самостійно ковзає ректосигмоїд по задній стінці матки [Reid S. et al., 2013].

Втім негативний результат УЗД щодо ендометріозу не виключає його наявність, особливо, коли може мати місце форма у вигляді поверхневого захворювання очеревини (ESHRE, 2022). Серед підлітків з дисменореєю виявлення ендометріозу органів малого тазу при УЗД спостерігається з частотою до 21% [Martire F. G. et al., 2020].

За підозри на ендометріоз у пацієнток із негативними результатами візуалізаційних методів дослідження або у випадку невдалого емпіричного лікування, на яке не було отримано відповіді, можна розглянути можливість проведення діагностичної лапароскопії (ESHRE, 2022). Нові погляди на морфологічні зміни при ендометріозі вказують на те, що при наявності симптомів (біль, неефективність консервативної терапії, безпліддя, АМК) і проведенні лапароскопічної ідентифікації ендометріюїдних уражень, діагноз не завжди може бути підтверджено гістологічним дослідженням. Тому негативні результати гістології щодо ознак ендометріозу не повністю виключають наявність захворювання (ESHRE, 2022).

Важливо зазначити, що при дисменореї ендометріоз може існувати одночасно з іншими захворюваннями, що є причиною болю, і це ще більше ускладнює діагностику [Levy B. S. et al., 2007]. Історично дисменорею об'єднували з передменструальним синдромом (ПМС) та передменструальним дисфоричним розладом (ПМДР) в єдиний клінічний діагноз через подібність проявів: біль у нижніх відділах живота, зміни настрою, здуття живота, болючість молочних залоз, втома. Така плутанина зумовлювала гіпердіагностику ПМС, недооцінку тяжких форм ПМДР та хибний підхід до лікування дисменореї. З огляду на це, важливим є не лише полегшення соматичних проявів дисменореї, а й запобігання її психоемоційним ускладненням.

## Лікування

Одним із напрямів покращення якості життя молодих жінок є застосування сучасних комбінованих пероральних контрацептивів (КПК). Серед сучасних КПК особливу увагу привертає Дровеліс — перший та єдиний контрацептив, що містить природний естетрол (Е4) у комбінації з дроспіреноном. Естетрол — природний естроген із тканинно-селективною дією (переважно взаємодіє з альфа естрогеновими рецепторами в ядрі, ніж на мембрані клітин), він не утворює в печінці метаболіти 2-ОН, 4-ОН та 16-ОН, тому характеризується прогностично низьким ризиком впливу на гемостаз, канцерогенез порівняно з синтетичним етинілестрадіолом. Ці унікальні властивості естеролу та його додаткові фармакодинамічні характеристики забезпечують стабільну гормональну стимуляцію ен-



дометрія з меншою проліферативною активністю.

Дроспіренон, у свою чергу, є похідним спіронолактону і має антимінералокортикоїдні та антиандрогенні властивості, що сприяє не лише контрацептивному ефекту, а й зменшенню затримки рідини, що у свою чергу зменшує прояви масталгії та себореї й покращує або усуває психологічні симптоми при ПМДР.

У 2025 році було опубліковано перше рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження подвійного сліпого дизайну, присвячене оцінці ефективності та безпеки комбінованого препарату естетролу (15 мг) та дроспіренону (3 мг) у циклічному режимі для лікування як первинної, так і вторинної дисменореї [Osuga et al., 2025]. До дослідження включали жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом дисменореї, яких рандомізували до групи прийому препарату Дровеліс або плацебо. Через 16 тижнів лікування Дровеліс забезпечив статистично значуще зменшення менструального болю, оціненого за шкалою Харади (Harada score) на 2,3 бали порівняно з 1,4 бала в групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Значущий клінічний ефект (зменшення  $\geq 2$  балів за шкалою болю) було досягнуто у 64,3 % пацієнток, що отримували Дровеліс, проти 28,4 % у групі контролю. Крім анагетичного ефекту, лікування супроводжувалося достовірним зниженням втрати працездатності та покращенням якості життя в пацієнток із вираженим болем. Щодо профілю безпеки, комбінована терапія естетролом і дроспіреноном (Дровеліс) продемонструвала хорошу переносимість: частота побічних явищ була порівнянною з плацебо, а жодних серйозних ускладнень, включно з венозними тромбозами або порушеннями функції печінки, не зафіксовано. Це дослідження стало першим доказом високої ефективності естроген-гестагенного контрацептиву з естетролом (Дровеліс) у лікуванні дисменореї, що поєднує інноваційний профіль безпеки з клінічно значущим знеболювальним ефектом, включно з покращенням функціонального стану та якості життя пацієнток [Osuga Y. et al., 2025].

Крім ефективності застосування при дисменореї, Дровеліс демонструє перспективність у лікуванні симптомів ендометріозу. Механізм полягає у впливі естетролу на естрогенові рецептори в тканинах-мішенях з більш вибірковою активацією ядерних рецепторів, що забезпечує меншу проліферацію ендометріюїдних вогнищ і зниження запального фону, що відіграє ключову роль у патогенезі болю при ендометріозі [Mollard E. et al., 2024].

Ще одним важливим аспектом є питання резистентності до гормональної терапії. Резистентність, особливо до прогестерону, є відомою проблемою при лікуванні ендометріозу, дисменореї і може суттєво знижувати ефективність стандартних методів гормональної корекції [Bulun S. E. et al., 2019]. Проте слід підкреслити, що дослідження резистентності до естрогенів, у складі КПК відсутні, за винятком досліджень включно з естетролом в *in vitro* моделях (клітинних та тканинних культурах). На цих моделях було показано, що естетрол має більш стабільну взаємодію з естрогеновими рецепторами, менш схильний до виклику десенситизації (резидентності) та підтримує постійний сигнальний каскад [Alderman M. H., 2021]. Це створює наукову базу для подальших досліджень та для перспективного використання естетролу в клінічній практиці, оскільки відсутність розвитку резистентності дозволяє підтримувати ефективність терапії у довгостроковій перспективі. Така властивість особливо важлива при хронічних станах, як-от ендометріоз і дисменорея, де пацієнтки потребують тривалого лікування з мінімальними побічними ефектами.

Загалом, унікальний профіль естетролу (E4) — тканинна селективність, низький вплив на печінковий метаболізм (без утворення активних метаболітів 16-ОН) та гемостаз, а також можливість уникнення розвитку резистентності — роблять Дровеліс інноваційним засобом з широкими перспективами для лікування дисменореї та ендометріозу, одночасно забезпечуючи надійний контрацептивний захист. Тож, Дровеліс є обґрунтованим вибором у молодих жінок і підлітків із вираженою дисменореєю або супутніми симптомами ПМС/

ПМДР, особливо за наявності показань до застосування контрацепції. Його використання дає змогу впливати як на фізіологічні, так і на психоемоційні аспекти стану пацієнтки, забезпечуючи високий терапевтичний ефект із гарним профілем безпеки.

## Висновки

Патофізіологічні особливості дисменореї зумовлюють необхідність як симптоматичного полегшення болю, так і впливу на механізми його виникнення. Визначення ступеня тяжкості больового синдрому та його впливу на щоденну активність є критично важливими для вибору оптимальної терапевтичної стратегії. Крім стандартних методів лікування дисменореї (нестероїдні протизапальні препарати, прогестини, гормональні контрацептиви), не менш важливими є психологічна підтримка, пояснення природи захворювання і навчання пацієнток навичкам самостереження та самопомоги. Окремі альтернативні методи лікування (фітотерапія, акупунктура, дієтичні добавки тощо) також знаходять застосування, однак більшість із них потребують подальших наукових досліджень щодо ефективності та безпеки.

Серед сучасних фармакологічних рішень Дровеліс вирізняється як науково обґрунтований і перспективний варіант терапії дисменореї та супутніх станів (гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, психологічні та інші симптоми при ПМС, ПМДР). Його ключова перевага — інноваційна естроген естетрол (E4), який забезпечує: стабільний контроль болю, низький вплив на печінковий метаболізм, зменшення ризику тромботичних ускладнень, відсутність резистентності *in vitro*, антимінералокортикоїдний та антиандрогенний ефект в комбінації з дроспіреноном, що є особливо цінним для тривалого використання.

Таким чином, індивідуалізований, багаторівневий підхід до лікування дисменореї із застосуванням доказової фармакотерапії, психоемоційної підтримки та просвітницької роботи з пацієнткою дає змогу значно покращити якість життя жінок, які страждають на цей поширений, але часто недооцінений стан.

Надійшла: 17.06.2025

## Відомості про автора

**Галина Іванівна Резніченко**, д. мед. н., проф. кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Заслужений лікар України, Голова Запорізького осередку Асоціації акушерів-гінекологів України

**Адреса:** 69015, м. Запоріжжя, вул. Дудикіна, 9 (Пологовий будинок № 4)

**E-mail:** reznichenkog17@gmail.com

