

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152

Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее

Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Дисменорея — это комплекс симптомов, чаще всего возникающих за день до или в первые дни менструации. В статье детализированы факторы риска, распространенность первичной и вторичной дисменореи. Проанализированы этиология и патогенез менструальной боли, механизм обезболивающего действия комбинированного препарата с анальгетическим действием и возможности его применения при первичной дисменорее в зависимости от степени тяжести заболевания. Данные систематизированных обзоров, посвященных сравнительному анализу эффективности методов коррекции первичной дисменореи, свидетельствуют в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли. В коррекции болевой симптоматики широкое действие НПВП реализуется путем снижения синтеза простагландинов — медиаторов воспаления. Наиболее часто для купирования симптомов дисменореи пациентки используют НПВП или спазмолитики. Отмечен интерес отечественных исследователей к фиксированным комбинациям НПВП и миотропных спазмолитиков, таких как ибупрофен, питофенон гидрохлорид (миотропное спазмолитическое средство) и фенпивериния бромид (М-холиноблокирующее средство центрального и периферического действия). Приведено патогенетическое обоснование применения данной комбинации при первичной дисменорее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная дисменорея, тазовая боль, НПВП, менструальная боль, миотропное спазмолитическое средство, М-холиноблокатор, фиксированная комбинация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):146–152. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.

Pathogenic basis for the use of a combined analgesic for pain relief in primary dysmenorrhea

Yu.Yu. Chebotareva, Yu.A. Petrov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Dysmenorrhea is a complex of symptoms that most commonly occurs a day before or on the first day of menstruation. This paper describes in detail risk factors and prevalence of the primary and secondary dysmenorrhea. The authors discuss the etiology and pathogenesis of period pain, the mechanism of analgesic action of combined analgesic, and its use for primary dysmenorrhea depending on its severity. Systematic reviews of the comparative analysis of the efficacy of management strategies for primary dysmenorrhea have demonstrated that NSAIDs are beneficial for moderate-to-severe pelvic pain. A broad effect of NSAIDs on pain relief is mediated by reducing the production of prostaglandins (inflammatory mediators). NSAIDs or antispasmodics are most commonly used to reduce dysmenorrhea symptoms. Russian scientists focus on fixed-dose combinations of NSAIDs and myotropic antispasmodics, e.g., ibuprofen, pitofenone hydrochloride (myotropic antispasmodic), and fempiverinium bromide (M-cholinoblocker with central and peripheral action). The pathogenic basis for the use of this combination for primary dysmenorrhea is addressed.

KEYWORDS: primary dysmenorrhea, pelvic pain, NSAIDs, menstrual pain, myotropic antispasmodic, M-cholinoblocker, fixed-dose combination.

FOR CITATION: Chebotareva Yu.Yu., Petrov Yu.A. Pathogenic basis for the use of a combined analgesic for pain relief in primary dysmenorrhea. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):146–152 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.

ВВЕДЕНИЕ

Дисменорея — это комплекс симптомов, чаще всего возникающих за день до или в первые дни менструации. В основном дисменорея проявляется тянущими или схваткообразными болями внизу живота и пояснице. Как правило, менструальная боль появляется через 1–2 года после менархе, интенсивность симптоматики варьирует

в зависимости от эмоционального состояния, настроения, физических нагрузок [1].

Менструальную тазовую боль можно трактовать как изолированное заболевание. Первичная, или идиопатическая, дисменорея остается распространенной причиной обращения к врачу акушеру-гинекологу женщин раннего и активного репродуктивного возраста [2, 3]. Вторичная

дисменорея может быть симптомом ряда заболеваний. Механизм болевого синдрома при вторичной дисменорее ассоциируется с воспалением, которое поддерживается эстрогенами. Пролонгация данного состояния связана с развитием хронической тазовой боли на фоне периферической и центральной сенситизации нервной системы или прогрессией аденомиоза, связанного с хроническим эстроген-зависимым воспалением [2]. Поэтому современные аспекты коррекции дисменореи предполагают профилактику развития синдрома хронической тазовой боли и эндометриоза.

ДИСМНОРЕЯ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Менструальная боль встречается у 50–90% несовершеннолетних подростков и женщин активного репродуктивного возраста и является ведущей причиной пропуска учебных занятий и невыхода на работу [4–6]. Помимо боли, при дисменорее имеет место комплекс эндокринных, эмоционально-психических и вегетативных симптомов, влияющих на качество жизни пациентки [4, 5, 7].

У несовершеннолетних пациенток болевая симптоматика может сочетаться с рвотой, диареей, головокружением, обмороками, головной болью [7–9]. Но и при умеренной интенсивности или отсутствии боли, когда состояние позволяет не пропускать учебу или работу, отмечается снижение внимания и производительности труда пациенток. По эпидемиологическим оценкам, в США ежегодно теряется 2 млрд долларов (600 млн часов рабочего времени) в результате пропуска работы или снижения функциональных возможностей работниц из-за тазовой боли во время месячных и другой связанной с ними симптоматики [6]. Оценка эпидемиологических данных в Российской Федерации затруднена, так как лишь 15% пациенток с дисменореей обращаются за медицинской помощью, хотя при сборе анамнеза около 90% пациенток подтверждают, что испытывают боли во время менструации [10]. Чрезвычайно распространена дисменорея в популяции студентов [11, 12]. Так, 47–70% студенток университетов самостоятельно применяют анальгетики для облегчения боли, до 30% — используют альтернативные методы лечения и только 15–20% — обращаются к врачу [13]. Дисменорея отмечалась значительно чаще у студенток поколения миллениума («миллениалов»), чем в поколении «зумеров» (84,4% против 65,45%, $p < 0,05$) [14]. Ее реальная распространенность может недооцениваться, поскольку многие женщины считают болезненное течение менструального цикла вариантом нормы и избегают визита к врачу даже при выраженном дискомфорте [8, 15]. Установлено, что 58,2% учащихся в возрасте от 16 лет до 21 года пропускают по данной причине от одного и более учебных дней в году ($n = 783$, $p = 0,005$) [16]. Расходы здравоохранения на лечение таких пациенток в 2,2 раза превышают затраты на лечение женщин без дисменореи [17]. При дисменорее снижается продуктивность работы, ухудшается социальная жизнь, нарушаются отношения с коллегами, с семьей [18].

Таким образом, дисменорея является медицинской и социальной проблемой, оказывающей негативное влияние на качество жизни женщины в репродуктивном периоде по всему миру.

Наиболее часто для купирования симптомов дисменореи пациентки используют нестероидные противовоспалитель-

ные препараты (НПВП), такие как ибупрофен [19] или спазмолитики [5]. Действие НПВП реализуется путем снижения синтеза простагландинов — медиаторов воспаления [2].

Отмечен интерес отечественных исследователей к фиксированным комбинациям НПВП или парацетамола и миотропных спазмолитиков для повышения эффективности анальгезии [1, 20]. Одним из современных комбинированных препаратов, доступных в Российской Федерации, является фиксированная комбинация ибупрофена, питофена гидрохлорида (миотропное спазмолитическое средство) и фенпивериния бромид (M-холиноблокирующее средство центрального и периферического действия).

ДИСМНОРЕЯ — НЕ ТОЛЬКО БОЛЬ

Тяжелая степень дисменореи связана с выраженной болевой симптоматикой, резким снижением активности и наличием ряда вегетативных симптомов [8, 13]. Все это требует неотложного медикаментозного лечения и существенно снижает качество жизни пациенток [21].

Интенсивность боли при дисменорее обычно достигает пика через 24–36 ч после начала менструации, превышает длительность болевого синдрома редко превышает несколько дней [6]. Приступообразные менструальные боли могут длиться периодами по 2–3 мин, отдавать из нижней части живота в поясницу, типичны двусторонние боли [1]. До начала менструации некоторые пациентки чувствуют дискомфорт внизу живота. Одновременно у них наблюдается гипералгезия и аллодиния в других частях тела, включая предплечья, запястья, нижние конечности, верхнюю часть спины, ротовую полость, в течение всего менструального цикла [22–25]. Помимо боли, пациентки сталкиваются с резкими перепадами настроения, раздражительностью, плаксивостью. К ассоциированным с дисменореей расстройствам эмоциональной сферы и поведения также могут относиться анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса [5]. В то же время депрессия и боль поддерживают друг друга: стресс, негативные эмоции повышают восприимчивость человека к боли [26].

Вследствие спазма гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возможны тошнота, рвота, вздутие живота, диарея. Отдельный блок дополнительных симптомов составляют адренергические реакции, проявляющиеся в виде головной боли, слабости, головокружения, бледности кожи, иногда с зонами гиперемии на груди и шее [5, 6, 27].

Как уже было представлено выше, при постановке диагноза выделяют первичную и вторичную дисменорею. Разнообразные симптомы первичной дисменореи, по современному представлению, имеют связь с аномальной экспрессией клеточных гормонов простагландинов [4–6, 27, 28]. Вторичная дисменорея может включать патофизиологические механизмы первичной дисменореи, но обусловлена иными состояниями и в первую очередь требует терапии основного заболевания. Чаще развитие вторичной дисменореи связывают с эндометриозом, воспалительными заболеваниями органов малого таза, лейомиомой и интерстициальным циститом [4, 7]. Вторичная дисменорея нередко обусловлена генетической предрасположенностью к агрессивному поведению клеток эндометрия при снижении системного иммунитета и хроническом воспалении [29]. У 10–20% женщин этот процесс связан с аденомиозом [30].

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СИМПТОМОВ ДИСМЕНОРЕИ

В основе патогенеза дисменореи лежит нарушение сократительной деятельности миометрия [31]. При первичной дисменорее маточный тонус в состоянии покоя составляет более 10 мм рт. ст., а внутриматочное давление — свыше 120 мм рт. ст., в момент сокращения оно может повышаться до 300 мм рт. ст. [32].

Ключевая роль в развитии первичной дисменореи отводится дисбалансу в продукции метаболитов арахидоновой кислоты — простагландинов (простагландинов, тромбоксанов, простациклина) [6]. Овуляторные уровни прогестерона стабилизируют клеточные лизосомы, но в конце лютеиновой фазы, когда уровень прогестерона снижается, лизосомы разрушаются и высвобождают фосфолипазу A_2 . Этот фермент инициирует метаболические пути, приводящие к синтезу простагландинов (рис. 1).

Простагландины сами не вызывают болевых ощущений и находятся в крови и тканях здоровых людей. Однако они влияют на различные процессы в клетках. Болевой синдром связан с действием простагландинов [33]. При гиперпродукции простагландинов, в особенности простагландина E_2 (ПГ E_2) и простагландина $F_{2\alpha}$ (ПГ $F_{2\alpha}$), наблюдается дисбаланс регуляторных молекул в эндометрии, миометрии, гладкой мускулатуре органов ЖКТ и кровеносных сосудов, в менструальной крови. ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 могут влиять на состояние других внутренних органов, вызывая вегетативную симптоматику, связанную с бронхоспазмом, тошнотой, рвотой, диареей, артериальной гипертензией [34].

Дискоординация мышечных сокращений перерастает в спазм гладкой мускулатуры и сосудов, что в свою оче-

редь вызывает ишемию тканей и вторичное повреждение клеток с выбросом фосфолипазы и новый синтез простагландинов. Возможно вовлечение гормонального дисбаланса: повышение уровня простагландинов приводит к расстройству вазопрессин-окситоциновой регуляции ритма мышечных сокращений. Спазм и ишемия приводят к стимуляции болевых рецепторов как простагландинами, так и другими активными веществами (ионами калия и кальция, лейкотриенами) — появляется менструальная боль. Результатом повышения экспрессии простагландинов является системное снижение порога боли (повышение чувствительности к боли). Повышение концентрации активных альгогенных веществ в крови может вызывать головную боль и другие симптомы — рвоту, диарею, нарушения ритма сердца [5, 6, 28]. На практике уровень простагландинов в менструальной крови прямо пропорционален риску развития болевого синдрома [28]. Выраженность менструальной боли и связанных с ней симптомов прямо пропорциональна количеству высвобождаемых простагландинов [9]. Высокое внутриматочное давление, перистальтика и спазм миометрия, объясняющие первичную дисменорею, приводят к механическому напряжению и повреждению матки и в конечном счете могут стимулировать развитие аденомиоза [9]. Кроме того, микротравма в области зоны эндометриального перехода (*junctional zone*) служит одним из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза [35].

Каскадный механизм развития дисменореи обуславливает важность оперативности медицинской помощи при появлении симптоматики, а в некоторых случаях и фармакологической профилактики состояния.

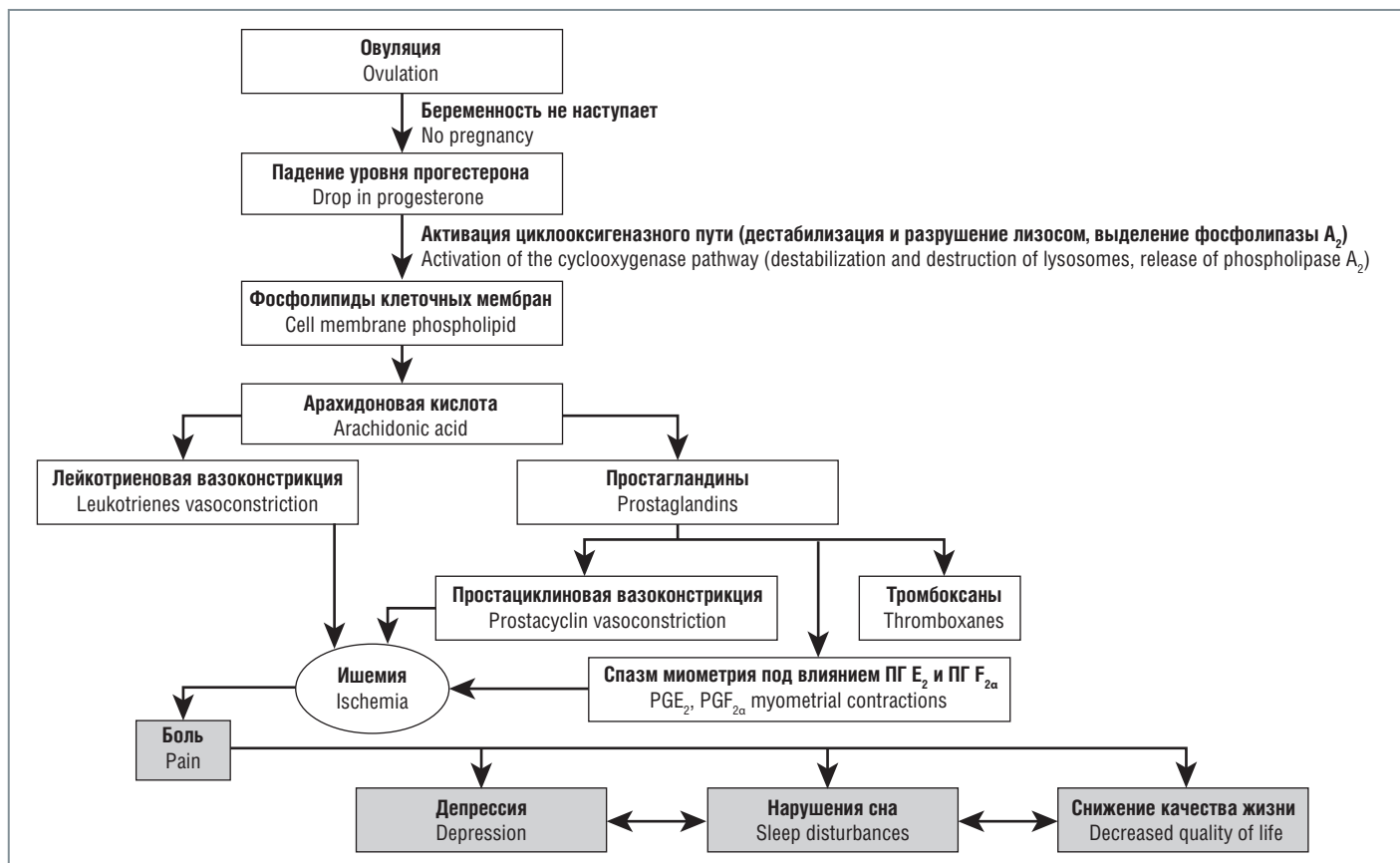


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития боли и других симптомов при дисменорее [6]

Fig. 1. Pathogenic mechanisms of pain and other symptoms in dysmenorrhea [6]

Дисменорею связывают и с влиянием половых гормонов на синтез простагландинов и различные физиологические процессы, а также на работу различных систем организма, в том числе нейрогормональной и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Изменение реактивности этих систем в ответ на колебания половых гормонов во время менструального цикла и повышенная чувствительность самого организма могут способствовать появлению симптомов предменструального синдрома и первичной дисменореи. Следовательно, нарушение гомеостаза и недостаточная адаптация могут быть ключевыми механизмами, лежащими в основе этих состояний [36].

КАК И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ ДИСМЕНОРЕЮ

Риск развития эндометриоза является еще одним веским доводом в пользу необходимости ранней и активной терапии первичной дисменореи [37].

К медикаментозным средствам первой линии относят НПВП, которые быстро и полностью купируют менструальную боль у большинства пациенток [38–40]. Действие НПВП следует рассматривать как патогенетическое, поскольку они снижают концентрацию ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 в менструальном секрете. Однако дополнительными лекарственными средствами в этой ситуации будут спазмолитики [41]. В связи с этим особую значимость приобретает раннее выявление первичной дисменореи как предиктора хронизации боли и требует дифференцированного подхода к терапии [42].

Патофизиология первичной дисменореи достаточно изучена, и в настоящее время исследования сосредоточены на методах лечения, направленных на оптимизацию состояния пациенток. При ведении пациенток с дисменореей применяют фармакологические и нефармакологические

(физические упражнения, тепловое воздействие) методы, но на момент написания статьи в Российской Федерации наиболее распространенным методом облегчения боли является прием НПВП [4, 7, 43, 44].

Систематизированный обзор, посвященный сравнительному анализу эффективности методов коррекции первичной дисменореи, свидетельствует в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли [43]. В основе действия НПВП лежит принцип периферической десенситизации как легкой тазовой боли (монотерапия), так и тяжелого болевого синдрома (в составе комплексной терапии) [2].

По результатам систематического обзора и сетевого метаанализа 35 клинических плацебо-контролируемых исследований терапии дисменореи, в которых участвовало в общей сложности 4383 пациентки, ибупрофен признан одним из двух наиболее эффективных (отношение шансов (ОШ) составило 10,08, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,29–30,85) и одним из двух наиболее безопасных НПВП (оценка на основании метода кривых SUCRA 79,7%). Ибупрофен во включенных в метаанализ клинических исследованиях назначался в дозах 200–400 мг, сетевой метаанализ проводился с кетопрофеном (50–75 мг), диклофенаком (25–50 мг), напроксеном (250–550 мг) и ацетилсалициловой кислотой (500–650 мг) [45]. Систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований показал достоверный анальгезирующий эффект НПВП по сравнению с плацебо при ОШ 4,50 и 95% ДИ 3,85–5,27 без существенной разницы между отдельными представителями группы [33].

Действие фиксированной комбинации ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромид (СПАЗГАН НЕО) на основные патофизиологические механизмы развития дисменореи — комплексное (рис. 2).

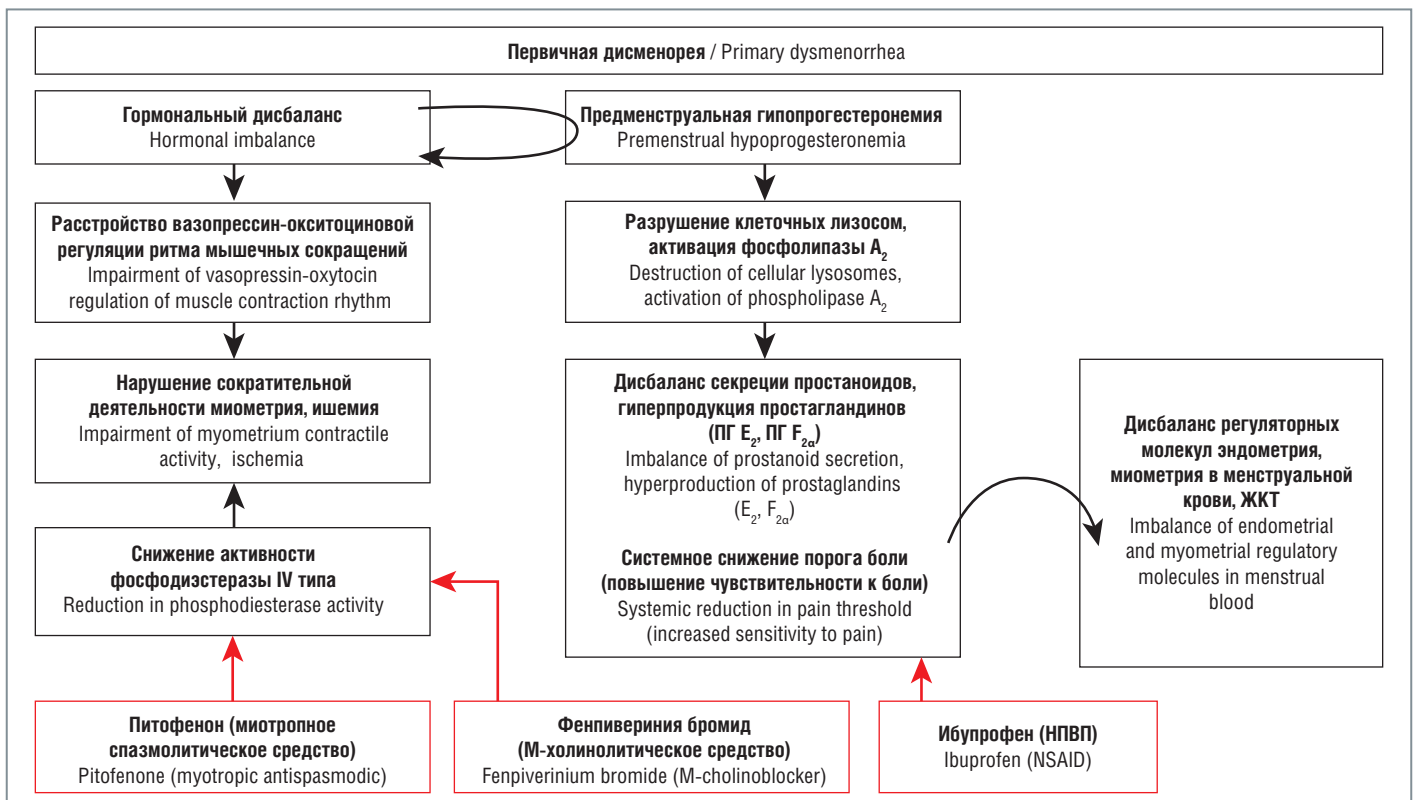


Рис. 2. Схема механизма действия комбинации лекарственных средств при первичной дисменорее

Fig. 2. The schematic mechanism of action of fixed-dose combination in primary dysmenorrhoea

Действие ибупрофена основывается на подавлении выработки простагландинов путем ингибирования цикло-оксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Снижается стимуляция сокращения миометрия простагландинами, повышается болевой порог [45].

Фенпивериния бромид оказывает более целенаправленное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, что существенно облегчает состояние пациенток. Блокирование мускариновых холинергических рецепторов приводит к затруднению деполяризации мембран миоцитов, снижению потока ионов кальция в эти клетки и, как следствие, к снижению тонуса гладкой мускулатуры. Таким образом, фенпивериния бромид облегчает спазмы, из-за которых развивается и усиливается менструальная боль.

Облегчает спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов также миотропное спазмолитическое средство питофенон. Действие питофенона сфокусировано на снижении активности фосфодиэстеразы IV типа. Воздействие на фосфодиэстеразу IV типа также приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры, так как этот фермент составляет основное звено гидролиза циклического аденозинмонофосфата в клетках гладких мышц матки, мочеточников, желчевыводящих путей, органов ЖКТ, мышечных клетках сосудов и секреторных клетках, являясь индуктором сокращения гладкой мускулатуры в данной локализации [5].

Таким образом, комбинация лекарственных средств, входящих в состав препарата СПАЗГАН НЕО, устраняет спазм гладкой мускулатуры, а также ишемию, что приводит к купированию боли при менструации.

Преимущества в эффективности и безопасности комбинации ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида по сравнению с монопрепаратами из группы НПВП при терапии дисменореи отмечены в отечественной научной литературе. Ряд авторов данную фиксированную комбинацию рассматривают как препарат выбора [46].

Так как дисменорея представляет собой циклический процесс, фиксированная комбинация ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида может быть назначена с профилактической целью за 2–3 дня до менструации или при непосредственной манифестации болевого синдрома. Длительность приема не должна превышать 5 дней. СПАЗГАН НЕО является безрецептурным препаратом, поэтому доступен для оперативного оказания медицинской помощи при появлении симптомов дисменореи.

Однако хотелось бы напомнить, что НПВП могут оказывать неблагоприятное влияние на ЖКТ. Последние данные свидетельствуют о том, что длительное использование этих препаратов может увеличивать риск развития нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, венозной тромбоэмболии [8]. СПАЗГАН НЕО выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, что позволяет снизить риск прямого влияния их компонентов на слизистую желудка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная дисменорея является крупной медицинской и социальной проблемой, так как затрагивает обширную категорию пациенток репродуктивного возраста. Комплекс симптомов, из которых главным является менструальная боль в животе и пояснице — тянущая, режущая, схваткообразная, — в основном возникает, по современным представлениям, в ре-

зультате аномально высокой сократимости миометрия, сужения артериол и тканевой гипоксии. Ключевыми молекулами в развитии данного состояния часто являются ПГ E₂ и ПГ F_{2α}. СПАЗГАН НЕО эффективен в снижении менструальной боли и других проявлений дисменореи благодаря сочетанию трех компонентов препарата, которые влияют на основные патогенетические механизмы развития дисменореи. СПАЗГАН НЕО хорошо подходит для оперативного обезболивания, так как отпускается без рецепта. Вовлечение нескольких молекулярно-клеточных механизмов, главными из которых являются подавление выработки простагландинов и препятствие спазму гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов, обуславливает патогенетическую оправданность и преимущество в эффективности препарата СПАЗГАН НЕО при дисменорее. ▲

Литература

1. Пересада О.А. Концепция дисменореи и современные лечебные подходы: опыт применения спазмалгона. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(3(45)):403–410.
2. Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможность ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(13):18–25.
3. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.
4. McKenna K.A., Fogleman C.D. Dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2021;104(2):164–170. PMID: 34383437.
5. Джобавя Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б. и др. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2012;1:28–34.
6. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. Obstet Gynecol. 2020;136(5):1047–1058. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096.
7. Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341–346. PMID: 24695505.
8. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(2):512–520. PMID: 26841639.
9. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
10. Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):46–52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
11. Abu H.H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. BMC Womens Health. 2018;18(1):18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1.
12. Ameade E.P.K., Amalba A., Mohammed B.S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. BMC Womens Health. 2018;18(1):39. DOI: 10.1186/s12905-018-0532-1.
13. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
14. Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья и поведения студенток Ростовского государственного медицинского университета с учетом теории фенотипов поколений. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022;18(1(94)):5–15. DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15.
15. Wong C.L. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. Reprod Health. 2018;15(1):80. DOI: 10.1186/s12978-018-0540-5.
16. Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O. et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. BMC Pediatr. 2019;19(1):80. DOI: 10.1186/s12887-019-1442-6.
17. Akiyama S., Tanaka E., Cristeau O. et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women,

- using a claims database. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:295–306. DOI: 10.2147/CEOR.S127760.
18. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. *Arch Womens Ment Health.* 2012;15(2):131–133. DOI: 10.1007/s00737-012-0266-2.
19. Тутова А.Ю. Дисменорея или болезненные менструации. В кн.: *World science: problems and innovations: сборник статей I Международной научно-практической конференции "Наука и просвещение"*. Пенза; 2021:268–270.
20. Крутова В.А., Тулендинова А.И., Асланян И.Э. К вопросу о купировании тазовой боли при дисменорее в подростковом возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016;4:57–60.
21. Payne L.A., Rapkin A.J., Seidman L.C. et al. Experimental and procedural pain responses in primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Pain Res.* 2017;10:2233–2246. DOI: 10.2147/JPR.S143512.
22. Wei S.Y., Chen L.F., Lin M.W. et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep.* 2017;7:39906. DOI: 10.1038/srep39906.
23. Payne L.A., Rapkin A.J., Lung K.C. et al. Pain catastrophizing predicts menstrual pain ratings in adolescent girls with chronic pain. *Pain Med.* 2016;17(1):16–24. DOI: 10.1111/pme.12869.
24. Slater H., Paananen M., Smith A.J. et al. Heightened cold Pain and pressure Pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. *Pain.* 2015;156(12):2468–2478. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000317.
25. Lee L.C., Tu C.H., Chen L.F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrhea. *PLoS One.* 2014;9(11):e112766. DOI: 10.1371/journal.pone.0112766.
26. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. *J Pain.* 2010;11(2):101–108. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.08.008.
27. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2018;7:23–26. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
28. Кулагина Н.В. Спазмолитическая терапия первичной дисменореи. *Медицинский совет.* 2018;13:180–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-180-184.
29. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(2):134–138. DOI: 10.3109/09513590.2011.588753.
30. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons. *Pain Res Treat.* 2012;2012(2012):960780. DOI: 10.1155/2012/960780.
31. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2.
32. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation an MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8.
33. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104–113. DOI: 10.1093/epirev/mxt009.
34. Фон Вольф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под ред. Андреевой Е.Н. М.: МЕДпресс-информ; 2017.
35. Ibrahim M.G., Chiantera V., Frangini S. et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1475–1483.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.
36. Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Юсубова В.Р. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(7):24–28. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-24-28.
37. Унянян А.Л., Сидорова И.С., Никонцев А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. *Гинекология.* 2018;20(1):9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15.
38. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. et al. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. *Med Sci Monit.* 2019;6(25):157–164. DOI: 10.12659/MSM.911711.
39. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(7):585–595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
40. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
41. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J. et al. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. *Int J Womens Health.* 2017;9:295–305. DOI: 10.2147/IJWH.S134576.
42. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019;40(3):185–194. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1470619.
43. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(7):2082–2089. DOI: 10.3390/ph3072082.
44. Jo J., Lee S.H. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep.* 2018;8(1):16252. DOI: 10.1038/s41598-018-34303-z.
45. Nie W., Xu P., Hao C. et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19881. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881.
46. Чушков Ю.В. Лечение дисменореи: современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств. *Фарма-тека.* 2011;13:31–36.

References

- Peresada O.A. The concept of dysmenorrhea and modern therapeutic approaches: the experience of using spasmalgon. *Reproductive health. Eastern Europe.* 2016;6(345):403–410 (in Russ.).
- Kuznetsova I.V. Role of inflammation in the dysmenorrhea origin and the possibility of its therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(13):18–25 (in Russ.).
- Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.
- McKenna K.A., Fogleman C.D. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2021;104(2):164–170. PMID: 34383437.
- Dzhobava E.M., Mandrykina Zh.A., Loginova K.B. et al. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2012;1:28–34 (in Russ.).
- Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1047–1058. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096.
- Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):341–346. PMID: 24695505.
- De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015;13(2):512–520. PMID: 26841639.
- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
- Olina A.A., Meteleva T.A. Dysmenorrhea. How to improve the quality of life? *RMJ. Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):46–52 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
- Abu H.H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1.
- Ameade E.P.K., Amalba A., Mohammed B.S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):39. DOI: 10.1186/s12905-018-0532-1.
- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
- Petrov Yu.A., Chebotareva Yu.Yu. Problems of reproductive health and behavior of female students of Rostov state medical university taking into account the theory of phenotypes of generations. *Pediatric and adolescent reproductive health.* 2022;18(1(94)):5–15 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15.
- Wong C.L. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. *Reprod Health.* 2018;15(1):80. DOI: 10.1186/s12978-018-0540-5.

16. Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O. et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):80. DOI: 10.1186/s12887-019-1442-6.
17. Akiyama S., Tanaka E., Cristeau O. et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:295–306. DOI: 10.2147/CEOR.S127760.
18. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. *Arch Womens Ment Health.* 2012;15(2):131–133. DOI: 10.1007/s00737-012-0266-2.
19. Tutova A.Yu. Dysmenorrhea or painful menstruation. In: *World science: problems and innovations: collection of articles of the L International Scientific and Practical Conference "Nauka i Procvshcheniye"*. Penza; 2021:268–270 (in Russ.).
20. Krutova V.A., Tulendina A.I., Aslanyan I.E. On the issue of relief of pelvic pain in dysmenorrhea in adolescence. *Reproductive health of children and adolescents.* 2016;4:57–60 (in Russ.).
21. Payne L.A., Rapkin A.J., Seidman L.C. et al. Experimental and procedural pain responses in primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Pain Res.* 2017;10:2233–2246. DOI: 10.2147/JPR.S143512.
22. Wei S.Y., Chen L.F., Lin M.W. et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrhea. *Sci Rep.* 2017;7:39906. DOI: 10.1038/srep39906.
23. Payne L.A., Rapkin A.J., Lung K.C. et al. Pain catastrophizing predicts menstrual pain ratings in adolescent girls with chronic pain. *Pain Med.* 2016;17(1):16–24. DOI: 10.1111/pme.12869.
24. Slater H., Paananen M., Smith A.J. et al. Heightened cold Pain and pressure Pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. *Pain.* 2015;156(12):2468–2478. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000317.
25. Lee L.C., Tu C.H., Chen L.F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrhea. *PLoS One.* 2014;9(11):e112766. DOI: 10.1371/journal.pone.0112766.
26. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. *J Pain.* 2010;11(2):101–108. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.08.008.
27. Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: pathogenetic validation of pharmacotherapy. *Medical council.* 2018;7:23–26 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
28. Kulagina N.V. Spasmolytic therapy for primary dysmenorrhea. *Medical council.* 2018;13:180–184 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-180-184.
29. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(2):134–138. DOI: 10.3109/09513590.2011.588753.
30. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons. *Pain Res Treat.* 2012;2012(2012):960780. DOI: 10.1155/2012/960780.
31. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2.
32. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation an MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8.
33. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36:104–113. DOI: 10.1093/epirev/mxt009.
34. Fon Volf M., Shtute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. Ed. Andreeva E.N. M.: MEDpress-inform; 2018 (in Russ.).
35. Ibrahim M.G., Chiantera V., Frangini S. et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1475–1483.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.
36. Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Yusubova V.R. The combination of premenstrual syndrome and dysmenorrhea in young women: features of management. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(7):24–28 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-24-28.
37. Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. *Gynecology.* 2018;20(1):9–15 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15.
38. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. et al. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. *Med Sci Monit.* 2019;6(25):157–164. DOI: 10.12659/MSM.911711.
39. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol. Can.* 2017;39(7):585–595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
40. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
41. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J. et al. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. *Int J Womens Health.* 2017;9:295–305. DOI: 10.2147/IJWH.S134576.
42. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2019;40(3):185–194. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1470619.
43. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(7):2082–2089. DOI: 10.3390/ph3072082.
44. Jo J., Lee S.H. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep.* 2018;8(1):16252. DOI: 10.1038/s41598-018-34303-z.
45. Nie W., Xu P., Hao C. et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19881. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881.
46. Chushkov Yu.V. Treatment of dysmenorrhea: modern possibilities of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Farmateka.* 2011;13:31–36 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чеботарева Юлия Юрьевна — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Петров Юрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

Контактная информация: Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.03.2022.

Поступила после рецензирования 06.04.2022.

Принята в печать 29.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya Yu. Chebotareva — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Yuriy A. Petrov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

Contact information: Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Financial Disclosure: the authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.03.2022.

Revised 06.04.2022.

Accepted 29.04.2022.