

Менструальний біль: нові дані про приховані механізми дисменореї та причини терапевтичної резистентності у підлітків і жінок репродуктивного віку

С. І. Жук

Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Резюме

Сучасне розуміння дисменореї виходить за межі класичної простагландин-опосередкованої моделі й розглядає її як мультифакторний нейроендокринно-імунний больовий фенотип. Ключову роль у цьому процесі відіграють зниження рівня прогестерону наприкінці циклу, активація циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) із надмірним синтезом простагландинів — PGF_{2α} і PGE₂, а також участь прозапальних цитокінів, які посилюють сенситизацію ноцицепторів і сприяють формуванню маткової гіперскоротливості та ішемії. Додатковими патогенетичними механізмами є активація ліпооксигеназного шляху з утворенням лейкотрієнів, а також явище метаболічного «шунтування» арахідонової кислоти при інгібуванні ЦОГ. Це може частково пояснювати недостатню ефективність нестероїдних протизапальних препаратів у частини пацієнок. Також описано ознаки оксидативного дисбалансу, який асоціюється з порушенням мікроциркуляції та посиленням больового синдрому. Важливим елементом сучасної концепції є центральна сенситизація, яка формує хронічну підвищену чутливість до болю та пояснює прогресування симптомів і їхню резистентність до стандартної терапії. У клінічному контексті це потребує виключення ендометріозу за наявності прогресування болю, диспареунії або міжциклічних симптомів. Серед підлітків дисменорея має високу поширеність і суттєво впливає на якість життя, часто сприяючи формуванню стійких больових патернів. У цій групі комбіновані гормональні контрацептиви є методом першої лінії терапії при виражених симптомах. Окрему увагу привертає комбінація естетролу/дроспіренону (Дровеліс), яка завдяки фармакологічним властивостям естетролу та антиандрогенним ефектам дроспіренону може забезпечувати контроль менструального болю, зменшення супутніх симптомів і покращення прихильності до терапії у молодих пацієнок. Таким чином, резистентну дисменорею розглядають як наслідок взаємодії периферичних, імунних і центральних механізмів болю. Це обґрунтовує потребу в патогенетично орієнтованому підході та ранньому клінічному втручанні.

Ключові слова: дисменорея, менструальний біль, первинна дисменорея, вторинна дисменорея, ендометріоз, терапевтична резистентність, НПЗП, простагландини, лейкотрієни, ЦОГ-2, ЛОГ-5, арахідонова кислота, цитокіни, TNF-α, IL-6, IL-1β, оксидативний стрес, малоновий діальдегід, центральна сенситизація, хронічний больовий синдром, нейроендокринна регуляція, запалення, комбіновані пероральні контрацептиви, естетрол, дроспіренон, підлітки, репродуктивний вік, контрацепція, VAS біль, Дровеліс.

MENSTRUAL PAIN: NEW INSIGHTS INTO THE HIDDEN MECHANISMS OF DYSMENORRHEA AND THE CAUSES OF THERAPEUTIC RESISTANCE IN ADOLESCENTS AND WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

S. I. Zhuk

Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of the National University of Health Care of Ukraine n. a. P. L. Shupyk, Kyiv

Resume

Contemporary understanding of dysmenorrhea extends beyond the classical prostaglandin-mediated model and frames it as a multifactorial neuroendocrine-immune pain phenotype. A central role is attributed to luteal progesterone withdrawal at the end of the menstrual cycle, followed by COX-2 activation and excessive synthesis of prostaglandins (PGF_{2α}, PGE₂). Pro-inflammatory cytokines further amplify nociceptor sensitization, contributing to uterine hypercontractility and ischemia. Additional mechanistic layers include activation of the lipoxygenase pathway with leukotriene production and the metabolic “shunting” of arachidonic acid under COX inhibition, which may partially explain reduced efficacy of in a subset of patients. Oxidative imbalance has also been described, associated with impaired microcirculation and intensification of pain symptoms. A key element of the modern concept is central sensitization, characterized by persistent amplification of pain signaling within the central nervous system, which contributes to symptom chronification and therapeutic resistance. Clinically, this necessitates exclusion of endometriosis in cases of progressive pain, dyspareunia, or intermenstrual symptoms. In adolescent populations, dysmenor-



ПОКОЛІННЯ

ДРОВЕЛІС

ІННОВАЦІЙНИЙ ПІДХІД В КОНТРАЦЕПЦІЇ БЕЗ КОМПРОМІСІВ

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу

ДРОВЕЛІС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою 3 мг/14,2 мг

Склад. Діючі речовини: дроспіренон, естетролу моногідрат. **Допоміжні речовини:** детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статеві сфери. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксовані комбінації. Код АТХ G03A A18. **Показання.** Для пероральної контрацепції. **Противпоказання.** КГК не слід застосовувати при зазначених нижче станах. Якщо будь-який з таких станів виникає вперше під час застосування лікарського засобу Дровеліс, його прийом слід негайно припинити. Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ): ВТЕ – наявна ВТЕ, зокрема внаслідок терапії антикоагулянтами, або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)); відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, наприклад резистентність до активованого протеїну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S; велике оперативне втручання з тривалою іммобілізацією; високий ризик венозної тромбоемболії у зв'язку з наявністю множинних факторів ризику. Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ): АТЕ – наявність АТЕ нині, в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад стенокардія); порушення мозкового кровообігу – інсульт нині, в анамнезі або наявність продромального стану (наприклад транзиторна ішемічна атака (ТІА)); відома спадкова або набута схильність до розвитку артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистеїнемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчачковий антикоагулянт); мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі; високий ризик артеріальної тромбоемболії у зв'язку з наявністю численних факторів ризику або через наявність одного з таких серйозних факторів ризику: цукровий діабет із судинними симптомами; тяжка артеріальна гіпертензія; тяжка дисліппротеїнемія. Наявність тепер або в анамнезі тяжкого захворювання печінки, якщо показники функції печінки не повернулися до норми. Тяжка ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність. Наявність тепер або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз), які є залежними від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі «Склад». Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Спосіб застосування та дози.** Слід приймати одну таблетку на добу протягом 28 днів поспіль. Таблетки необхідно приймати щодня приблизно в один і той самий час, у разі необхідності запиваючи невеликою кількістю рідини, у порядку, зазначеному на білестерній упаковці. Кожна упаковка починається з 24 рожевих активних таблеток, а потім продовжується 4 білими таблетками плацебо. Кожну наступну упаковку починають на наступний день після останньої таблетки попередньої упаковки. **Побічні реакції.** Детальну інформацію див. у інструкції для медичного застосування. **Упаковка.** По 28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у білестері (24 рожеві активні таблетки та 4 білі таблетки плацебо); по 1 або по 3, або по 6, або по 13 білестерів разом із картонним футляром для зберігання білестера та 1, 3, 6 або 13 самоклеючими тижневими календарями-стикерами у картонній коробці з маркуванням українською та англійською мовами. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. РП № UA/20281/01/01. Інструкцію затверджено Наказом МОЗ України від 11.12.2023 № 2101.

reha is highly prevalent and significantly impacts quality of life, often leading to stable maladaptive pain patterns. In this group, combined hormonal contraceptives represent a first-line therapeutic option for severe symptoms. Particular attention is given to the estetrol/drospirenone combination (Drovelis), which, due to the pharmacological profile of estetrol and the antiandrogenic properties of drospirenone, may provide effective control of menstrual pain, improvement of associated symptoms, and enhanced treatment adherence in younger patients. Overall, resistant dysmenorrhea should be regarded as the result of complex interactions between peripheral, immune, and central pain mechanisms, requiring a pathophysiology-oriented strategy and early clinical intervention

Key words: *dysmenorrhea, menstrual pain, primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea, endometriosis, therapeutic resistance, NSAIDs, prostaglandins, leukotrienes, COX-2, LOX-5, arachidonic acid, cytokines, TNF- α , IL-6, IL-1 β , oxidative stress, malondialdehyde, central sensitization, chronic pain syndrome, neuroendocrine regulation, inflammation, combined oral contraceptives, estetrol, drospirenone, adolescents, reproductive age, contraception, VAS pain score, Drovelis.*

Сучасна концепція дисменореї

Наукові дослідження останніх років суттєво розширили розуміння дисменореї. Нині її розглядають не просто як «біль унизу живота», зумовлений «надлишком простагландинів» та ізольованими скороченнями матки, а як циклічний нейроендокринно-запальний розлад.

Класична патофізіологічна модель дисменореї описує ланцюг подій, що призводить до виникнення болю: зниження рівня прогестерону наприкінці циклу та активація ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), внаслідок чого посилюється синтез простагландинів PGF 2α і PGE 2 . Прозапальні цитокіни — інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини альфа — діють як своєрідні «підсилувачі» цього процесу. Вони не лише стимулюють подальше утворення простагландинів, а й підвищують чутливість больових рецепторів — ноцицепторів — до подразнення. Ці медіатори сприяють надмірним скороченням матки та звуженню судин. Унаслідок вазоконстрикції порушується нормальне кровопостачання тканин, розвивається ішемія, що й зумовлює появу гострого болю.

Приховані патогенетичні механізми: лейкотрієни та оксидативний стрес

За останні роки з'явилися нові дослідження, які розширюють уявлення про патогенетичні ланки дисменореї. Зокрема, увагу привертає так звана «лейкотрієнова»

вісь: при тяжких формах болю може бути задіяний шлях утворення лейкотрієнів за участю ферменту ліпооксигенази (ЛОГ). Це доведений факт, який пояснює не ефективність звичайних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які блокують переважно циклооксигеназний шлях, але не впливають безпосередньо на ліпооксигеназний шлях. ЦОГ та ЛОГ — ключові ферменти метаболізму арахідонової кислоти. Вони запускають два різні каскади перетворення ліпідів клітинних мембран на медіатори запалення та болю. ЦОГ перетворює арахідонову кислоту на простагландини — простагландини, простациклін, тромбоксан. Основними ізоформами ЦОГ є ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 бере участь у фізіологічних процесах, зокрема у захисті слизової оболонки шлунка та регуляції функції тромбоцитів. ЦОГ-2 активується переважно під час запалення та пов'язана з формуванням болю й набряку. ЛОГ перетворює арахідонову кислоту на лейкотрієни та ліпоксини. Найбільш клінічно значущою ізоформою у контексті синтезу лейкотрієнів є 5-ЛОГ, яка забезпечує їх утворення в лейкоцитах. Принципова відмінність між шляхами ЦОГ і ЛОГ полягає у кінцевих продуктах їхнього метаболізму, біологічних ефектах і типах патологічних реакцій, які вони опосередковують [Ganesh R. et al., 2012].

Феномен «шунтування» ЦОГ і ЛОГ

«Ефект шунтування», або «феномен переключення», полягає в тому, що після прийому класичного НПЗП блокується фермент

ЦОГ. Унаслідок цього арахідонова кислота не може повноцінно метаболізуватися через ЦОГ-шлях і частково перенаправляється в альтернативний ліпооксигеназний шлях. Це призводить до посиленого синтезу лейкотрієнів. Клінічно це може проявлятися так: простагландин-опосередкований біль зменшується, однак водночас можуть зберігатися або посилюватися лейкотрієн-індуковані спазми міометрія, вазоконстрикція та ішемія тканин. Саме цим механізмом частково пояснюють, чому приблизно 20–25 % жінок із дисменореєю не отримують достатнього полегшення симптомів від стандартної терапії НПЗП [Burnett B. P. et al., 2012; Ayuso P. et al., 2015].

Оксидативний стрес та мікроциркуляція

Окремої уваги потребує механізм оксидативного дисбалансу при дисменореї. У жінок із дисменореєю виявляють ознаки оксидативного стресу: підвищення рівня продуктів клітинного пошкодження, зокрема малонового діальдегіду, та одночасне виснаження антиоксидантних систем захисту, зокрема супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази. Такі зміни можуть супроводжуватися погіршенням мікроциркуляції та ішемією матки, що, своєю чергою, може посилювати больовий синдром при дисменореї [Dikensoy E. et al., 2008; Szmids M. K. et al., 2020].

Центральна сенситизація та нейробиологія болю

Сучасні дослідження показують, що у частини жінок із дисменореєю з



часом може формуватися так звана центральна сенситизація — стан, за якого центральна нервова система починає надмірно реагувати на больові сигнали [Payne L. A. et al., 2017]. Іншими словами, головний і спинний мозок поступово «навчаються» болю: через регулярні повторні епізоди менструального болю нервова система стає більш чутливою, больові імпульси обробляються інтенсивніше, а поріг сприйняття болю знижується. У результаті навіть звичайні скорочення матки можуть сприйматися як надмірно болючі [Silva A. M. et al., 2010]. У пацієнок із тривалою дисменореєю дослідження демонструють: нижчий больовий поріг; підвищену чутливість не лише в ділянці таза, а й в інших частинах тіла; ознаки змін у центральній нервовій системі, характерні для хронічного болю; активацію нейроімунних механізмів і нейрогенного запалення, що може підтримувати тривале існування больового синдрому [Wu T. H. et al., 2016].

Отже, сучасний погляд на дисменорею виходить за межі уявлення про неї лише як про «локальний спазм матки» [Iacovides S. et al., 2015]. Нині первинну дисменорею розглядають як складний нейробіологічний процес із залученням центральної нервової системи [Jin P. et al., 2024]. Саме цим частково можна пояснити, чому в деяких жінок біль із часом посилюється або перестає повністю контролюватися стандартною терапією НПЗП. Концепція центральної сенситизації при первинній дисменореї має вагоме доказове підґрунтя, однак ступінь її вираженості може суттєво відрізнятися у різних пацієнок. Водночас не кожна жінка з дисменореєю має клінічно значущий фенотип хронічного болю.

Клінічні пастки: межа між первинною дисменореєю та ендометріозом

Недостатній ефект НПЗП є одним із важливих клінічних сигналів, який має спонукати до розгляду не лише «типової» первинної

дисменореї, а й можливого ендометріозу (ESHRE Guideline, 2022). Якщо менструальний біль із роками посилюється, порушує повсякденну активність, супроводжується болем під час статевого акту — диспареунією, виникає не лише під час менструації, а й між менструаціями або погано контролюється стандартною терапією НПЗП, такий перебіг уже не можна вважати типовим для первинної дисменореї. Особливу клінічну настороженість має викликати сімейний анамнез ендометріозу, оскільки захворювання має чіткий генетичний компонент. Сучасні дослідження показують, що у підлітків і молодих жінок із резистентною дисменореєю ендометріоз під час діагностичної лапароскопії виявляють дуже часто, навіть тоді, коли ультразвукове дослідження не демонструє явних змін (ACOG Committee Opinion No. 760, 2018). Це має важливе клінічне значення, оскільки ранній ендометріоз може бути мікроскопічним, поверхневим і практично непомітним при рутинній візуалізації, але вже здатним підтримувати хронічне запалення, нейроімунну активацію та центральну сенситизацію болю. Саме тому сучасний підхід полягає не в нескінченному збільшенні доз знеболювальних препаратів, а в ранньому виявленні пацієнок із підозрою на ендометріоз і своєчасному призначенні патогенетично орієнтованої терапії (ESHRE Guideline, 2022).

Таким чином, у сучасному розумінні дисменореї клінічна логіка виходить далеко за межі лише симптоматичного контролю болю. Дисменорею розглядають як мультифакторний стан, у якому периферичні механізми — надлишковий синтез простагландинів, міометріальна гіперактивність та ішемія матки — поєднуються з нейроімунними й центральними механізмами болю, зокрема з явищами центральної сенситизації та зниженням больових порогів. Саме тому клінічний сценарій, за якого НПЗП втрачають ефективність або не забезпечують достатнього контролю симптомів, не слід розглядати лише як «терапевтичну

невдачу». Він може бути діагностично значущим маркером можливого формування іншого фенотипу больового синдрому та потребує уважної клінічної оцінки.

Роль гормональної терапії

При дисменореї, особливо у випадках, коли менструальний біль поступово посилюється, перестає повністю контролюватися НПЗП, супроводжується диспареунією або виникає не лише під час менструації, але й між циклами, клінічний підхід не повинен обмежуватися лише симптоматичним знеболенням. Такі прояви розглядаються як потенційні маркери ендометріозу або формування хронічного тазового больового синдрому. Особливе значення має сімейний анамнез, оскільки ризик ендометріозу достовірно вищий у пацієнок, чий родички першої лінії мали це захворювання. Важливо, що у підлітків і молодих жінок ранні форми ендометріозу можуть не виявлятися при стандартному ультразвуковому дослідженні, однак уже підтримувати хронічне запалення, периферичну та центральну сенситизацію болю. Саме тому сучасні рекомендації наголошують: резистентна дисменорея у підліткової віці потребує активної клінічної оцінки та раннього терапевтичного втручання (ACOG, Committee Opinion No. 760, 2018). Аналогічну позицію займає Європейське товариство репродукції людини та ембріології (ESHRE), підкреслюючи важливість раннього контролю симптомів навіть до морфологічного підтвердження ендометріозу. У цьому контексті комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) розглядаються не лише як метод контрацепції, а як один із базових патогенетичних підходів до лікування дисменореї. Їхній клінічний ефект пов'язаний із пригніченням овуляції, зменшенням циклічної проліферації ендометрія та зниженням синтезу простагландинів — ключових медіаторів маткового спазму, ішемії та менструального болю (ACOG, Committee Opinion No. 760, 2018). Зменшення частоти овуляторних



циклів і контроль гормональних коливань мають значення не лише для симптоматичного полегшення, а й потенційно — для профілактики хронізації болю та прогресування ендометріоз-асоційованих змін.

Сучасні міжнародні рекомендації допускають застосування КПК у підлітків уже після менархе за наявності клінічних показань та відсутності протипоказань. Згідно з критеріями прийнятності методів контрацепції Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), застосування комбінованих естроген-гестагенних контрацептивів у здорових підлітків належить до категорії 1, тобто не має медичних обмежень для використання (2023). ВООЗ не визначає мінімального віку для призначення КПК, а рішення щодо терапії повинно базуватися на індивідуальному балансі користі та ризику, а не лише на віці пацієнтки. Додатково, наявні дані свідчать, що у здорових підлітків ризик венозного тромбоемболізму залишається низьким, особливо порівняно з ризиками, асоційованими з вагітністю [Cibula D., 2020].

Особливості підліткового віку: лікування дисменореї

Підлітковий вік є особливим періодом у контексті менструального здоров'я, оскільки саме в цей час найчастіше дебютує первинна дисменорея та формується індивідуальний патерн сприйняття менструального болю. За даними різних досліджень, дисменорея зустрічається у 50–90 % підлітків, а виражений біль, який впливає на повсякденну активність, навчання та соціальне функціонування, відзначається приблизно у 15–30 % дівчат. Саме дисменорея залишається однією з провідних причин пропусків школи та зниження якості життя у підлітковій популяції.

Водночас потреба у застосуванні КПК у підлітків пов'язана не лише з

контрацепцією. У реальній клінічній практиці значна частина молодих пацієнток починає прийом КПК саме через менструальні порушення — дисменорею, передменструальний синдром, нерегулярні цикли, акне або виражені гормонально-залежні симптоми. Дослідження серед підлітків показують, що дисменорея є однією з найчастіших причин старту гормональної терапії поряд із потребою в контрацепції [van Hooff M. H. et al., 1998].

Це має важливе практичне значення, оскільки для багатьох підлітків саме клінічне покращення симптомів визначає прихильність до терапії. У дослідженнях показано, що дівчата з вираженою дисменореєю, які відчували реальне зменшення болю на тлі застосування КПК, значно частіше продовжували регулярний прийом препаратів [Robinson J. C. et al., 1992]. Отже, контроль симптомів у підлітковому віці є не лише терапевтичною метою, а й одним із чинників довготривалої прихильності до лікування.

Окремо важливо враховувати нейропсихологічні особливості підліткового віку. Саме у цей період ще триває формування виконавчих функцій мозку — планування, самоконтролю, організації повсякденних дій та стабільних поведінкових звичок. Через це підлітки значно частіше пропускають прийом препаратів, нерегулярно використовують контрацепцію або припиняють терапію без консультації з лікарем [Farre A. et al., 2025]. Проблеми прихильності до пероральної контрацепції у підлітків описують у науковій літературі вже протягом десятиліть. Молоді пацієнтки частіше забувають про щоденний прийом препарату, самостійно припиняють терапію через побічні ефекти або неправильно оцінюють ризики, пов'язані з пропуском таблеток [Serfaty D., 1997].

Саме тому при виборі КПК у підлітків значення має не лише контрацептивна ефективність. Не менш важливими є переносимість препарату, стабільність циклу, вплив

на дисменорею та передменструальні симптоми, а також загальний комфорт лікування. У молодих пацієнток добра переносимість терапії безпосередньо пов'язана з прихильністю до регулярного прийому, а отже — і з реальним клінічним результатом. Підлітковий вік слід розглядати як особливу клінічну групу, у якій формуються як гормональні, так і нейробиологічні механізми менструального болю (нова концепція патогенезу дисменореї). У цей час дисменорея часто має ранній дебют, високу інтенсивність і суттєво впливає на повсякденне функціонування. Це дозволяє розглядати її не лише як симптом, а й як потенційний чинник хронізації больової відповіді. Повторювані циклічні больові епізоди на тлі ще нестабільної гормональної регуляції та поведінкової незрілості підсилюють клінічну значущість раннього втручання, оскільки саме в цей період формується довготривалий патерн реагування на біль та модель лікувальної поведінки [Iacovides S. et al., 2015].

У зв'язку з цим підхід до терапії у підлітків не може обмежуватися епізодичним призначенням анальгетиків. Клінічна практика потребує раннього переходу до стратегій, які одночасно впливають на периферичні механізми менструального болю та зменшують частоту його повторення. Це особливо важливо, оскільки саме повторюваність больових епізодів розглядають як один із ключових чинників ризику формування хронічного больового синдрому. У цій групі пацієнток комбіновані гормональні контрацептиви набувають значення терапії першої лінії при вираженій дисменореї, оскільки дозволяють контролювати гормонально-циклічну стимуляцію ендометрія та зменшувати інтенсивність менструального болю (ACOG, Committee Opinion No. 760, 2018).

Серед сучасних КПК окрему увагу привертає Дровеліс, який містить естетрол (Е4) у комбінації з дроспіреноном. Інтерес до цього препарату в підлітковій та молодій віко-



вій групі пов'язаний насамперед із його фармакологічними особливостями. Естетрол є природним естрогеном із більш селективною тканинною дією, що розглядається як потенційна перевага щодо переносимості, а також впливу на систему гемостазу та метаболічні процеси порівняно з класичними препаратами, що містять етинілестрадіол. Дроспіренон має антиандрогенні та антимінералокортикоїдні властивості, що може бути клінічно корисним у молодих пацієнок із акне, себореєю, затримкою рідини, циклічними набряками або вираженими гормонально-залежними симптомами.

Фармакологічні особливості естетролу мають окреме клінічне значення саме у підлітковій популяції, де поряд із контрацептивною ефективністю важливими є переносимість терапії, контроль дисменореї та передменструальних симптомів, а також довготривала прихильність до лікування. На відміну від традиційних естрогенів у складі КПК, естетрол характеризується тканинно-селективною дією, що описується концепцією NEST — Native Estrogen with Selective action in Tissues (нативний естроген із тканинно-селективною дією). Фармакологічний ефект естетролу переважно реалізується через ядерні естрогенові рецептори α за значно меншої активації мембранних рецепторів і швидких позаядерних сигнальних шляхів. Саме ці шляхи асоціюють із впливом на коагуляцію, судинний тонус і системні метаболічні ефекти [Benoit T. et al., 2017; Fruzzetti F. et al., 2021].

Саме тому комбінація естетролу з дроспіреноном у препараті Дровеліс розглядається як перспективний варіант для молодих пацієнок із дисменореєю та передменструальними симптомами. Клінічно важливим є те, що естетрол асоціюється з меншим впливом на систему гемостазу та печінковий метаболізм порівняно з етинілестрадіолом, що формує більш сприятливий профіль безпеки комбінованого контрацептиву [Valéra M. C. et al., 2018; Mawet M.

et al., 2015]. Додатково, відсутність утворення окремих гідроксильованих метаболітів, характерних для етинілестрадіолу, потенційно обмежує небажані судинно-метаболічні ефекти [Fruzzetti F. et al., 2021]. Дроспіренон у складі препарату Дровеліс має антиандрогенні та антимінералокортикоїдні властивості, що є додатково важливим у підлітків та молодих жінок із передменструальним синдромом, затримкою рідини, масталгією, акне або себореєю. Антимінералокортикоїдний ефект сприяє зменшенню набряків і відчуття здуття, а антиандрогенна дія — покращенню стану шкіри та зменшенню гормонально-залежних дерматологічних проявів [Wiegatz I. et al., 2006]. Дані клінічних досліджень також продемонстрували позитивний вплив препарату Дровеліс на фізичні та емоційні передменструальні й менструальні симптоми. Це має особливе значення у підлітків, оскільки саме переносимість терапії та суб'єктивне покращення самопочуття значною мірою визначають прихильність до регулярного прийому препарату [Bitzer J. et al., 2024].

У пацієнок із дисменореєю та ендометріоз-асоційованим болям ефективність гормональної терапії залежить не лише від пригнічення овуляції, а й від впливу на запалення, локальну естрогенну активність та механізми хронізації болю. Саме тому останніми роками зростає інтерес до естетролу як компонента КПК із тканинно-селективною дією. Потенційно це може мати значення для регуляції запальної відповіді та активності ендометріїдної тканини [Mollard E. et al., 2024].

Клінічні дані щодо комбінації естетролу 15 мг та дроспіренону 3 мг (Дровеліс) демонструють перспективні результати у лікуванні дисменореї. У багатоцентровому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 162 жінок із первинною та вторинною дисменореєю застосування режиму 24/4 протягом 16 тижнів супроводжувалося статистично значущим

зниженням інтенсивності болю порівняно з плацебо [Osuga et al., 2025]. Максимальний показник болю зменшився на 2,3 бала у групі естетрол/дроспіренон проти 1,4 бала у групі плацебо ($p < 0,001$). Частка пацієнок, які досягли клінічно значущого зниження болю щонайменше на 2 бали, становила 64,3 % у групі активної терапії порівняно з 28,4 % у групі плацебо. За візуально-аналоговою шкалою тазовий біль зменшився на 44,2 мм, а менструальний — на 42,3 мм. Паралельно спостерігалось покращення клінічних гінекологічних показників, включно зі зменшенням тазової чутливості та покращенням рухливості матки. Особливий інтерес ці результати мають у підлітковій популяції, де дисменорея є однією з основних причин пропусків навчання, регулярного прийому анагетиків та зниження якості життя. У міжнародному дослідженні за участю дівчат віком 12–17 років до початку лікування 63,9 % учасниць регулярно використовували знеболювальні препарати через менструальний біль. Уже до шостого циклу терапії цей показник знизився до 31,6 %. Одночасно медіана болю за візуально-аналоговою шкалою зменшилася приблизно з 5,0 до 3,5–3,7 бала, що відповідало зниженню симптомів на 33–36 %, а у пацієнок із тяжкою дисменореєю — на 41–44 %. З клінічної точки зору це має принципове значення, оскільки саме у підлітковому віці повторювані інтенсивні больові епізоди розглядаються як один із факторів формування центральної сенситизації та подальшої хронізації тазового болю. У підлітковій популяції ефективність комбінованої гормональної контрацепції визначається не лише фармакологічними властивостями препарату, але й поведінковими факторами, зокрема дотриманням режиму прийому таблеток у цій віковій групі описується як поширене явище, що пов'язане з особливостями формування виконавчих функцій, планування та самоконтролю, які можуть залишатися незрілими у періоді підліткового розвитку [Farre A. et al., 2025].



У цьому контексті фармакокінетичні характеристики естетролу та дроспіренону у складі КПК Дровеліс мають практичне значення. Період напіввиведення естетролу становить приблизно 24–28 годин, а дроспіренону — близько 30 годин, що забезпечує відносно тривалу системну експозицію обох компонентів. Така кінетика частково нівелює наслідки випадкового пропуску дози, оскільки концентрація гормонів знижується поступово, без різкого обриву ендокринного впливу. Клінічно це відображається у високій контрацептивній надійності препарату. Для комбінації естетрол/дроспіренон повідомляються дуже низькі показники неефективності: близько 0,26 випадків вагітності на 100 жінок-років при ідеальному застосуванні та приблизно 0,44 випадків на 100 жінок-років у реальній практиці з урахуванням помилок користувача [Creinin M. D. et al., 2023]. Це означає, що навіть у реальних умовах використання ризик вагітності залишається менше 1 % на рік. Важливо, що для вікової групи ≥ 16 років очікувана ефективність вважається еквівалентною дорослим користувачам, тоді як для дівчат < 16 років дані обмежені і контрольована оцінка ефективності не проводилася; у зв'язку з цим клінічні висновки екстраполюються лише на популяцію підлітків старшого віку відповідно до доступних даних реєстраційних досліджень. Додатковою практично значущою характеристикою є збереження контрацептивного захисту протягом щонайменше 24 годин після пропуску таблетки, що зменшує критичність одиничних помилок у прийомі. У клінічних спостереженнях також не зафіксовано випадків вагітності в межах досліджуваних когорт при дотриманні рекомендовано-

го режиму застосування. Особливо відзначається, що ефективність комбінації естетрол/дроспіренон не демонструє суттєвої залежності від індексу маси тіла протягом року спостереження, включно з пацієнтками з ожирінням [Beasley et al., 2024]. Це додатково підсилює стабільність клінічного ефекту в реальній популяції. У сукупності ці дані формують практичну логіку застосування Дровеліс у підлітків старшого віку: тривала фармакокінетика обох компонентів, а також певна фармакологічна «інерційність» гормонального профілю після пропуску дози забезпечують збереження достатнього рівня контрацептивного захисту навіть за умов неідеальної прихильності до терапії.

Висновки

Дисменорея є складним нейроендокринно-запальним больовим синдромом, у якому поєднуються периферичні механізми — простагландин-опосередкована активація, вазоконстрикція та ішемія, — імунні механізми, зокрема цитокінова активація, а також центральні механізми, включно із сенситизацією ноцицептивних шляхів. Така багаторівнева організація процесу визначає клінічну варіабельність перебігу та створює передумови для формування хронічного больового синдрому. Резистентність до стандартної терапії НПЗП слід розглядати як клінічно значущий маркер можливого залучення альтернативних патогенетичних шляхів і підвищеного ризику асоційованих станів, насамперед ендометріозу. У цьому контексті дисменорея може виступати раннім клінічним індикатором початкових або мінімальних форм ендометріозу, які не завжди виявляються при рутинній візу-

алізації. Терапевтична стратегія при дисменореї має бути патогенетично обґрунтованою і спрямованою одночасно на три ключові цілі: контроль больового синдрому, стабілізацію гормонально-циклічної активності ендометрія та забезпечення ефективної контрацепції з високою прихильністю до лікування, особливо у молодих пацієнток. Комбінація естетролу та дроспіренону (Дровеліс) демонструє узгодженість фармакологічних властивостей із зазначеними клінічними завданнями. У дослідженнях показано зниження інтенсивності дисменореї ($-2,3$ бала проти $-1,4$; $p < 0,001$), зменшення потреби в анальгетиках (із $63,9\%$ до $31,6\%$) та клінічно значуще зниження болю за візуальною аналоговою шкалою на $33-44\%$ у підліткових популяціях. Фармакокінетичні характеристики (період напіввиведення естетролу $24-28$ год, дроспіренону ≈ 30 год), а також збереження контрацептивного ефекту до 24 год у разі пропуску дози і низькі показники неефективності ($0,26-0,44$ на 100 жінок-років) формують відносно стабільний профіль захисту навіть за умов неповної прихильності до терапії. Важливо, що наявна доказова база для комбінації естетрол/дроспіренон валідована для вікової групи ≥ 16 років. Дані щодо молодших пацієнток обмежені, що виключає можливість прямої екстраполяції клінічних висновків на цю популяцію. У сукупності ці дані підкреслюють, що дисменорея є не лише гінекологічним симптомом, а системним больовим фенотипом, у якому ключове значення має раннє виявлення механізмів резистентності та вибір терапії, здатної одночасно впливати на біль, гормональну циклічність і прихильність до лікування в різних вікових групах.

Відомості про автора

Світлана Іванівна Жук — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика; Заслужений лікар України; Голова консультативно-експертної групи «Акушерство та гінекологія» розробників Державного формуляра лікарських засобів; Експерт МОЗ України за напрямом «Акушерська та гінекологічна допомога»; Експерт з акушерства та гінекології Головного бюро судово-медичної експертизи МОЗ України.

