

# Передменструальний синдром: можливості корекції порушень гормонального гомеостазу та ментального здоров'я із застосуванням комбінованого перорального контрацептиву з естетролом і дроспіреноном

Г. І. Резніченко<sup>1</sup>, Н. Ю. Резніченко<sup>1</sup>, О. О. Гордійчук<sup>2</sup>, Н. Ю. Богуславська<sup>1</sup>, І. І. Трещак<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>3</sup>Центр жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород

**Мета дослідження:** вивчення ефективності препарату, що містить естетрол (Е4) і дроспіренон, у терапії хворих із передменструальним синдромом (ПМС) і його вплив на гормональний гомеостаз, ментальне здоров'я та якість життя. **Матеріали та методи.** 78 пацієнок із ПМС розподілено на 2 групи: порівняння – 46 жінок, які протягом 3 міс. отримували негормональну терапію, і досліджувану – 32 пацієнтки, які протягом 3 міс. застосовували препарат, що містить Е4 і дроспіренон. Контрольну групу становили 118 здорових жінок. Усі пацієнтки обстежені до та після лікування. Визначали рівні серотоніну, пролактину, фолікулостимулювального і лютеїнового гормонів, кортизолу, естрадіолу, прогестерону в сироватці крові; у добовій сечі – дофаміну, адреналіну, норадреналіну; досліджували стан ментального здоров'я та якість життя.

**Результати.** У групі порівняння після терапії достовірно зменшувався відсоток підвищеної дратівливості/агресії; водночас достовірно підвищувався вміст дофаміну й знижувався естрадіолу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу та рівень сприйнятого стресу. У досліджуваній групі достовірно зменшувалася більшість показників клінічних проявів ПМС і достовірно збільшувалися порівняно з початковими даними рівні всіх гормонів і наближалися до результатів контрольної групи. Також достовірно знижувалися показники нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії, підвищувалася якість життя. **Висновки.** У хворих із ПМС до лікування встановлено наявність достовірних порушень гомеостазу гормональної системи; достовірно підвищення показників стресу, нейротизму, астенії й депресії та зниження якості життя. Тримісячна терапія негормональними препаратами не дозволила відновити клінічний, гормональний та ментальний стан жінок із ПМС. Використання препарату, що містить Е4 і дроспіренон, у терапії хворих із ПМС протягом 3 міс. дозволило суттєво покращити їх стан і гормональний фон та наблизити показники до результатів, отриманих у контрольній групі, що сприяло нормалізації ментального здоров'я і якості життя пацієнок цієї когорти.

**Ключові слова:** передменструальний синдром, лікування, гормони, ментальне здоров'я, якість життя.

**Premenstrual syndrome: possibilities of correction of hormonal homeostasis and mental health disorders with the use of a combined oral contraceptive with estetrol and drospirenone**  
**G. I. Reznichenko, N. Yu. Reznichenko, O. O. Gordiichuk, N. Yu. Bohuslavska, I. I. Treschak**

**The objective:** to study the effectiveness of a drug containing estetrol (E4) and drospirenone in the treatment of patients with premenstrual syndrome (PMS) and its impact on hormonal homeostasis, mental health, and quality of life.

**Materials and methods.** 78 patients with PMS were divided into 2 groups: comparison group – 46 women who received non-hormonal therapy for 3 months and study group – 32 patients who used a drug containing E4 and drospirenone for 3 months. Control group consisted of 118 healthy women. All patients were examined before and after treatment. The levels of serotonin, prolactin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, cortisol, estradiol, progesterone in blood serum were determined; in daily urine – dopamine, adrenaline, noradrenaline; mental health and quality of life were studied.

**Results.** In the comparison group, after therapy, the percentage of increased irritability/aggression significantly decreased and the dopamine level significantly increased and the levels of estradiol, adrenaline, noradrenaline, cortisol and perceived stress significantly decreased. In the study group, most of PMS clinical manifestations significantly decreased and the levels of all hormones significantly increased compared to the initial data and approached the results of the control group. Also, the indicators of neuroticism, depression and integral assessment of asthenia significantly decreased and the quality of life improved.

**Conclusions.** In patients with PMS, before treatment, significant disorders in the homeostasis of the hormonal system were found; indicators of stress, neuroticism, asthenia and depression increased significantly and quality of life – decreased. Three-month therapy with non-hormonal drugs did not allow to restore the clinical, hormonal and mental state of women with PMS. The use of a drug containing E4 and drospirenone in the treatment of PMS patients for 3 months significantly improved the patient's state and hormonal level and led the indices closer to the results in the control group, which contributed to the normalization of mental health and quality of life of patients in this cohort.

**Keywords:** premenstrual syndrome, treatment, hormones, mental health, quality of life.

Востанні роки особливої актуальності набуває проблема передменструального синдрому (ПМС), що пов'язано з великою нервово-психічною напругою, психоемоційними стресами у жінок, нестабільним станом у країні [1].

Для ПМС характерними є наявність у 2-й половині менструального циклу (МЦ) періодичних фізичних і психологічних симптомів, змін поведінки, що негативно відбиваються на звичному для жінки способі життя [2].

Клінічні прояви ПМС залежать від віку пацієнтки: у молодих осіб їх частота коливається від 3 до 8%, у віці до 30 років діагностуються у 20% жінок, а після 40 років – у 55–90%, причому від 2 до 8% хворих мають тяжкі прояви у вигляді передменструального дисфоричного розладу [1, 3–5].

Деякі автори [6, 7] розглядають ПМС нарівні з атеросклерозом, ожирінням, синдромом хронічної втоми й остеопорозом, які значно поширені та є характерними для осіб розумової праці й мешканок індустріальних центрів.

Провокувальні фактори, як-от пологи й переривання вагітності, нервово-психічні розлади та стреси, інфекційні захворювання, особливо в емоційно лабільних жінок із дефіцитом маси тіла, відіграють значну роль у появі симптомів ПМС [1, 8].

Існує багато теорій, що пояснюють появу симптомів ПМС: спадкові, генетичні, гормональні, психологічні тощо. Так, вітчизняні вчені [9, 10] досліджували вплив поліморфізму гена *ESR1* на розвиток ПМС, але на сьогодні найбільш прийнятною є теорія щодо порушення обміну нейромедіаторів у центральній нервовій системі (ЦНС) [11]. При цьому ПМС розглядається як функціональне порушення ЦНС, що розвивається на тлі вродженої або набутої лабільності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи під впливом зовнішніх чинників. Дослідники наголошують, що основною патогенетичною ланкою в розвитку ПМС є гормональний дисбаланс за рахунок прогестеронової недостатності лютеїнової фази МЦ на тлі відносно гіперестрогенії [12]. Саме локальна гіперестрогенія за наявності недостатності прогестерону є однією з причин розвитку масталгії в цієї когорти жінок [3, 13, 14].

Однак ряд авторів [15–17] зазначають, що розвиток ПМС пов'язаний не лише з недостатністю прогестерону, а й з особливостями його метаболізму в ЦНС. Недостатній вміст прогестерону у 2-гу фазу МЦ є причиною підвищення нервової збудливості, порушень сну, розвитку депресивних станів, судом [18, 19]. Також активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі проявляє більшу активність під час лютеїнової фази, ніж у фолікулінову, що пов'язано з підвищенням рівня кортизолу в 2-гу фазу МЦ [12, 20].

У жінок із ПМС зміну психологічного статусу пов'язують із порушенням синтезу меланоцитостимулювального гормону,  $\beta$ -ендорфінів, дофаміну, норадреналіну та серотоніну [3, 21].

У розвитку ПМС важливу роль відіграє підвищення концентрації пролактину в лютеїнову фазу МЦ, що призводить до зростання активності альдостерону й антидіуретичного гормону, наслідком чого є розвиток набряків і гіпертензії [7, 22].

Особливої уваги на сьогодні заслуговує вивчення стану ментального здоров'я у жінок із гінекологічними захворюваннями, однак питання щодо нейротизму, депресії та астенії у хворих із ПМС у сучасній літературі висвітлені недостатньо. Результати дослідження S. Mighani та співавт. [23] показали значний зв'язок між якістю сну та ПМС, а також субшкалами гніву, тривоги, чутливості до негативної реакції, пригніченого настрою й розчарування та втоми.

Безумовно, наявність гінекологічної патології позначається на якості життя жінок, якій приділяють надзвичайну увагу в сучасній практичній медицині [24–26]. Ця проблема набуває актуальності й потребує подальших досліджень для глибшого розуміння та розкриття впливу ментального здоров'я на розвиток ПМС і якість життя.

Літературні джерела вказують на низку ефективних методів терапії жінок із ПМС як немедикаментозних, так і гормональних [1, 2, 39], які спрямовані на нормалізацію функцій гіпоталамуса, дегідратацію та усунення супутньої патології.

Різноманітність факторів, що впливають на розвиток ПМС, вимагає пильної уваги з боку акушерів-гінекологів і визначає необхідність подальшого вивчення цієї проблеми з метою пошуку шляхів корекції. Це дозволить суттєво підвищити ефективність лікування та запобігти несприятливим наслідкам захворювання, що сприятиме покращенню якості життя у пацієнток цієї когорти.

Таким чином, впровадження в клінічну практику якісно нових ефективних препаратів для корекції ПМС, неінвазивних, без ушкоджувальної дії на організм пацієнток є актуальним завданням сучасної гінекології.

Відомо, що комбіновані оральні контрацептиви (КОК) широко застосовуються в терапії та профілактиці ПМС, знижують тяжкість передменструальних симптомів та функціональних порушень у хворих [27–29].

Одним із нових представників КОК є препарат, що поєднує у своєму складі 3 мг дроспіренону і 14,2 мг естеролу (Е4) моногідрату.

Е4 у складі КОК є інноваційним рішенням у гінекологічній ендокринології, оскільки це естроген, який синтезується тільки в печінці внутрішньоутробного плода. Е4 має антигонадотропну активність, наслідком чого є дозозалежне зниження рівнів фолікулоstimулювального (ФСГ) і лютеїнізувального гормонів (ЛГ).

На сьогодні Е4 – єдиний природний, нативний естроген, що має селективну активність за рахунок взаємодії переважно з ядерними, ніж із мембранними, естрогеновими рецепторами. Його відносять до групи NEST (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity – нативний естроген із селективною тканинною активністю). Е4 характеризується подвійним впливом на естрогенові рецептори: агоністичним або антагоністичним [30].

Е4 чинить різний вплив на мембранні та ядерні естрогенові рецептори, але на відміну від селективних модуляторів естрогенових рецепторів (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERM) активує ядерні  $\alpha$ -естрогенові рецептори й одночасно діє як антагоніст на мембранні естрогенові рецептори.

З низькою або помірною спорідненістю Е4 зв'язується з  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецепторами естрогену, віддаючи перевагу естрогеновим рецепторам  $\alpha$  [31, 32].

Через систему цитохрому P450 без метаболізму в печінці реалізуються ефекти E4, при цьому не утворюються активні метаболіти, що впливають на проліферативні процеси, і не відбувається негативного впливу на геном. Ряд авторів [33–44] зазначають, що E4 не посилює синтез транспортних білків, кортизолу, тестостерону, С-реактивного білка, альдостерону та справляє нейтральний вплив на вагу.

Важливими є позитивна естрогенна дія E4 на серцево-судинну систему та ЦНС, обмеження впливу на функцію печінки й систему згортання крові. При цьому не простежується взаємодія E4 з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, який є одним із маркерів ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень [35, 36].

Вивчаючи вплив E4 на коагуляцію й фібринолітичну систему крові та здатність ендотеліальних клітин до міграції, деякі автори [37, 38] встановили, що E4 не властивий непрямий вплив на коагуляцію завдяки відсутності активних метаболітів естрогенів та можливості регулювати фібринолітичну білкову систему в ендотеліальних клітинах.

Більшість досліджень, присвячених застосуванню КОК для лікування ПМС, стосуються препаратів, що містять прогестин дроспіренон (ДРСП) [27, 28, 39].

Властивості ДРСП фармакологічно схожі з дією прогестерону: прогестагенною, антигонадотропною, антиандроновою, антимінералокортикоїдною та відсутністю естрогенної, глюкокортикоїдної й антиглюкокортикоїдної активності, що є вкрай важливим для жінок із ПМС.

Оскільки ДРСП є антагоністом альдостерону, при таких клінічних проявах ПМС, як масталгія, здуття живота, набряки, гіпертензія, його дія спрямована на зменшення їх вираженості шляхом нормалізації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [40]. За наявності у жінок із ПМС андрогенозалежних дермопатій та вульгарних акне ДРСП завдяки антиандронової дії сприяє зменшенню їх проявів.

КОК, що містить E4 і ДРСП, дає гарний контрацептивний ефект та надійний контроль МЦ за рахунок пригнічення овуляції за умови мінімального впливу на вуглеводний і ліпідний обмін та низькі ризики щодо тромбоемболічних ускладнень [34, 41, 42].

У зв'язку з вищезазначеним, попри певні успіхи й впровадження нових технологій у гінекологічну практику, проблема ПМС у жінок репродуктивного віку не втрачає своєї актуальності, що обґрунтовує необхідність проведення дослідження для покращення якості життя у пацієнток цієї когорти.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності препарату, що містить E4 і дроспіренон, у терапії хворих із ПМС і його вплив на гормональний гомеостаз, ментальне здоров'я та якість життя.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінки ефективності лікування було проведено порівняльне клінічне дослідження з вивченням клінічної картини ПМС у жінок фертильного віку, гормонального стану, ментального здоров'я та якості життя. Дослідження проводили у 2024–2025 рр. на базі жіночих консультацій Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Територіальне медичне об'єднання

«Здорова родина» Запорізької обласної ради (ЗОР), Товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «Інномед – центр ендохірургії», м. Вінниця, Центру жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород.

У ході дослідження обстежено 78 хворих із ПМС, які отримували терапію згідно з чинними стандартами [2]. Пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1) група порівняння – 46 жінок, середній вік яких становив 32,5 року, які протягом 3 міс. отримували негормональну терапію (фізичні навантаження, регулярні аеробні вправи, когнітивно-поведінкову терапію, полівітаміни, що містять вітаміни B<sub>6</sub>, D, цинк, кальцій); 2) досліджувана група – 32 пацієнтки, середній вік яких становив 33,1 року, які протягом 3 міс. отримували КОК, що містить E4 і дроспіренон по 1 таблетці на добу з 1-го дня МЦ протягом 28 днів поспіль. У контрольну групу включено 118 здорових жінок, середній вік яких становив 34,2 року.

Дослідження було схвалено локальними комісіями з питань етики: КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» ЗОР, м. Запоріжжя (протокол від 15.12.2023 № 9; ТОВ «Інномед – центр ендохірургії», м. Вінниця (протокол від 12.01.2024 № 2), Центру жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород (протокол від 01.02.2024 № 5).

Критеріями включення в дослідження були: діагноз ПМС, вік від 20 до 40 років, підписана пацієнткою інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії включення до контрольної групи: відсутність у жінок проявів соматичної та гінекологічної патології, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: наявність іншої гінекологічної патології та тяжких супутніх і психічних захворювань.

На початку дослідження всі пацієнтки були обстежені згідно з чинними стандартами та протягом трьох МЦ заповнювали щоденник симптомів «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем» (Daily Record of Severity of Problems – DRSP) і щоденник головного болю [2].

Проводили анкетування пацієнтів та лікарів для оцінки ефективності лікування через 3 міс. від початку терапії за такими балами: незадовільно прийнято за –1 бал, без змін – за 0 балів, задовільно – за 1 бал, добре – за 2 бали, відмінно – за 3 бали.

Дослідження клініко-біохімічних показників крові хворих проводили згідно з уніфікованими методиками. Рівень ФСТ у сироватці крові визначали на 2-гу – 3-тю добу МЦ; естрадіолу, прогестерону, серотоніну, пролактину, кортизолу – на 7–8-му добу; ЛГ – на 9–12-ту добу; у 2-гу фазу МЦ на 20-гу – 22-гу добу досліджували вміст естрадіолу й прогестерону; у добовій сечі – дофаміну, адреналіну, норадреналіну – на 7–8-му добу МЦ.

Рівень сприйнятого стресу визначали за шкалою сприйнятого стресу (Perceived Stress Scale-10 – PSS-10) [43], нейротизму – за шкалою Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory), рівня тривоги та депресії – за допомогою субшкал тривоги та депресії госпітальної шкали (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), інтегральну оцінку астенії – за MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), якість життя – за шкалою самооцінки якості життя (Chaban Quality of Life Scale – CQLS) [26].

Цифровий матеріал, отриманий у результаті дослідження, обробляли з використанням стандартних комп'ютерних програм із застосуванням парного критерію Стьюдента з розрахунком середньої арифметичної (M) та стандартної похибки середнього (m) або критерію знаків Вілкоксона залежно від нормальності розподілу різниць. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка за рівнем значущості 0,01. Для порівняння клінічної ефективності лікування був застосований ранговий дисперсійний аналіз за Крускалом – Уоллісом з апостеріорними порівняннями за критерієм Данна (між 3 та більше незалежними вибірками). При застосуванні всіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро – Уїлка, рівень значущості брали рівним 0,05 – різницю між даними вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

Математичний аналіз та статистичну обробку даних проводили на персональній електронно-обчислювальній машині з використанням статистичних пакетів Microsoft Excel та ліцензійного пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США), серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу отриманих у ході дослідження даних встановлено, що існують суттєві відмінності між показниками клінічних скарг у жінок контрольної групи та у хворих із ПМС, результати яких наведені в табл. 1. З табл. 1 видно, що у здорових жінок мають місце незначно виражені певні фізичні симптоми, серед яких найчастіше спостерігалися головний біль та мігрень, гастроінтестинальні порушення, дерматологічні зміни, вульгарні акне.

В осіб контрольної групи відмічалось зниження працездатності, інтересу до всього й зростання тривожності, зниження самооцінки та підвищення дратівливості, пригніченого настрою й втрати емоційного контролю та порушень сну. Отримані дані свідчать, що стресові ситуації, які нині супроводжують кожного мешканця країни, чинять негативний вплив як на фізичний, так і на ментальний стан жінок репродуктивного віку.

Результати обстеження хворих із ПМС до лікування показали достовірне підвищення всіх показників, що характеризують їх фізичний та психологічний стан (табл. 1). Так, у хворих із ПМС, порівняно з контрольною групою, спостерігалися збільшення маси тіла перед менструацією, частоти периферичних набряків, набряклості та чутливості молочних залоз. У 4,8 раза частіше, ніж у контрольній групі, хворі з ПМС скаржилися на головний біль (32 (41,0%) проти 10 (8,5%)), у 5,5 раза частіше – на вульгарні акне (22 (28,2%) проти 6 (5,1%)), у 3,2 раза частіше – на гастроінтестинальні симптоми (34 (43,6%) проти 16 (13,6%)). У жінок цієї когорти частіше відмічалися прояви підвищеної дратівливості/агресії, втрата емоційного контролю, зменшення працездатності й самооцінки, втрати інтересу до всього, зростання пригніченого настрою, тривожності та порушень сну.

Отже, клінічні дані та ментальні прояви у хворих із ПМС показали достовірно гірші результати щодо більшості відповідних показників порівняно з жінками контрольної групи (див. табл. 1), що свідчить про негативний вплив цієї патології на фізичний та ментальний стан пацієнток.

Під час обстеження пацієнток із ПМС через 3 міс. від початку лікування встановлено, що після негормональної терапії відзначалося зменшення зазначених клінічних і

Таблиця 1

Клінічні прояви ПМС у процесі лікування, абс. (%)

Симптоми	Контрольна група (n = 118)	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Головний біль та мігрень	10 (8,5)	19 (41,3)*	13 (28,3)*	13 (40,6)*	4 (18,5)*
Периферичний набряк під час менструації	0 (0)	7 (15,2)*	4 (8,7)*	5 (15,6)*	2 (4,3)*
Чутливість та набряклість молочних залоз	0 (0)	15 (32,6)*	10 (21,7)*	10 (31,3)*	5 (19,8)*
Збільшення маси тіла перед менструацією	0 (0)	11 (23,9)*	7 (15,2)*	7 (25,0)*	3 (9,3)*
Гастроінтестинальні симптоми	16 (13,6)	20 (43,5)*	16 (34,8)*	14 (43,8)*	6 (18,8)**
Дерматологічні зміни	13 (11,0)	16 (34,8)*	11 (23,9)	11 (34,4)*	5 (15,6)*
Вульгарні акне	6 (5,1)	13 (28,3)*	10 (21,7)	9 (28,1)*	3 (9,3)**
Зниження працездатності	12 (10,2)	15 (32,6)*	10 (21,7)	10 (31,3)*	5 (15,6)*
Втрата інтересу до всього	7 (5,9)	6 (13,0)	4 (8,7)	4 (12,5)	2 (6,3)
Зниження самооцінки	7 (5,9)	8 (17,4)*	7 (15,2)	6 (18,8)*	3 (9,3)
Тривожність	19 (16,1)	17 (37,0)*	13 (28,2)	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Підвищена дратівливість/агресія	11 (9,3)	23 (50,0)*	14 (30,4)**	16 (50,0)*	4 (12,5)**
Пригнічений настрій	18 (15,3)	18 (39,1)*	13 (28,2)*	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Втрата емоційного контролю	12 (10,1)	18 (39,1)*	14 (30,4)*	12 (37,5)*	7 (21,9)*
Сонливість або безсоння	9 (7,6)	12 (26,1)*	8 (17,4)	8 (25,0)*	4 (12,5)*

Примітки: \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; \*\* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників до та після лікування в межах групи; \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників після лікування між досліджуваною та групою порівняння; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон.

психологічних симптомів стосовно даних до лікування, але достовірно знижувався лише відсоток підвищеної дратівливості/агресії, що вимагає продовження лікування або пошуку інших шляхів для досягнення клінічної ремісії захворювання. Аналіз клінічних даних у пацієнток через 3 міс. від початку застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, показав, що частота клінічних проявів у досліджуваній групі була достовірно нижчою, ніж до лікування. При цьому встановлено достовірне зменшення частоти головного болю, гастроінтестинальних симптомів, вульгарних акне та зниження підвищеної дратівливості/агресії в цієї когорти хворих порівняно з даними групи порівняння (див. табл. 1). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, у хворих із ПМС, на відміну від негормональної терапії, однак для повної нормалізації показників необхідне продовження лікування цим препаратом.

Для об'єктивізації оцінки ефективності тримісячного курсу лікування ПМС залежно від проведеної терапії було виконано анкетування пацієнток та лікарів, результати якого наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, позитивні результати отримано за шкалами оцінки пацієнтами й лікарями, які були відмічені у 100% жінок. Мінімальне покращення відзначалося у половини жінок після стандартної терапії. Для жінок досліджуваної групи було характерним помірне покращення. Значне поліпшення частіше спостерігалось в групі, яка додатково отримувала препарат з Е4/ДРСП у поєднанні з негормональним лікуванням: на думку пацієнтів – в 1,45 раза, на думку лікарів – в 1,44 раза.

Для визначення патогенетичних порушень і динамічних змін протягом лікування ми провели дослідження рівня гормонів та медіаторів в обстежених групах жінок (табл. 3).

Як видно з табл. 3, у жінок із ПМС, порівняно з контрольною групою, були знижені рівні дофаміну, прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну і підвищені – пролактину, естрадіолу, прогестерону в 1-шу фазу МЦ, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ЛГ. Отримані результати свідчать про наявність порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі, що проявляється наявністю дисбалансу яєчникових стероїдних гормонів.

Таблиця 2

**Оцінка ефективності терапії ПМС залежно від проведеного лікування, абс. (%)**

Показники	Оцінка пацієнтами		Оцінка лікарями	
	Після негормональної терапії (n = 46)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)	Після негормональної терапії (n = 46)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Погіршення	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Без змін	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Мінімальне покращення	25 (54,348)	12 (37,50)	22 (47,80)	10 (31,25)
Помірне покращення	15 (32,609)	14 (43,75)	16 (34,80)	14 (43,75)
Значне покращення	6 (13,043)	6 (18,75)	8 (17,40)	8 (25,00)

Примітки: ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон.

Таблиця 3

**Зміни рівня гормонів та медіаторів у жінок із ПМС у процесі лікування (M ± m)**

Гормони/медіатори	Контрольна група (n = 118)	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Дофамін, нмоль/добу	1544,0 ± 28,4	1267,0 ± 40,3*	1347,0 ± 32,4*	1192,0 ± 41,7*	1419,0 ± 47,3*
Пролактин, нг/мл	10,8 ± 0,8	16,4 ± 1,1*	13,5 ± 1,0*	15,2 ± 1,1*	11,7 ± 1,0*
Естрадіол, 1-ша фаза МЦ, пг/мл	164,0 ± 7,1	227,5 ± 6,3*	192,1 ± 8,0**	208,1 ± 6,0*	184,4 ± 9,2*
Естрадіол, 2-га фаза МЦ, пг/мл	87,4 ± 5,3	151,6 ± 6,1*	121,4 ± 5,1**	138,3 ± 6,6*	108,5 ± 5,2*
Прогестерон, 1-ша фаза МЦ, нмоль/л	1,55 ± 0,10	2,23 ± 0,14*	1,90 ± 0,11*	2,14 ± 0,10*	1,75 ± 0,12*
Прогестерон, 2-га фаза МЦ, нмоль/л	14,2 ± 1,0	6,1 ± 0,8*	8,4 ± 1,0*	6,5 ± 0,9*	12,9 ± 1,0**
Серотонін, нг/мл	148,3 ± 5,8	106,5 ± 6,3*	117,2 ± 7,4*	108,4 ± 7,1*	141,9 ± 7,8**
Адреналін, нмоль/добу	37,4 ± 1,3	50,6 ± 1,9*	45,2 ± 1,6**	52,0 ± 1,8*	40,1 ± 1,7**
Норадреналін, нмоль/добу	85,3 ± 1,7	111,3 ± 2,1*	99,5 ± 2,7**	108,6 ± 2,1*	90,8 ± 2,5*
Кортизол, нмоль/л	283,0 ± 8,1	378,7 ± 9,0*	347,0 ± 10,7**	385,2 ± 9,2*	307,9 ± 10,6**
ФСГ, 1-ша фаза МЦ, МО/л	7,4 ± 0,6	7,7 ± 0,7	6,0 ± 0,6	7,9 ± 0,8	5,5 ± 0,7*
ЛГ, 1-ша фаза МЦ, МО/л	12,0 ± 0,8	14,8 ± 1,0*	12,4 ± 0,9	15,1 ± 1,1*	11,8 ± 0,9

Примітки: \* – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; \* – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні показників до та після лікування в межах групи; \* – достовірна різниця (p < 0,05) при порівнянні показників після лікування між досліджуваною та групою порівняння; МЦ – менструальний цикл; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізувальний гормон; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон; M ± m – середнє арифметичне та стандартна похибка середнього.

Показники нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії у хворих із ПМС під час лікування, бали ( $M \pm m$ )

Симптоми	Контрольна група	Жінки з ПМС			
		Група порівняння		Досліджувана група	
		До лікування (n = 46)	Після негормональної терапії (n = 46)	До лікування (n = 32)	Після застосування КОК з Е4/ДРСП (n = 32)
Шкала сприйнятого стресу (PSS-10)	11,9 ± 1,0	27,2 ± 2,1*	16,4 ± 1,0**	28,3 ± 2,2*	14,7 ± 2,0*
Шкала нейротизму Г. Айзенка	7,3 ± 0,9	15,7 ± 1,5*	12,2 ± 1,1*	15,4 ± 1,4*	8,1 ± 1,0**
HADS, депресії	6,6 ± 0,6	9,7 ± 0,9*	8,1 ± 0,8	9,5 ± 0,7*	7,0 ± 0,6*
Інтегральна оцінка астенії за MFI-20	27,7 ± 1,8	48,9 ± 2,9*	45,8 ± 2,3*	49,5 ± 2,9*	35,0 ± 3,3**
Оцінка якості життя за CQLS	73,5 ± 2,4	59,7 ± 1,3*	64,2 ± 2,5*	59,3 ± 1,2*	69,5 ± 2,3*

Примітки: \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи; \*\* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні відповідних показників до лікування; \* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні відповідних показників досліджуваної та групи порівняння після лікування; ПМС – передменструальний синдром; КОК – комбіновані оральні контрацептиви; Е4 – естетрол; ДРСП – дроспіренон;  $M \pm m$  – середнє арифметичне та стандартна похибка середнього; PSS-10 – Perceived Stress Scale-10; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory; CQLS – Chaban Quality of Life Scale.

При застосуванні негормональної терапії протягом 3 міс. у жінок із ПМС статистично достовірно підвищувався в крові вміст дофаміну та знижувалися рівні естрадіолу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу. Проте в цій групі залишалася статистично достовірна різниця щодо концентрації більшості гормонів порівняно з контрольною групою жінок. Отримані результати вказують на недостатню ефективність застосування негормональної терапії протягом 3 міс. у корекції гормонального стану, що відображається і на клінічній картині.

У жінок досліджуваної групи, яка отримувала КОК з Е4/ДРСП протягом лікування, достовірно збільшувалися рівні дофаміну й прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну; зменшувалися – пролактину, естрадіолу, прогестерону в 1-шу фазу МЦ, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ФСГ. Спостерігалось наближення результатів у пацієнток цієї групи до значень контрольної групи та відсутність статистично достовірної різниці між відповідними показниками цих груп.

Порівнюючи показники досліджуваної та групи порівняння після лікування, було встановлено достовірну різницю за рівнем прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну, адреналіну, кортизолу. Кращі результати відмічені у жінок, які отримували КОК з Е4/ДРСП. За низкою показників ми не спостерігали статистично достовірної різниці між даними досліджуваної та групи порівняння, проте чітко прослідковувалася тенденція до кращих результатів у групі, яка застосовувала препарат, що містить Е4/ДРСП. Це підтверджується і результатами проведенного рангового дисперсійного аналізу за Крускалом – Уоллісом, який показав, що в групі, яка отримувала КОК з Е4/ДРСП, були найкращі результати ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін вмісту статевих гормонів і гормонів стресу в обстежених хворих вказує на наявність порушень функціонування гормональної системи. Це може бути фоном для наступних змін психологічного стану пацієнток із ПМС.

Зазначене вище спонукало нас до вивчення особливостей ментального здоров'я у жінок із ПМС, результати якого наведені в табл. 4.

З табл. 4 видно, що у жінок із ПМС були достовірно вищими бальна оцінка сприйнятого стресу, ней-

ротизму, депресії та інтегральна оцінка астенії. Середня оцінка у пацієнток із ПМС дорівнювала значенням сприйнятого стресу, нейротизм – високоемоційній нестійкості, депресія була субклінічно вираженою, інтегральна оцінка астенії відповідала середньому рівню.

Зазначені вище зміни ментального здоров'я у хворих із ПМС призводили до зростання емоційної збудливості, у результаті чого виникали негативні переживання, як-от тривожність, напруга, подразливість, розгубленість. Виникала іпохондрична фіксація на соматичних відчуттях і особистих недоліках, у тому числі й тих, що стосуються клінічних проявів ПМС, наслідком цього, своєю чергою, було прогресування захворювання та погіршення якості життя пацієнток. З одного боку, це є результатом впливу тривалого перебігу ПМС на психологічний стан хворої, а з іншого – наявність субклінічних відхилень може бути провокувальним фактором ПМС, що збігається з результатами нашого обстеження жінок із ПМС під час воєнного стану [12].

Отже, у жінок відбувається формування патологічного замкненого кола, коли наявність ПМС призводить до підвищення рівня депресії та нейротизму у хворої, а це, своєю чергою, є провокувальним чи підтримувальним фактором захворювання.

Після тримісячної негормональної терапії в жінок із ПМС відмічалось статистично достовірне зменшення сприйнятого стресу, тенденція до зниження бальної оцінки нейротизму, депресії, інтегральної оцінки астенії, хоча і залишалися відмінності порівняно з контрольною групою. Після лікування результати, отримані в досліджуваній групі, свідчать про достовірне зниження бальної оцінки сприйнятого стресу, нейротизму, депресії та інтегральної оцінки астенії та відсутності статистично достовірної різниці порівняно з контрольною групою. Зафіксовано нижчі цифрові значення у жінок досліджуваної групи стосовно даних групи порівняння, причому різниця за шкалою нейротизму та інтегральною оцінкою астенії між ними була статистично достовірною. Це свідчить про ефективність застосування КОК з Е4/ДРСП у покращенні ментального здоров'я хворих із ПМС, що підтверджується і проведенням ранговим дисперсійним аналізом за Крускалом – Уоллісом ( $p < 0,05$ ).

Важливим критерієм оцінки стану здоров'я є якість життя пацієток. З'ясовано, що в контрольній групі показник CQLS відповідав середнім значенням. У ході дослідження встановлено, що до лікування у жінок із ПМС показник за шкалою самооцінки якості життя CQLS був суттєво меншим, ніж у контрольній групі й відповідав у середньому низькому рівню. Під час лікування показник за шкалою самооцінки якості життя в обох групах підвищувався, але в групі порівняння він залишався в середньому низьким, тоді як у досліджуваній групі – збільшувався до середніх значень.

Отримані результати свідчать про переваги застосування препарату, що містить Е4/ДРСП, у лікуванні жінок із ПМС, але й вказують на необхідність його використання більш тривало.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, О. А. Ночвіна [44] зазначає, що при проведенні II і III фаз клінічних досліджень КОК у комбінації 15 мг Е4 і 3 мг ДРСП спостерігалось зменшення вираженості симптомів ПМС. Бали щодо зменшення вираженості клінічних проявів ПМС були кращими в групах Е4/ДРСП порівняно з групами, які застосовували Е4/левоноргестрел, при цьому поліпшення сну відмічали 44–49% пацієток, які застосовували Е4/ДРСП, тоді як при використанні Е4/левоноргестрелу їх частка становила 40–42%.

Вітчизняні вчені [30, 31] наголошують на ефективності КОК з Е4/ДРСП, що містить унікальний природний естроген Е4, і його можливостях при лікуванні гінекологічної патології.

Патогенетичні механізми розвитку ПМС тісно пов'язані з нейроендокринною відповіддю на стрес і дисбалансом стероїдних гормонів, що зумовлює необхідність своєчасної діагностики патології та оцінки ментального здоров'я [12].

На сьогодні результати дослідження КОК з Е4/ДРСП продемонстрували хороший контрацептивний ефект і контроль МЦ з нейтральною метаболічною дією. У разі застосування препарату з Е4/ДРСП відзначено гарну переносимість препарату, обмежений його вплив на печінку, параметри та фактори згортання крові без гіперестрогенемії [45].

D. Arter і співавт. [46] при дослідженні II фази показали високу комплаєнтність і задоволення жінок при використанні КОК з Е4/ДРСП, що підтверджено також і результатами III фази клінічного дослідження цього препарату.

При застосуванні КОК з Е4/ДРСП ми, як і A. Hirschberg та співавт. [42], не відзначили жодних серйозних побічних ефектів або проблем із безпекою, пов'язаних із лікуванням.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність і безпеку препарату, що містить Е4/ДРСП, у лікуванні ПМС за рахунок нормалізації гормонального гомеостазу й ментального здоров'я, наслідком чого є підвищення якості життя у жінок цієї когорти.

## ВИСНОВКИ

Клінічні та психоемоційні показники у жінок із ПМС до початку лікування були статистично значущо вищими порівняно з контрольною групою, що свідчить про негативний вплив синдрому на соматичну й когнітивну функції пацієток. У хворих із ПМС виявлено зниження рівнів дофаміну, прогестерону у 2-гу фазу МЦ, серотоніну; підвищення вмісту естрадіолу в 1-шу і 2-гу фазу МЦ; прогестерону – у 1-шу фазу МЦ; адреналіну, норадреналіну, кортизолу, ЛГ, пролактину, що відображає порушення гормонального гомеостазу та може бути піддвигом змін психологічного статусу. У пацієток із ПМС підвищувалися показники сприйняття стресу (до помірного рівня), нейротизму (до високої емоційної нестійкості), інтегральної астенії (до середнього рівня), при субклінічно виражених проявах депресії, що супроводжувалося зниженням якості життя. Тримісячна негормональна терапія не забезпечила нормалізації клінічних, гормональних і когнітивних параметрів. Натомість застосування КОК, що містить Е4/ДРСП, протягом 3 міс. асоціювалося зі значущим покращенням клінічного стану, нормалізацією гормонального профілю з наближенням до контрольних значень та зменшенням психоемоційних проявів, що підтверджує високу ефективність цього підходу в терапії ПМС.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ефективності застосування КОК з Е4/ДРСП при інших гінекологічних захворюваннях з урахуванням гормонального та психоемоційного стану пацієток.

**Вклад авторів.** Усі співавтори зробили істотний внесок у розробку концепції, дизайну дослідження, збір матеріалу й написання статті.

**Джерела фінансування.** Відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Резніченко Галина Іванівна** – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (097) 459-63-33.

*E-mail:* reznichenkog17@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5721-622X

**Резніченко Наталія Юріївна** – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (067) 736-29-00.

*E-mail:* n.reznichenkog@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5448-7833

**Гордійчук Ольга Олександрівна** – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова;

тел.: (097) 985-93-19. *E-mail:* ogordok@gmail.com

ORCID: 0009-0003-6565-4195

**Богуславська Наталія Юріївна** – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; тел.: (067) 769-38-33.

*E-mail:* bohslavska76@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5401-3999

**Трещак Іван Іванович** – Центр жіночого здоров'я «Міріам», м. Ужгород; тел.: (050) 573-29-39. *E-mail:* ivan.treschak@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5637-6424

## Information about the authors

- Reznichenko Galyna I.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (097) 459-63-33. *E-mail:* reznichenkog17@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5721-622X
- Reznichenko Nataliya Yu.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (067) 736-29-00. *E-mail:* n.reznichenkog@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5448-7833
- Gordiichuk Olga O.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (097) 985-93-19. *E-mail:* ogordok@gmail.com  
ORCID: 0009-0003-6565-4195
- Bohuslavska Nataliia Yu.** – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; tel.: (067) 769-38-33. *E-mail:* bohuslavska76@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-5401-3999
- Treschak Ivan I.** – Women's Health Center "Miriam", Uzhgorod; tel.: (050) 573-29-39. *E-mail:* ivan.treschak@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5637-6424

## ПОСИЛАННЯ

- Ministry of Health of Ukraine. Premenstrual syndrome clinical onset, based on evidence [Internet]. In: Guidelines International Network. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2021. 78 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care "Premenstrual syndrome" [Internet]. 2022. Order 1218; 2022 July 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/peredmenstrualnyj-syndrom/>.
- Haußmann J, Goeckenjan M, Haußmann R, Wimberger P. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder-Overview on pathophysiology, diagnostics and treatment. *Nervenarzt*. 2024;95(3):268-74. doi: 10.1007/s00115-024-01625-5.
- Yi SJ, Kim M, Park I. Investigating influencing factors on premenstrual syndrome (PMS) among female college students. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):592. doi: 10.1186/s12905-023-02752-y.
- Yoshimi K, Matsumura N, Takeda T. When and how do adolescent girls in Japan become aware of premenstrual symptoms from menarche? A cross-sectional study among senior high school students. *BMJ Open*. 2021;11(8):e045215. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045215.
- Beniuk VO, Komar VM, Dyndar OA, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Beniuk SV, et al. Prospects for regulating symptoms of premenstrual syndrome using phytotherapeutic approaches: Results of a prospective multicenter study. *Reprod Health Women*. 2025;(6):66-77. doi: 10.30841/2708-8731.6.2025.341006.
- Dilbaz B, Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021;22(2):139-48. doi: 10.4274/jtg-ga.galenos.2021.2020.0133.
- Wang L, Yan Y, Qiu H, Xu D, Zhu J, Liu J, et al. Prevalence and risk factors of primary dysmenorrhea in students: A meta-analysis. *Value Health*. 2022;25(10):1678-84. doi: 10.1016/j.jval.2022.03.023.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Women*. 2020;(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
- Pakharenko LV, Vdovichenko YP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek*. 2020;73(12):2581-85.
- Klusmann H, Luecking N, Engel S, Blecker MK, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related changes in HPA axis reactivity to acute psychosocial and physiological stressors – A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;150:105212. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105212.
- Reznichenko GI, Smiian SA, Reznichenko YuG, Gordiychuk OO, Sarzhivskiy SN, Kabachenko OV, et al. Hormonal and mental disorders in premenstrual syndrome in women of reproductive age under martial law. *Eastern Ukr Med J*. 2025;13(4):1147-56. doi: 10.21272/eumj.2025;13(4):1147-1156.
- Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia – The Burden Beneath. *Eur J Breast Health*. 2023;20(1):15-8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-10.
- Tahir MT, Vadakekut ES, Shamsudeen S. Mastalgia [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195/>.
- Chun H, Doo M. Sleep quality in women with premenstrual syndrome is associated with metabolic syndrome-related variables. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(10):1492. doi: 10.3390/healthcare11101492.
- Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone – Friend or foe? *Front Neuroendocrinol*. 2020;59:100856. doi: 10.1016/j.ynrne.2020.100856.
- Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E, Jankowska K, Rogowski A, Kajdy A, Maksym RB. Progesterone and its metabolites play a beneficial role in affect regulation in the female brain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):520. doi: 10.3390/ph16040520.
- Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:669-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
- Jang SJ, Son YJ, Lee H. Associations among social jetlag, sleep-related characteristics, premenstrual symptoms, depression, and body mass index of female nursing students. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58(4):1642-50. doi: 10.1111/ppc.12972.
- Hou L, Huang Y, Zhou R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response. *Stress*. 2019;22:640-6. doi: 10.1080/10253890.2019.1608943.
- Moderie C, Boudreau P, Shechter A, Lespérance P, Boivin DB. Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Sleep*. 2021;44(12):zsab171. doi: 10.1093/sleep/zsab171.
- Gnanasambanthan S, Datta S. Premenstrual syndrome. *Obst Gynaecol Reprod Med*. 2022;32(4):51-5. doi: 10.1016/j.ogrm.2022.02.001.
- Mighani S, Taghizadeh Shivyari F, Razzaghi A, Amerzadeh M, Ranjbaran M, Samavat M, et al. Association between sleep quality and premenstrual syndrome in young women in a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2025;15(1):6260. doi: 10.1038/s41598-025-90581-4.
- Gerasyanchuk PO, Fira DB, Pavlyshyn AV. Assessment of health-related quality of life in medicine. *Bull Med Biol Res*. 2021;1(7):112-22. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11882.
- Sosnowski R, Kulpa M, Ziętałowicz U, Wolski JK, Nowakowski R, Ba-
- kula R, et al. Basic issues concerning health-related quality of life. *Cent European J Urol*. 2017;70(2):206-11. doi: 10.5173/cej.2017.923.
- Khaustova OO, Chaban OS. Practical psychosomatics: diagnostic scales. 2021; 200 p.
- De Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):624-33. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.090.
- Ma S, Song SJ. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6(6):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub5.
- Lovkina O, Tarasiuk S, Muntyan O. Features of the use of combined oral contraceptives for the correction of premenstrual syndrome. *Rep Vinnytsia National Med Uni*. 2025;29:142-5. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-25.
- Sukhanova AA. Possibilities and advantages of estetrol and drospirenone. *Women Doctor*. 2024;113(3):36-40.
- Zhuk SI. Estetrol: New possibilities in the estrogen family. *Women Doctor*. 2023;109(5):6-10.
- Gérard C, Foidart JM. Estetrol: from preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77-92. doi: 10.1007/s40268-023-00419-5.
- Özcan Ö, den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, den Heijer M, van Loender-sloot LL, Fischer J, et al. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: A literature review. *Clin Chem Lab Med*. 2023;62(1):18-40. doi: 10.1515/cclm-2023-0384.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*.

- 2021;103(4):213-21. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
35. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. doi: 10.3390/jcm10235625.
36. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
37. Monti-Guevara MM, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Cecchi E, Campello AE, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas.* 2017;99:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.005.
38. Gérard C, Apter D, Chatel G, Nollevaux F, Jost M, Gaspard U, et al. RF34 | PMON202 the human metabolic profile of estetrol. *J Endocr Soc.* 2022;6(1):A714-5. doi: 10.1210/endo/bvac150.1472.
39. Management of premenstrual disorders: ACOG clinical practice guideline No. 7. *Obstet Gynecol.* 2023;142(6):1516-33. doi: 10.1097/ACG.0000000000005426.
40. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(12):1549-57. doi: 10.1111/aogs.13688.
41. Morimont L, Jost M, Gaspard U, Foidart JM, Dogné JM, Douxfils J. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):135-43. doi: 10.1210/clinem/dgac511.
42. Lindén Hirschberg A, Pkhaladze L, Gemzell-Danielsson K, Haldre K, Ruban K, Flerin N, et al. Multicentre trial evaluating the safety and tolerability of estetrol-drospirenone combined oral contraceptive in postmenarchal female adolescents. *J Clin Med.* 2025;14(24):8832. doi: 10.3390/jcm14248832.
43. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385-96.
44. Nochvina OA, Drovelis – A new contraceptive with the only natural selective estetrol E4 (NEST). *Ukr Med J.* 2024;2(160):3-8. doi: 10.32471/umj.1680-3051.160.252979.
45. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022;27(5):373-83. doi: 10.1080/13625187.2022.2093850.
46. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017;22(4):260-7. doi: 10.1080/13625187.2017.1336532.

*Стаття надійшла до редакції 09.02.2026. – Дата першого рішення 12.02.2026. – Стаття подана до друку 20.03.2026*