

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290688 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.05

(51) Int. Cl. A61K 31/137 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.26

(54) ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ, ВЫЗВАННЫХ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

(31) 62/891,438

(32) 2019.08.26

(33) US

(86) PCT/IB2020/057967

(87) WO 2021/038460 2021.03.04

(71) Заявитель:
ПЕРИОД ПИЛЛ БВ (NL)

(72) Изобретатель:

Янссен Мерел, Янссен Эдгар Стийн
Йохем (NL), Голан Иезекииль (CA)

(74) Представитель:

Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения вызванных менструальным циклом нарушений и симптомов с помощью катинона, в частности к способам с использованием 3-метилметкатинона (3-ММС). Настоящее изобретение также относится к наборам, содержащим 3-ММС, для применения при лечении субъектов, страдающих нарушениями и симптомами, вызванными менструальным циклом. В частности, предложены способы и наборы для лечения расстройств и симптомов, вызванных менструальным циклом, с помощью 3-ММС для различных расстройств и/или состояний, включая ПМС, ПМДР и перименструальные расстройства.

A1

202290688

202290688

A1

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ, ВЫЗВАННЫХ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

ОПИСАНИЕ

Родственная заявка

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/891438, поданной 26 августа 2019 года, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки.

Все содержание вышеуказанной заявки включено посредством ссылки, как если бы оно было полностью изложено в настоящем документе в полном объеме.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Менструальные симптомы, в том числе обильные менструальные кровотечения, дисменорея и выраженные перименструальные расстройства настроения (предменструальный синдром - ПМС, предменструальное дисфорическое расстройство - ПМДР), являются распространенными гинекологическими состояниями. В дополнение к обычным соматическим симптомам, общие изменения поведения/настроения, вызванные менструальным циклом, включают депрессию, вспышки гнева, раздражительность, приступы плача/спазмы, тревогу, растерянность, социальную изоляцию, снижение концентрации внимания, бессонницу, утомляемость, изменения либидо. (Amer Coll. Obstet. And Gynaecol FAQ-PMS, 2015). При опросе от 22,5% до 35% женщин считают свои менструальные кровотечения обильными, а 34-94% испытывают боль во время менструации. Менструальные симптомы оказывают существенное влияние на качество жизни. Кроме того, на них приходится значительное использование медицинского обслуживания. Ежегодные расходы на пациентов с обильными менструальными кровотечениями, по оценкам, превышают 2000 долларов США на пациента, в основном из-за отсутствия на работе и потери производительности. В зависимости от национального законодательства об отпуске по болезни стоимость невыхода на работу может варьировать в зависимости от страны. У молодых женщин менструальные симптомы могут привести к пропуску занятий в школе или снижению успеваемости. Неявки девочек-подростков, которые не посещают школу из-за дисменореи, колеблются от 7,7% до 57,8%, тогда как 21,5% сообщают о пропуске социально-культурных мероприятий.

Несмотря на большое влияние на жизнь женщин, всех вместе и по-отдельности, несколько исследований показали, что большинство женщин с дисменореей не

обращаются за помощью, подчеркивая влияние менструальных проблем на здоровье населения, включая снижение качества жизни и высокие медицинские и социальные затраты. Хотя мало что известно о распространенности менструальных симптомов в общей неотобранной популяции, в недавнем исследовании (Schoep et al, 2019 Am J Obs Gyn 220:569) сообщается о высокой распространенности дисменореи (85%), жалоб на поведение и настроение (77. %) и значительные соматические жалобы (50%) среди более чем 40000 опрошенных женщин. Почти 40% респондентов сообщили об общем нарушении активности во время менструации.

Общепринятые варианты лечения симптомов перименструального синдрома разнообразны, в том числе диета, изменение образа жизни при симптомах легкой и средней степени тяжести, медикаментозные и альтернативные решения при более тяжелых формах. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует физические упражнения и изменения в питании (например, сложные углеводы и продукты, богатые кальцием), добавки кальция и улучшение сна при перименструальных симптомах от легкой до умеренной степени. Фармакологические пути решения для тяжелых симптомов (гормональные контрацептивы, диуретики, НПВП) в основном касаются соматических аспектов, в то время как антидепрессанты, агонисты дофамина, анксиолитики и другие психотропные средства назначаются для поведенческих/аффективных симптомов. Однако фармакологически активные агенты, используемые в настоящее время для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, далеки от идеальных, они дороги и имеют значительные побочные эффекты. Такие препараты, как ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин и сертралин (оба одобрены FDA для лечения ПМДР), противовоспалительные средства, анксиолитики, гормоны, агонисты дофамина и диуретики иногда рекомендуются для лечения ПМС, но их стоимость, эффективность и побочные эффекты этих способов лечения вызывают серьезную озабоченность. (Большинство антидепрессантов имеют довольно серьезные побочные эффекты, такие как сердцебиение, галлюцинации, потеря координации, сильное головокружение, сильная тошнота/рвота/диарея, подергивание мышц и многое другое).

Другие предлагаемые средства для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, включают, среди прочего, комбинации альфа-токоферол-омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, фактор роста нервов, агонисты рецепторов 2С 5-НТ, добавки с кальцием и витамином D, агонисты рецепторов GABA-A, пиридоксин, пиндолол, магний, вещества, высвобождающие окситоцин, комбинации фосфатидил-L-серина и магния (смотри публикации патентных заявок США 2014/0356424;

2016/0058428; 2013/0171269; 2008/0262071; 2008/0160083; 2007/0255278; 2007/0203078; 2007/0098819; 2006/0241172; 2006/0241176; 2004/0127409; 2004/0048919; 2019/0099399; 2016/0367614).

Психостимуляторы и 3-ММС

Для облегчения поведенческих и связанных с настроением симптомов и расстройств, вызванных менструальным циклом, были предложены некоторые психотропные средства. Традиционные психостимуляторы, такие как амфетамин, кокаин или метилendioксиметамфетамин (МДМА), в первую очередь нацелены на моноаминергические системы, приводя к повышению внеклеточных уровней серотонина (5-НТ), дофамина (ДА) и/или норадреналина (НА). Опыт с МДМА и циклосерином, а также с другими психотропными соединениями позволил говорить о пользе при расстройствах настроения и поведения, но также выявил их недостатки для терапевтического использования. В целом амфетамины связаны с риском развития амфетаминового психоза, депрессии и когнитивных нарушений. В частности, серотонинергические средства, такие как МДМА, стимулируя избыточное высвобождение серотонина (и, следовательно, возможно также запуская регуляцию по типу отрицательной обратной связи серотониновых рецепторов в головном мозге), могут вызывать ответную реакцию истощения серотонина и снижение чувствительности к нейротрансмиттеру после его использования, испытываемого пациентом в виде депрессии, и зачастую продолжающуюся несколько дней или более (обзор смотри у Danforth et al, Prog Neuro-Psych and Biol Psych, 2016, 64:237-249, или Amoroso et al, J. Psychopharm 2016, 30:595-600).

Настоящее изобретение относится к применению 3-метилметкатинона (3-ММС) при симптомах, вызванных менструальным циклом. Катиноны представляют собой замещенные амфетамины, отличающиеся характером и расположением боковых остатков вокруг центрального кольца. Все 2-, 3- и 4-метилметкатинон (2-, 3- и 4-ММС) представляют собой психотропные средства, вызывающие повышенную концентрацию внимания, бодрствование, эйфорию и подавление аппетита. Терапевтическое использование 4-ММС в качестве психостимулятора было предложено в патентных публикациях США 2011/0207718; 2010/0172916, 2016/0000815. Терапевтическое применение 3-ММС было предложено в публикации РСТ 2019/026019.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В соответствии с одним из аспектов некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения по меньшей мере одного симптома,

вызванного менструальным циклом, у пациента, нуждающегося в этом, указанный способ включает: определение времени, в которое ожидается появление по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, или этот симптом уже возник; и введение терапевтически эффективного количества 3-метилметкатинона (3-ММС) для лечения симптома, вызванного менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или возникает в интервале 1-15 дней до начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или возникает в интервале 1-7 дней до начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или возникает в интервале 1-10 дней после начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или возникает в интервале 1-7 дней после начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или возникает в интервале 1-7 дней до и в интервале 1-7 дней после начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение осуществляют до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение осуществляют за 1-5 дней до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение осуществляют за 1-3 дня до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение осуществляют во время ожидания появления симптома, вызванного менструальным циклом, либо когда этот симптом уже появился.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение прекращают в то время, когда облегчается симптом, вызванный менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение прекращают через 1-7 дней от начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение прекращают через 2-5 дней от начала менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение прекращают через 1-7 дней после окончания менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения введение прекращают через 2-5 дней после окончания менструации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом состояния, вызванного менструальным циклом, выбранный из группы, состоящей из перименструального расстройства, предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой соматический симптом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом расстройства настроения и/или поведения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, выбран из группы, состоящей из вялости, расстройств пищевого поведения, забывчивости, нарушений сна, изменений аппетита, плохой концентрации внимания, снижения интереса, социальной изоляции, раздражительности, перепадов настроения, беспокойства, напряжения, депрессии и чувства отсутствия контроля.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, включает по меньшей мере два или более симптомов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, 3-ММС вводят в количестве в диапазоне от 5 до 100 мг на введение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, 3-ММС вводят в количестве в диапазоне от 10-65 мг на введение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, 3-ММС вводят в количестве 12,5, 25, 35, 40 или 50 мг на введение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, 3-ММС вводят в количестве 25 мг на введение.

В соответствии с другим аспектом некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предлагается набор для лечения по меньшей мере одного симптома, вызванного менструацией, у пациента, включающий по меньшей мере одну единичную дозу, содержащую терапевтически эффективное количество 3-метилметкатинона (3-ММС), и инструкции по введению 3-ММС до, во время или после времени, когда ожидается появление или уже возник симптом, вызванный менструальным циклом, и упаковочный материал.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, набор дополнительно содержит устройство для определения времени, когда у пациента ожидается появление или уже появился по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, набор сопровождается цифровым компьютерным интерфейсом для записи хронологии и характера по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, интерфейс представляет собой приложение для мобильного телефона, в комплект также входит штрих-код для загрузки или активации приложения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, единичная доза содержит от 5 до 100 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, единичная доза содержит от 10 до 60 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, единичная доза содержит 12,5 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, единичная доза содержит 25 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, единичная доза содержит 50 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, набор содержит по меньшей мере одну единичную дозу 12,5 мг 3-ММС и по меньшей мере одну единичную дозу 25 мг 3-ММС.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, набор содержит по меньшей мере одну единичную дозу 25 мг 3-ММС и по меньшей мере одну единичную дозу 50 мг 3-ММС.

Если не указано иное, все используемые в настоящем описании технические и/или научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании вариантов осуществления изобретения, приводимые в качестве примера способы и/или материалы описаны ниже. В случае противоречия описание изобретения к патенту, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, методы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для обязательного ограничения.

Краткое описание чертежей

Некоторые варианты осуществления изобретения описаны здесь только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. С конкретной ссылкой на подробное описание чертежей, следует подчеркнуть, что показанные детали даны в качестве примера и в целях иллюстративного обсуждения вариантов осуществления изобретения. В этом отношении описание, приведенное вместе с чертежами, делает очевидным для специалистов в данной области техники, как варианты осуществления изобретения могут быть реализованы на практике.

На чертежах:

Фигура 1 представляет собой гистограмму, показывающую общие симптомы, вызванные менструальным циклом, которые наиболее часто упоминаются в качестве основания для применения 3-ММС среди пациентов, участвующих в исследовании;

Фигура 2 представляет собой гистограмму, показывающую наиболее часто отмечаемые полезные свойства 3-ММС среди пациентов, участвующих в исследовании;

Фигура 3 представляет собой гистограмму, показывающую наиболее часто отмечаемые нежелательные эффекты 3-ММС среди пациентов, участвующих в исследовании.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения симптомов и нарушений, вызванных менструальным циклом, с помощью 3-метилметкатинона (3-ММС). Настоящее изобретение также относится к наборам, содержащим 3-ММС, для применения при лечении симптомов и нарушений, вызванных менструальным циклом.

Признаки и симптомы нарушений, вызванных менструальным циклом, представляют собой физические, психологические или поведенческие нарушения, представляющие временную связь с менструальным циклом и повторяющиеся в каждом новом цикле. Физические симптомы, которые обычно связаны с ПМС, включают дисменорею, акне, вздутие живота, болезненность молочных желез, головокружение, утомляемость, головную боль, приливы, тошноту, диарею, запор, учащенное сердцебиение, отек рук и ног и спазмы. Аффективные и когнитивные симптомы включают перепады настроения, вспышки гнева, склонность к насилию, тревогу, нервозность, напряжение, трудности с концентрацией внимания, депрессию, плаксивость, депрессию, тягу к еде, забывчивость, раздражительность, повышенный аппетит, перепады настроения и повышенную эмоциональную чувствительность.

ПМДР является более тяжелой формой ПМС. Поведенческие и связанные с настроением симптомы ПМС и ПМДР могут быть такими же изнурительными, как и физические симптомы, приводя к потере рабочего времени, расходам и нарушению семейной и общественной жизни.

Некоторые метилметкатиноны, в частности 2- и 4-ММС, являются сильнодействующими психостимуляторами, но считаются непригодными для использования для облегчения симптомов, вызванных менструальным циклом, из-за выраженного беспокойства, стресса и других нежелательных особенностей их психотропных эффектов.

Неожиданно авторы настоящего изобретения показали, что при применении в преддверии, в начале или даже после появления симптомов, вызванных менструальным циклом (например, ПМС, ПМДР), даже относительно низкая доза и ограниченный режим введения 3-ММС были эффективными для облегчения наиболее часто упоминаемых симптомов и даже обеспечивает стойкое улучшение качества жизни для страдающих поведенческими симптомами и симптомами, связанными с настроением, вызванными менструальным циклом, в частности, для женщин, ранее невосприимчивых к обычным средствам, с минимальным риском неблагоприятных побочных эффектов. Среди прочего, авторы изобретения показали, что 3-ММС может быть эффективным в снижении тяжести некоторых соматических симптомов, вызванных менструальным циклом.

Перед подробным объяснением по меньшей мере одного варианта осуществления изобретения, должно быть понятно, что настоящее изобретение не обязательно ограничено в своем применении деталями, изложенными в последующем описании. Изобретение может быть реализовано в других вариантах или на практике или выполнено различными способами.

Как уже отмечалось, отсутствие на работе или учебе составляет значительную часть личных и социальных/экономических издержек, связанных с симптомами, вызванными менструальным циклом, для больных, их семей и общества в целом. Действительно, авторы настоящего изобретения обнаружили, что эмоциональный дистресс, раздражительность, недомогание и усталость или истощение были наиболее частыми показаниями для приема 3-ММС при симптомах, вызванных менструальным циклом, среди женщин в выборке. Сообщается, что у этих женщин 3-ММС улучшал общее самочувствие, повышал уровень энергии, вызывал спокойствие и расслабление и повышал способность к концентрации.

Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что 3-ММС может оказывать кумулятивный положительный эффект на женщин: после 2 или более приемов в течение относительно короткого периода (около 24 часов) положительные эффекты 3-ММС, как сообщается, сохранялись с очевидным усилением эффекта последующих приемов.

Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает определение времени, в которое ожидается появление по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом или этот симптом имел место, и введение терапевтически эффективного количества 3-метилметкатиона (3-ММС) для лечения симптома, вызванного менструальным циклом.

Используемый здесь термин «лечение» относится к ингибированию, предотвращению или остановке развития симптома и/или к уменьшению, ремиссии или регрессу этого симптома. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для оценки развития симптома можно использовать различные методики и анализы, и аналогичным образом можно использовать различные методики и анализы для оценки уменьшения, ремиссии или регрессии симптома. Используемые здесь термины «улучшение», «облегчение» симптомов или «облегчение состояния» относятся к улучшению состояния при наличии данных симптомов у пациента; улучшению, облегчению или облегчению состояния при наличии симптома (например, усталости, эмоционального дистресса) являющемуся противодействием негативным аспектам симптома. Улучшение, облегчение симптомов или облегчение состояния включают, но не требуют полного восстановления или полного предотвращения симптома, вызванного менструальным циклом. В контексте настоящего изобретения улучшение, облегчение симптомов или облегчение состояния составляет по меньшей мере около 10%, по

меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95% уменьшение зарегистрированной или измеренной степени проявления симптомов, вызванных менструальным циклом.

В контексте настоящего изобретения выражение «симптом, вызванный менструальным циклом» относится к симптому, испытываемому женщиной, который возникает циклически (повторяется) в связи с определенными фазами менструального цикла. В конкретных вариантах осуществления симптом возникает в связи с определенными фазами менструального цикла и исчезает с переходом в другую фазу цикла. В некоторых вариантах осуществления симптомы, вызванные менструальным циклом, включают симптомы перименструальных расстройств поведения и настроения, таких как предменструальный синдром (ПМС) и предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), и перименструальные соматические симптомы, такие как дисменорея и вздутие живота, но не ограничиваются ими.

В контексте настоящего изобретения ПМС относится к «циклическому повторению неприятных физических, эмоциональных и поведенческих симптомов, которые влияют на здоровье женщины, отношения и/или профессиональную деятельность». Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) является тяжелым инвалидизирующим продолжением ПМС. Профили симптомов ПМС и ПМДР могут варьировать от слабо выраженных симптомов или эскалации частоты и тяжести симптомов в предменструальную фазу цикла до внезапного отсутствия симптомов после начала менструации. Тяжесть, количество и продолжительность симптомов влияют на интенсивность ПМС и ПМДР.

И в ПМС, и в ПМДР вовлечены симптомы, связанные с настроением и поведением. В некоторых вариантах осуществления симптомы расстройства настроения и/или поведенческие симптомы, вызванные менструальным циклом, включают, помимо прочего, вялость, расстройства пищевого поведения, забывчивость, нарушения сна, изменения аппетита, плохую концентрацию внимания, снижение интереса, социальную изоляцию, раздражительность, перепады настроения, беспокойство, напряженность, депрессию и чувство отсутствия контроля.

Как ПМС, так и ПМДР могут включать в себя циклические повторения перепадов настроения, раздражительность или гнев, подавленное настроение, тревогу и напряжение,

снижение интереса к обычной деятельности, трудности с концентрацией внимания, вялость, изменения аппетита, нарушение режима сна и чувство подавленности.

В некоторых вариантах осуществления симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом ПМДР. В некоторых вариантах осуществления ПМДР диагностируют по наличию по меньшей мере 5 из следующих 11 симптомов (включая по меньшей мере 1 из первых 4 перечисленных) в последнюю неделю перед началом менструаций, которые начинают улучшаться в течение нескольких дней после начала менструации, и становятся минимальными или отсутствуют через неделю после менструации.

СИМПТОМЫ:

1. Выраженная лабильность (например, перепады настроения)
2. Выраженная раздражительность или гнев
3. Заметно подавленное настроение
4. Выраженная тревога и напряжение
5. Снижение интереса к обычным занятиям
6. Трудности с концентрацией внимания
7. Вялость и выраженный упадок сил
8. Заметное изменение аппетита (например, переедание или тяга к определенной пище)
9. Гиперсомния или бессонница
10. Чувство подавленности или потери самообладания
11. Физические симптомы (например, болезненность или припухлость молочных желез, боль в суставах или мышцах, ощущение «вздутия живота» и увеличение веса).

В некоторых вариантах осуществления ПМДР определяется в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства (DSM-V). Согласно DSM-V, для диагностики ПМДР накладываются дополнительные критерии: Диагноз ПМДР требует наличия не менее пяти из этих симптомов, причем один из симптомов имеет номер 1-4 (выраженная лабильность, раздражительность, депрессивное настроение, тревожность и напряжение). Эти симптомы должны возникать за неделю до менструации и уменьшаться после начала менструации. Для того, чтобы соответствовать критериям диагноза, симптомы следует планово заносить в таблицу в течение двух последовательных овуляторных циклов, чтобы подтвердить временной и циклический характер симптомов. Симптомы также должны достаточно серьезно влиять на нормальную работу, учебу, социальную деятельность или отношения с другими людьми.

Следует отметить, что менопауза, прекращение менструации у самки млекопитающего из-за снижения и, в конечном итоге, прекращения выработки эстрогена яичниками, а также пременопауза и перименопауза, период жизни самки млекопитающего, в течение которого начинают проявляться и усиливаются признаки и симптомы менопаузы, часто сопровождаются как соматическими, так и поведенческими/эмоциональными симптомами, сходными с теми, которые характерны для симптомов, вызванных менструальным циклом (например, перепады настроения, увеличение веса, снижение либидо, нарушение сна, утомляемость, головная боль). Пре- и перименопауза также часто сопровождаются усилением тяжести ПМС, ПМДР, менструальной дисфорией и дисменореей. Еще одним распространенным симптомом пременопаузы, перименопаузы и менопаузы является мигрень. Доступные в настоящее время средства для лечения симптомов менопаузы, пре- и перименопаузы также аналогичны тем, которые обычно назначают при симптомах, вызванных менструальным циклом (например, гормональная терапия, антидепрессанты, НПВП, обезболивающие, иглоукалывание, травяные добавки). Таким образом, также предусматривается применение способов, композиций и наборов по настоящему изобретению для лечения женщин, страдающих соматическими и поведенческими/эмоциональными симптомами пре- и перименопаузы, а также самой менопаузы.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления пациентом является самка млекопитающего, страдающая ПМС, ПМДР, перименструальным нарушением или другим состоянием, связанным с менструальным циклом. В конкретных вариантах осуществления пациентом является женщина.

В контексте настоящего изобретения фраза «менструальный цикл» относится к месячному циклу изменений в яичниках и слизистой оболочке матки (эндометрии). Четыре фазы менструального цикла представляют собой менструацию, фолликулярную фазу, овуляцию и лютеиновую фазу.

МенSTRUация представляет собой выведение из организма утолщенной слизистой оболочки матки (эндометрия). Средняя продолжительность менструации составляет от трех дней до одной недели. Иногда менструация может длиться менее трех дней или дольше одной недели, до двух недель и более.

Фолликулярная фаза начинается с началом менструации и заканчивается овуляцией и характеризуется высвобождением гормонов, стимулирующих образование фолликулов и утолщение эндометрия. Овуляция представляет собой разрыв фолликула и выход зрелой яйцеклетки с поверхности яичника, стимулируемый лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Овуляция обычно происходит в середине цикла или на 14-й день 28-

дневного менструального цикла, хотя это может варьировать у разных людей. Высвобожденная яйцеклетка транспортируется в матку для подготовки к оплодотворению.

Лютеиновая фаза: во время овуляции яйцеклетка высвобождается из фолликула, но лопнувший фолликул трансформируется в железистую структуру (желтое тело), секретирующую прогестерон и эстроген для поддержания эндометрия в ожидании оплодотворения и имплантации. Если не происходит оплодотворения, цикл заканчивается увяданием желтого тела, обычно примерно на 22-й день 28-дневного цикла. Затем падение уровня прогестерона вызывает отторжение части эндометрия, что и является менструацией. В настоящем описании начало менструального цикла, обозначенное как «день 1» менструального цикла, представляет собой день начала менструации.

Хотя между индивидуумами существуют различия, типичный менструальный цикл у женщин составляет 28 дней. В других вариантах цикл составляет 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней или до 40 дней. В некоторых вариантах осуществления менструальный цикл индивидуумов является нерегулярным, при этом в некоторые месяцы от начала менструации до начала менструации прошло менее 28 дней, в другие месяцы от начала менструации до начала менструации прошло менее 28 дней, и/или в другие месяцы от начала менструации до начала менструации прошло более 28 дней. В некоторых вариантах осуществления менструальный цикл индивидуумов составляет от 24 до 38 дней.

В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретения симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, может возникать в любой из четырех фаз менструального цикла. В конкретных вариантах осуществления вызванный менструальным циклом симптом (симптомы) возникает во время лютеиновой фазы и/или в начале менструации и через несколько (1-3, 1-5, 1-7) дней после начала менструации. (1-3, 1-5, 1-7).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появляется до начала менструации. В некоторых вариантах осуществления ожидается, что симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, появляется в период между 1-15 днями, между 1-7 днями, между 1-10 днями до начала менструации. В других вариантах осуществления предполагается, что симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается или появился через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 дней до начала менструации. В

конкретных вариантах осуществления симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается или появился за 3-7 дней до начала менструации.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился после начала менструации. В некоторых вариантах осуществления симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается в промежутке 1-7 дней, в промежутке 1-10 дней после начала менструации. В других вариантах осуществления симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается или появился через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 дней после начала менструации. В конкретных вариантах осуществления симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается или появился через 2, 3, 4, 5 или 6 дней после начала менструации.

В некоторых вариантах осуществления симптом (симптомы) ожидается или появился в промежутке 1-7 дней до и 1-7 дней после начала менструации (от дня -7 до дня +7). В конкретных вариантах осуществления симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в промежутке от -5 до +5 дня менструального цикла, от -4 до +5 дня менструального цикла, от -3 до +4 дня менструального цикла, от -2 до +3 дня менструального цикла и от -1 до +4 дня менструального цикла.

Следует отметить, что повторяющийся характер симптомов, вызванных менструальным циклом, дает возможность пациенту, страдающему от таких симптомов, вызванных менструальным циклом, предвидеть появление этих симптомов и получить облегчение путем приема 3-ММС до появления симптомов. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что прием 3-ММС в ожидании симптомов, вызванных менструальным циклом, может значительно снизить интенсивность, а также продолжительность многих симптомов, вызванных менструальным циклом, и улучшить качество жизни женщин в перименструальный период. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, прием 3-ММС осуществляют до наступления времени, когда ожидается появление симптома (симптомов), вызванных менструальным циклом. В некоторых вариантах осуществления прием 3-ММС имеет место за 1-5 дней, 1-4 дня, 1-3 дня, 1-2 дня, 5, 4, 3, 2 или 1 день до момента времени, когда ожидается появление симптома (симптомов), вызванных менструальным циклом. В других вариантах осуществления прием 3-ММС имеет место за 48 часов, 40 часов, 36 часов, 32 часа, 28 часов, 24 часа, 18 часов, 12 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4,5 часа, 4 часа, 3,5 часа, 3 часа, 2,5 часа, 2 часа, 1,5 часа, 1 час, 45 минут, 30 минут или 15

мин до момента времени, когда ожидается появление симптома (симптомов), вызванного менструальным циклом.

Авторы настоящего изобретения также наблюдали значительные положительные эффекты 3-ММС при приеме, когда ожидается появление симптомов или они уже возникли. Кроме того, некоторые пациенты сообщали, что 3-ММС был эффективен даже при приеме после появления симптомов, вызванных менструальным циклом.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, прием 3-ММС имеет место через 1-5 дней, 1-4 дня, 1-3 дня, 1-2 дня, 1, 2, 3, 4 или 5 дней после появления симптома (симптомов) вызванных менструальным циклом. В других вариантах осуществления прием 3-ММС имеет место через 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 18 часов, 24 часа, 28 часов, 36 часов или 40 часов после момента времени, когда возник симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом (появление симптома, вызванного менструальным циклом).

3-ММС можно принимать однократно или можно вводить по схеме многократного введения пациенту. Авторы настоящего изобретения наблюдали кумулятивный эффект повторных доз 3-ММС, а в некоторых случаях и стойкий. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС принимают повторно, с интервалами 1-12 часов, 1-2 дня, 1-4 дня, 1-6 дней. В других вариантах осуществления 3-ММС принимают многократно, с интервалами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 часов между приемами.

В некоторых вариантах осуществления прием 3-ММС прекращают в момент времени, когда облегчается симптом (симптомы), вызванный менструальным циклом. В других вариантах осуществления прием 3-ММС прекращают через 1-7, 2-5, 3-6 или 4 дня после начала менструации. В конкретных вариантах осуществления прием 3-ММС прекращают через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней или в интервале 1-7 или 2-5 дней после окончания менструации.

Хотя большинство пациентов сообщали о приеме 3-ММС в преддверии или в ответ на симптомы расстройства настроения и/или поведенческие симптомы, вызванные менструальным циклом, некоторые из пациентов сообщали об облегчении соматических симптомов, которые они ранее испытывали в связи с менструальным циклом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет симптом расстройства настроения и/или поведенческий симптом. В конкретных вариантах осуществления симптом расстройства настроения или поведенческий симптом выбран из группы, состоящей из вялости, расстройств пищевого поведения, забывчивости, нарушений сна, изменений аппетита, плохой концентрации внимания, снижения интереса, социальной изоляции,

раздражительности, перепадов настроения, беспокойства, напряжения, депрессии и чувства отсутствия самообладания.

Неограничивающий перечень подходящих инструментов для диагностики, мониторинга и оценки у пациентов симптомов, вызванных менструальным циклом, и их изменений до, во время или после лечения с использованием способов по настоящему изобретению, представлен в Таблице I:

ТАБЛИЦА I – МОНИТОРИНГ И КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Показатель	Критерий	Ссылка/информация
Депрессия	PROMIS Эмоциональный дистресс – Депрессия (используется VIDUS)	2008 PROMIS Организация здравоохранения и кооперативная группа PROMIS
	Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований	Национальные институты психического здоровья, US
	Опросник депрессии Бека	
	Шкала оценки депрессии Гамильтона	
	Быстрый перечень депрессивной симптоматики	Rush et al, Biol Psychiatry (2003) 54: 573-83.
Тревожность	PROMIS Эмоциональный дистресс – Беспокойство (используется VIDUS)	PROMIS Item Bank v1.0 – Эмоциональный стресс – Беспокойство – Краткая форма 8a
	Опросник тревожности состояний	Speilberger et al. Mind Garden Redwood CA
	Опросник беспокойства Бека	Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.
	Шкала оценки тревожности Гамильтона	Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959; 32:50–55.
Настроение	Профиль эмоционального состояния в краткой форме	Top End Sports and McNair et al. (1971) Manual for the Profile of Mood States. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service. Grove, J.R., & Prapavessis, H. (1992). Preliminary evidence for the reliability and validity of an abbreviated Profile of Mood States. International Journal of Sport Psychology, 23, 93-109.
Жалость к самому себе	Шкала самосострадания (краткая форма)	2011, Raes et al, Clin Psych Psychother 18 250-255
Духовное состояние	Опросник по стойким эффектам	<i>Смотри выше</i> (также есть материалы о депрессии и тревоге)
	Индекс духовного благополучия	Daaleman, T. P. & Frey, B. B. (2004). The Spirituality Index of Well-Being: A new instrument for health-related quality of life research. Annals of Family Medicine, 2, 499-503.
	Опросник о силе	Используется в протоколе Хендрикса.

религиозной веры	
Опросник о смысле жизни	Steger, M. F., Frazier, P., Oishi, S., & Kaler, M. (2006). The Meaning in Life Questionnaire: Assessing the presence of and search for meaning in life. <i>Journal of Counseling Psychology</i> , 53, 80-93.
Шкала удовлетворенности жизнью	Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction with Life Scale. <i>Journal of Personality Assessment</i> , 49, 71-75
Шкала духовного превосходства ASPIRES	Смотри Bogenschutz protocol, by Bogenschutz et al 2015, and by Griffiths et al 2006.
Краткий многомерный критерий религиозности /духовности	Смотри: Fetzer Institute, National Institute on Aging Working Group: Multidimensional Measurement of Religiousness, Spirituality for Use in Health Research. A Report of a National Working Group. Supported by the Fetzer Institute in Collaboration with the National Institute on Aging. Kalamazoo, MI: Fetzer Institute, 2003 (1999) и Research on Aging: "Measuring Multiple Dimensions of Religion and Spirituality for Health Research," Ellen L. Idler, Marc A. Musick, Christopher G. Ellison, Linda K. George, Neal Krause, Marcia G. Ory, Kenneth I. Pargament, Lynda H. Powell, Lynn G. Underwood, David R. Williams, 2003, 25:4.

В конкретных вариантах осуществления динамику состояния пациента до, во время или после лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с использованием способов по настоящему изобретению, оценивают с использованием по меньшей мере одно из следующего: шкалы депрессии Бека, шкалы тревожности Бека, шкалы безнадежности Бека для ПМДР: DSM V.

В других вариантах осуществления по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой соматический симптом. К таким соматическим симптомам относятся, помимо прочего, болезненность или припухлость молочных желез, боль в суставах или мышцах, ощущение «вздутия живота», головная боль, увеличение массы тела и абдоминальные спазмы.

Большинство пациентов сообщали, что 3-ММС обеспечивал облегчение более чем одного из отмеченных симптомов, вызванных менструальным циклом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, включает по меньшей мере два или более симптома (частичный список характерных симптомов см. выше). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, включает два или более симптомов: депрессию, вялость, раздражительность, тревогу, социальную изоляцию и перепады настроения.

Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления пациент может страдать от более чем одного симптома, вызванного менструальным циклом. В случае множественных симптомов способы лечения по настоящему изобретению могут быть направлены на лечение одного симптома среди множества симптомов в соответствии с приоритетами, определяемыми терапевтом и/или пациентом, или, в некоторых вариантах осуществления, может подходить для лечения более чем одного симптома одновременно.

3-ММС является эффективным для облегчения симптомов, вызванных менструальным циклом, в широком диапазоне концентраций.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят терапевтически эффективное количество 3-ММС. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в количестве в диапазоне от 5 мг до 1000 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в количестве в диапазоне приблизительно от 7 мг приблизительно до 950 мг на введение, приблизительно от 7 мг приблизительно до 950 мг на введение, приблизительно от 10 мг приблизительно до 900 мг на введение, приблизительно от 15 мг приблизительно до 850 мг на введение, приблизительно от 20 мг приблизительно до 800 мг на введение, приблизительно от 25 мг приблизительно до 780 мг на введение, приблизительно от 30 мг приблизительно до 750 мг на введение, приблизительно от 35 мг приблизительно до 700 мг на введение, приблизительно от 40 мг приблизительно до 650 мг на введение, приблизительно от 45 мг приблизительно до 600 мг на введение, приблизительно от 50 мг приблизительно до 550 мг на введение, приблизительно от 52 мг приблизительно до 500 мг на введение, приблизительно от 57 мг приблизительно до 480 мг на введение, приблизительно от 60 мг приблизительно до 450 мг на введение, приблизительно от 63 мг приблизительно до 430 мг на введение, приблизительно от 70 мг приблизительно до 400 мг на введение, приблизительно от 75 мг приблизительно до 370 мг на введение, приблизительно от 77 мг приблизительно до 350 мг на введение, приблизительно от 80 мг приблизительно до 330 мг на введение, приблизительно от 85 мг приблизительно до 300 мг на введение, приблизительно от 90 мг приблизительно до 280 мг на введение, приблизительно от 95 мг приблизительно до 250 мг на введение, приблизительно от 100 мг приблизительно до 230 мг на введение, приблизительно от 105 мг приблизительно до 200 мг на введение, приблизительно от 110 мг приблизительно до 190 мг на введение, приблизительно от 115 мг приблизительно до 175 мг на введение, приблизительно от 120 мг приблизительно до 165 мг на введение, приблизительно от 125 мг приблизительно до 160 мг на введение от приблизительно от 130 мг приблизительно до 155 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в количестве в интервале от 20 мг до 500 мг, от 22 мг до 490 мг, от

27 мг до 470 мг, от 30 мг до 450 мг, от 33 мг до 435 мг, от 40 мг до 410 мг, от 47 мг до 390 мг, от 50 мг до 375 мг, от 55 мг до 360 мг, от 57 мг до 350 мг, от 60 мг до 320 мг, от 63 мг до 300 мг, от 67 мг до 290 мг, от 70 мг до 270 мг, от 75 мг до 260 мг, от 77 мг до 250 мг, от 80 мг до 240 мг, от 85 мг до 220 мг, от 90 мг до 210 мг или от 100 мг до 200 мг на введение. Должно быть понятно, что каждый отдельный интервал вводимого количества 3-ММС представляет собой один отдельный вариант осуществления.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в количестве 5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 52,5, 55, 57,5, 60, 62,5, 65, 67,5, 70, 73, 75, 77, 80, 83, 85, 87, 90, 93, 95, 97, 100, 103, 107, 110, 113, 115, 117, 120, 123, 125, 127, 130, 133, 137, 140, 143, 145, 147, 150, 153, 155, 157, 160, 163, 167, 170, 173, 175, 177, 180, 183, 185, 187, 190, 193, 195, 197, 200, 220, 240, 250, 275, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 или 400 мг на введение. В конкретных вариантах осуществления 3-ММС вводят в количестве 12,5 мг на введение, 25 мг на введение, 35 мг на введение, 50 мг на введение или 60 мг на введение. В конкретных вариантах осуществления 3-ММС вводят в количестве 25 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в дозе, рассчитанной по массе на массу тела, то есть, мг 3-ММС на кг массы тела пациента. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в интервале доз приблизительно от 0,1 приблизительно до 1 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 0,5 мг/кг приблизительно до 7 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 0,75 мг/кг приблизительно до 6,5 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 1,0 мг/кг приблизительно до 6,0 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 1,25 мг/кг приблизительно до 5,5 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 1,5 мг/кг приблизительно до 5 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 1,75 мг/кг приблизительно до 4,5 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 2,0 мг/кг приблизительно до 4,25 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 2,25 мг/кг приблизительно до 4,0 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 2,5 мг/кг приблизительно до 3,75 мг/кг массы тела на введение, приблизительно от 2,75 мг/кг приблизительно до 3,5 мг/кг массы тела на введение. Следует понимать, что каждый отдельный диапазон вводимых доз 3-ММС на кг массы тела представляет собой один отдельный вариант осуществления.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят пациенту в диапазоне 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5, 4,75, 5,0 или 5,5 мг/кг массы тела на введение. В конкретных вариантах осуществления 3-

ММС вводят пациенту в диапазоне 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 или 3 мг/кг массы тела на введение.

3-ММС можно вводить пациенту способами, включающими, но не только, пероральное введение, внутривенное введение, инсуффляцию (назальное введение), введение через слизистую оболочку, ректальное введение, трансдермальное введение и ингаляцию (например, ингаляцию сухого порошка или пара). В конкретных вариантах осуществления способа по изобретению 3-ММС вводят пациенту перорально. В конкретных вариантах осуществления 3-ММС вводят перорально пациенту в количестве 10 мг на введение, 12,5 мг на введение, 25 мг на введение, 35 мг на введение, 50 мг на введение, 100 мг на введение, 150 мг на введение, 200 мг на введение, 250 мг на введение, 300 мг на введение, 350 мг на введение от 400 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления последовательные дозы 3-ММС можно вводить с использованием равных количеств (например, 2 или более доз 12,5 или 25 или 35 мг) на дозу. В других вариантах осуществления количества 3-ММС могут быть увеличены между дозами (например, первая доза 12,5 мг с последующей дозой 25 мг, в итоге достигая 35 или 50 мг 3-ММС), или сокращается между дозами (например, первая доза 35 или 50 мг, с последующей дозой 25 мг, в итоге достигая 12,5 или 10 мг 3-ММС). В конкретных вариантах осуществления, последовательные дозы 3-ММС для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, вводят однократно или дважды в дозе 25 мг, с последующими дозами 12,5 мг.

Исследования безопасности и фармакокинетики на животных моделях показали, что пиковые концентрации 3-ММС в сыворотке проявляются в течение 5-10 минут после перорального введения, а кажущийся период полувыведения из плазмы после перорального приема составляет приблизительно 0,8 часа. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что в некоторых вариантах осуществления появление восприятия человеком эффекта 3-ММС составляет примерно 30-90 минут после перорального введения, в зависимости от того, вводили ли 3-ММС субъекту натощак (более быстрое начало) или после еды (менее быстрое начало). В некоторых случаях восприятие пикового эффекта 3-ММС у людей происходит через 10-30 минут после первоначального восприятия появления эффекта 3-ММС. Кроме того, авторы настоящего изобретения наблюдали, что у некоторых пациентов продолжительность восприятия эффекта 3-ММС у людей в большинстве случаев составляла не более 6-8 часов после перорального введения.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, 3-ММС вводят по меньшей мере дважды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом. В некоторых

вариантах осуществления 3-ММС вводят дважды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 1-12 часов между введением доз. В других вариантах осуществления 3-ММС вводят дважды или трижды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 2-8 часов между введением доз. В других вариантах осуществления 3-ММС вводят дважды или трижды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 3-6 часов между введением доз. В других вариантах осуществления 3-ММС вводят дважды или трижды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 1-4 часа между введением доз. В других вариантах осуществления 3-ММС вводят дважды или трижды для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 1-3 часа между введением доз. В других вариантах осуществления, 3-ММС вводят дважды или более для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, с интервалами 1-2 часов между введением доз.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС вводят в многократных дозах (например, более чем однократно), где каждое введение представляет собой одну и ту же дозу 3-ММС (например, 3×25 мг, 2×25 мг, 2×12,5 мг, и подобные). В других вариантах осуществления 3-ММС вводят в многократных дозах (например, более чем однократно) для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, где каждое введение представляет собой различные дозы 3-ММС (например, 1×12,5 мг с последующей дозой 1×25 мг; 1×25 мг с последующей дозой 1×12,5 мг, с последующей третьей дозой 1×12,5 мг; 1×12,5 мг, с последующей дозой 1×50 мг, и подобные). Также предусмотрены комбинации начальной более высокой и последующих более низких доз, а также комбинации начальной более низкой и последующих более высоких доз, а также последующие дозы, чередующиеся между более низкой и более высокой дозой, чем начальная.

Следует понимать, что способ по настоящему изобретению можно комбинировать с другими терапевтическими методами. Фармакотерапия является общепринятым подходом к лечению симптомов, вызванных менструальным циклом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, пациент получает лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторов моноаминоксидазы (MAO), антагонистов серотонин-дофамина, анальгетиков, антигипертензивных средств, противоаллергических средств, анксиолитиков, противовоспалительных препаратов, оральных контрацептивов, пищевых добавок (например, кальций, витамин B6, витамин E, магний, L-триптофан), витекса (*agnus castus*) и/или экстракта витекса, миорелаксантов и

местных анестетиков. В конкретных вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного лекарственного средства, выбранного из вышеуказанной группы.

Кроме того, в последнее время стали популярными немедикаментозные подходы, которые также могут быть интегрированы в способы по настоящему изобретению. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает воздействие на пациента дополнительных терапевтических, немедикаментозных процедур, выбранных из группы, состоящей, например, по меньшей мере одного из следующего: музыки, физических упражнений, акупунктуры, визуальных стимулов, звукового стимула, теплового комфорта, «работы с телом» (например, массаж, хиропрактика).

3-ММС в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения можно вводить пациенту в чистом виде или в составе фармацевтической композиции, где он смешивается с подходящими носителями или эксципиентами.

В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая композиция» относится к препарату из одного или нескольких активных ингредиентов, описанных в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как физиологически подходящие носители и эксципиенты. Назначением фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм.

В контексте настоящего изобретения термин «активный ингредиент» относится к 3-ММС, ответственному за биологический эффект.

В дальнейшем фразы «физиологически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», которые могут использоваться взаимозаменяемо, относятся к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не отменяет биологическую активность и свойства вводимого соединения. Адъювант включен в эти фразы.

В контексте настоящего изобретения термин «эксципиент» относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для дальнейшего облегчения введения активного ингредиента. Примеры наполнителей без ограничения включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и различные типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Методики составления и введения лекарственных средств можно найти в “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, последнее издание, которое включено в настоящий документ посредством ссылки.

Подходящие пути введения могут, например, включать пероральный, ректальный, чресслизистый, особенно трансназальный, кишечный или парентеральный путь введения, включая внутримышечные, подкожные и интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрисердечные, например, в полость правого или левого желудочка, в общую коронарную артерию, внутривенные, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции.

Фармацевтические композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области техники, например, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, взбалтывания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации.

Фармацевтические композиции для применения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения, таким образом, могут быть составлены обычным образом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

Для инъекции активные ингредиенты фармацевтической композиции могут быть приготовлены в виде водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для введения через слизистую оболочку в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты обычно известны в данной области техники.

Фармацевтическую композицию для перорального введения можно легко приготовить путем объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют изготавливать фармацевтическую композицию в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и подобного для перорального приема пациентом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть изготовлены с использованием твердого эксципиента, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ с получением ядер таблеток или драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин,

трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбометилцеллюлоза; и/или физиологически приемлемые полимеры, такие как поливинилпирролидон (PVP). При желании могут быть добавлены разрыхлители, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже снабжены подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль, диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные ингредиенты могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все лекарственные формы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для выбранного пути введения.

В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть составлены для контроля высвобождения активных ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления 3-ММС или его композиция составлена для «немедленного высвобождения». Используемый в контексте настоящего изобретения термин «немедленное высвобождение» (IR) относится к высвобождению активного агента в окружающую среду в течение периода от нескольких секунд до не более примерно 30 минут после того, как высвобождение началось, и высвобождение начинается в пределах от секунды до не более примерно 15 минут после воздействия водной среды. Композицию с немедленным высвобождением, которая не обладает существенной задержкой высвобождения лекарственного средства, следует рассматривать как часть композиции с быстрым высвобождением. Композиция с немедленным высвобождением высвобождает лекарственное средство в ротовой полости, пищеводе и/или желудке.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС или его композиция составлена для «быстрого высвобождения». В контексте настоящего изобретения термин «быстрое высвобождение» (RR) относится к высвобождению активного агента в окружающую среду в течение периода от нескольких секунд до не более примерно 59 минут после того, как высвобождение началось, и высвобождение может начаться в течение нескольких секунд или минут после воздействия водной среды или по истечении периода задержки (латентного периода) после воздействия водной среды. Как правило, композиция с быстрым высвобождением высвобождает лекарственное средство в желудке, тощей кишке или двенадцатиперстной кишке после перорального введения при условии, что композиция не включает материал замедленного высвобождения или покрытие с замедленным высвобождением. В таком случае композиция с быстрым высвобождением будет высвобождать лекарственное средство в верхних, средних и/или нижних отделах кишечника или толстой кишки.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС или его композиция составлена для «длительного высвобождения». В контексте настоящего изобретения термин «длительное высвобождение» (ER) относится к контролируемому высвобождению активного агента из лекарственной формы в окружающую среду (на протяжении или в течение) продолжительного периода времени, например, более или равного одному часу. Используемый в контексте настоящего изобретения термин профиль «длительного высвобождения» предполагает определение, общепризнанное в области фармакологии. Лекарственная форма с длительным высвобождением будет высвобождать лекарственное средство по существу с постоянной скоростью на протяжении длительного периода времени, или по существу постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно на протяжении длительного периода времени. Термин «длительное высвобождение» в отношении высвобождения лекарственного средства включает термины «контролируемое высвобождение», «пролонгированное высвобождение», «замедленное высвобождение» или «медленное высвобождение», поскольку эти термины используются в фармакологии.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС или его композиция составлена для «контролируемого высвобождения». Используемый в контексте настоящего изобретения термин «контролируемое высвобождение» (CR) относится к высвобождению активного агента в окружающую среду за период примерно от восьми часов примерно до 12 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, суток или более суток. Контролируемое высвобождение может начаться в течение нескольких минут после воздействия водной среды или после истечения периода задержки (латентного периода) после воздействия водной среды.

В некоторых вариантах осуществления 3-ММС или его композиция составлена для «замедленного высвобождения». Используемый в контексте настоящего изобретения термин «замедленное высвобождение» (SR) относится к контролируемому высвобождению активного агента для поддержания постоянного уровня лекарственного средства в крови или ткани-мишени пациента, которому вводят фармацевтическую композицию.

Для трансбуккального введения композиции могут иметь форму таблеток или пастилок, составленных обычным образом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления энтеральное покрытие композиции дополнительно используется для перорального или трансбуккального введения. Используемый в контексте настоящего изобретения термин «энтеральное покрытие» относится к покрытию, которое контролирует место всасывания композиции в пищеварительной системе. Неограничивающими примерами материалов, используемых для энтерального покрытия, являются жирные кислоты, воски, растительные волокна или полимерные материалы.

Для введения путем назальной ингаляции активные ингредиенты для применения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из упаковки под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана или диоксида углерода. В случае аэрозоля под давлением единичная доза может быть определена путем предоставления клапана для подачи отмеренного количества. Могут быть приготовлены капсулы и картриджи, например, из желатина для использования в дозаторе, содержащие порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, может быть составлена для парентерального введения, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с необязательно добавленным консервантом. Композиции могут представлять собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активного препарата в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных ингредиентов могут быть приготовлены в виде подходящих суспензий для

инъекций на масляной или водной основе. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат, триглицериды или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, повышающие растворимость активных ингредиентов, что позволяет получить высококонцентрированные растворы.

Альтернативно активный ингредиент может быть в форме порошка для разбавления перед применением подходящим носителем, например, стерильным апирогенным раствором на водной основе.

Фармацевтическая композиция в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения также может быть составлена в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, с использованием, например, обычных основ для суппозитория, таких как масло какао или другие глицериды.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в контексте некоторых вариантов осуществления изобретения, включают композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения заявленного назначения. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество 3-ММС, эффективное для лечения, предотвращения, облегчения симптомов или улучшения состояния пациента при нарушении или состоянии, вызванном менструальным циклом.

Определение терапевтически эффективного количества находится в компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящем документе.

Для любого препарата, используемого в способах по настоящему изобретению, терапевтически эффективное количество или дозу первоначально можно определить на животных моделях. Такая информация может быть использована для более точного определения доз применимых для человека.

Токсичность и терапевтическую эффективность описанных здесь активных ингредиентов можно определить стандартными фармацевтическими процедурами *in vitro*, в клеточных культурах или на экспериментальных животных. Данные, полученные в результате этих анализов *in vitro* и на клеточных культурах, а также исследований на животных, можно использовать для составления диапазона доз для применения у человека. Дозировка может варьировать в зависимости от используемой лекарственной

формы и используемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом в зависимости от состояния пациента. (Смотри, например, Fingl, et al., 1975, в «The Pharmacological Basis of Therapeutics», Ch. 1 p.1).

Величина дозы и интервал могут быть скорректированы индивидуально для обеспечения уровней 3-ММС, достаточных для индукции или подавления биологического эффекта (минимальная эффективная концентрация, МЕС). МЕС будет варьировать для каждого препарата, но ее можно оценить на животных моделях. Дозы, необходимые для достижения МЕС, будут зависеть от индивидуальных особенностей и пути введения. Для определения концентрации в плазме можно использовать анализы обнаружения.

Как подробно описано выше, в зависимости от тяжести состояния и реакции на лечение введение доз может быть однократным или многократным, при этом курс лечения длится от нескольких дней до нескольких недель или до тех пор, пока не будет достигнуто излечение или сведение к минимуму нарушения или патологического состояния.

Количество вводимой композиции будет, конечно, зависеть от пациента, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа введения, решения лечащего врача и так далее.

Композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих 3-ММС в качестве активного ингредиента. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозатор также могут быть снабжены информационным сообщением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтической продукции, которое отражает утверждение агентством формы композиций или применение у человека или в ветеринарии. Такое информационное сообщение, например, может представлять собой этикетку, утвержденную Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарств, или листок-вкладыш одобренного продукта. Композиции, содержащие препарат по настоящему изобретению, составленный в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть изготовлены, помещены в соответствующий контейнер и снабжены этикеткой для лечения указанного состояния, как более подробно описано выше.

Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления предлагается набор для лечения по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, у пациента, содержащий по меньшей мере одну единичную дозу, включающую терапевтически эффективное количество 3-метилметкатинона (3-ММС), и инструкции по применению 3-ММС до, во время или после того времени, когда ожидается или уже появился симптом, вызванный менструальным циклом, и упаковочный материал. Типы симптомов, вызванных менструальным циклом, подходящие для комбинации с введением 3-ММС в соответствии со способами по настоящему изобретению, подробно описаны выше. В некоторых вариантах осуществления в инструкциях указано, что симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом ПМС у пациента. В других вариантах осуществления в инструкциях указано, что симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом ПМДР. В других вариантах осуществления инструкции указывают, что симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом перименструального расстройства или состояния.

Как отмечалось выше, циклический характер симптомов, вызванных менструальным циклом, дает возможность точного приближения или прогнозирования времени появления симптомов и, таким образом, превентивного введения 3-ММС для лечения и облегчения симптомов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, набор включает определенные единичные дозы 3-ММС с инструкциями по их введению в назначенное время в рамках менструального цикла субъекта. Подходящее время для такого упреждающего или превентивного введения 3-ММС для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, подробно описано выше. Приводимые в качестве примера единичные дозы 3-ММС, подходящие для применения с набором по настоящему изобретению, включают от 5 до 100 мг, от 10 до 80 мг, от 12,5 до 75 мг, от 20 до 60 мг, от 25 до 50 мг 3-ММС. В конкретных вариантах осуществления единичная доза в наборе содержит 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 52,5, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 или 100 мг 3-ММС. В конкретных вариантах осуществления единичная доза в наборе содержит 12,5 или 25, или 35, или 50 мг 3-ММС.

В одном неограничивающем примере набор может содержать одну, две или более единичных доз 12,5, 25, 35 или 50 мг 3-ММС с инструкциями по их введению за 0,5-5 дней до ожидаемого появления симптомов, вызванных менструальным циклом, и упаковочный материал. Приводимый в качестве примера набор по изобретению может содержать инструкции по введению единичной дозы или доз 3-ММС в день ожидаемого появления симптома, вызванного менструальным циклом, выраженный как n дней,

отсчитываемых от предыдущего начала менструаций, где n представляет собой характерный интервал от начала менструаций по меньшей мере до одного симптома, вызванного менструальным циклом. В некоторых вариантах осуществления в инструкциях указаны конкретные интервалы или диапазоны интервалов между последовательным введением множественных единичных доз 3-ММС. В дополнительных вариантах осуществления инструкции указывают на увеличение («линейное увеличение») или уменьшение («снижение») единичных доз для последовательного введения множественных единичных доз 3-ММС. Подходящие интервалы между единичными дозами подробно описаны выше.

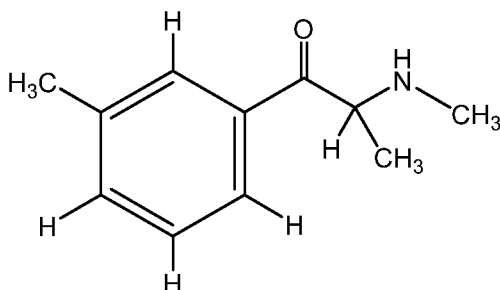
В некоторых вариантах осуществления для повышения точности определения времени введения 3-ММС, набор дополнительно содержит устройство для определения времени, в которое у пациента ожидается по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом. Таким образом, пациент, страдающий симптомом (симптомами), вызванными менструальным циклом, может регистрировать циклическое повторение симптома (симптомов), вызванный менструальным циклом, и соответствующим образом скорректировать время введения единичной дозы (единичных доз) 3-ММС. Кроме того, такой пациент может регистрировать реакцию на предыдущее введение или время введения 3-ММС, чтобы лучше определять будущее время введения и вводимые дозы 3-ММС.

Таким устройством может быть обычное устройство для записи вручную, например, заполнения таблицы, или это может быть цифровое записывающее устройство. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, представлен набор по изобретению, сопровождаемый цифровым компьютерным интерфейсом для записи хронологии и характера по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом. Такой цифровой компьютерный интерфейс позволяет вручную вводить время, продолжительность и характер (например, тяжесть) симптома, а также параметры ответа на введение 3-ММС. В некоторых вариантах осуществления цифровой компьютерный интерфейс представляет собой приложение для сотового телефона («приложение»), и набор дополнительно содержит штрих-код для загрузки и/или активации приложения. Подходящие конфигурации приложений сотовых телефонов и сопутствующие штрих-коды для активации и/или загрузки хорошо известны из уровня техники.

Ожидается, что в течение срока действия патента, предполагаемого по этой заявке, будут разработаны многие соответствующие способы лечения пациентов, страдающих симптомами, вызванными менструальным циклом, с помощью 3-ММС, и объем термина

«введение 3-ММС субъекту, страдающему от симптомов, вызванных менструальным циклом», предназначен для включения всех таких новых технологий *a priori*.

По всему тексту описания термин 3-ММС или 3-метилметкатинон охватывает соединение формулы:



, включая его дейтерированные формы.

В контексте настоящего изобретения термин «дейтерированная форма» соединения описывает соединение, в котором один или несколько атомов водорода заменены изотопом дейтерия.

В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, 3-ММС или его дейтерированная форма могут находиться в форме его фармацевтически приемлемой соли.

В контексте настоящего изобретения фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к заряженным молекулам исходного соединения и его противоиону, которые обычно используются для изменения характеристик растворимости исходного соединения и/или для уменьшения любого значительного раздражения организма исходным соединением и/или для улучшения его стабильности, не отменяя при этом биологическую активность и свойства вводимого соединения. Фармацевтически приемлемая соль соединения, описанного в настоящем документе, альтернативно может быть образована во время синтеза соединения, например, в ходе выделения соединения из реакционной смеси или перекристаллизации соединения.

В контексте некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения описанная здесь фармацевтически приемлемая соль 3-ММС может необязательно представлять собой кислотно-аддитивную соль, содержащую протонированный амин в сочетании по меньшей мере с одним противоионом, полученным из выбранной кислоты, который образует фармацевтически приемлемую соль.

Следовательно, кислотно-аддитивные соли соединений, описанных здесь, могут представлять собой комплексы, образованные между аминогруппой соединения и одним или несколькими эквивалентами кислоты.

Кислотно-аддитивная соль 3-ММС обычно представляет собой моноаддитивную соль.

Фраза «моноаддитивная соль», используемая в контексте настоящего изобретения, относится к соли, в которой стехиометрическое соотношение между противоионом и заряженной формой соединения составляет 1:1, так что аддитивная соль включает один молярный эквивалент противоиона на один молярный эквивалент соединения.

Кислотно-аддитивные соли могут включать анионы, полученные из различных органических и неорганических кислот, таких как, но не только, соляная кислота, которая дает аддитивную соль хлористоводородной кислоты, бромистоводородная кислота, которая дает аддитивную соль бромистоводородной кислоты, уксусная кислота, которая дает аддитивную соль уксусной кислоты, аскорбиновая кислота, которая дает аддитивную соль аскорбиновой кислоты, бензолсульфокислота, которая дает аддитивную соль безилата, камфорсульфокислота, которая дает аддитивную соль камфорсульфоновой кислоты, лимонная кислота, которая дает аддитивную соль лимонной кислоты, малеиновая кислота, которая дает аддитивную соль малеиновой кислоты, яблочная кислота, которая дает аддитивную соль яблочной кислоты, метансульфокислота, которая дает аддитивную соль метансульфокислоты (мезилат), нафталинсульфокислота, которая дает аддитивную соль нафталинсульфокислоты, щавелевая кислота, которая дает аддитивную соль щавелевой кислоты, фосфорная кислота, которая дает аддитивную соль фосфорной кислоты, толуолсульфокислота, которая дает аддитивную соль п-толуолсульфокислоты, янтарная кислота, которая дает аддитивную соль янтарной кислоты, серная кислота, которая дает аддитивную соль серной кислоты, винная кислота, которая дает аддитивную соль винной кислоты соли и трифторуксусная кислота, которая дает аддитивную соль трифторуксусной кислоты.

Настоящие варианты осуществления дополнительно охватывают любые энантиомеры, диастереомеры, пролекарства, сольваты, гидраты 3-ММС (или его дейтерированной формы).

В контексте настоящего изобретения термин «энантиомер» относится к стереоизомеру соединения, которое накладывается на свой аналог только за счет полной инверсии/отражения (зеркального отображения) друг друга. Говорят, что энантиомеры имеют «хиральность», поскольку они относятся друг к другу как правая и левая рука. Энантиомеры обладают идентичными химическими и физическими свойствами, за исключением случаев, когда они присутствуют в среде, которая сама по себе обладает хиральностью, например, во всех живых системах. В контексте настоящих вариантов осуществления 3-ММС или его дейтерированная форма могут иметь один или несколько

хиральных центров, каждый из которых имеет *R*- или *S*-конфигурацию и любую комбинацию.

Термин «диастереомеры», используемый здесь, относится к стереоизомерам, которые не являются энантиомерами друг друга. Диастереомерия возникает, когда два или более стереоизомера соединения имеют разные конфигурации в одном или нескольких, но не во всех эквивалентных (родственных) стереоцентрах и не являются зеркальными отображениями друг друга. Когда два диастереоизомера отличаются друг от друга только одним стереоцентром, они являются эпимерами. Каждый стереоцентр (хиральный центр) дает две разные конфигурации и, следовательно, два разных стереоизомера. В контексте настоящего изобретения варианты осуществления охватывают соединения с несколькими хиральными центрами, которые встречаются в любой комбинации стереоконфигурации, а именно в любом диастереомере.

Термин «пролекарство» относится к агенту, который *in vivo* превращается в активное соединение (активное исходное лекарственное средство). Пролекарства обычно применяют для облегчения введения исходного лекарственного средства. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство нет. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость по сравнению с исходным лекарственным средством в фармацевтических композициях. Пролекарства также часто используются для достижения замедленного высвобождения активного соединения *in vivo*.

Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии (например, ди-, три-, тетра-, пента-, гекса- и так далее), который образован растворенным веществом (соединением по настоящему изобретению) и растворителем, при этом растворитель не влияет на биологическую активность растворенного вещества. Подходящие растворители включают, например, этанол, уксусную кислоту и подобное.

Термин «гидрат» относится к сольвату, как определено выше, где растворителем является вода.

Ожидается, что в течение срока действия патента, предполагаемого по этой заявке, будут разработаны соответствующие формы 3-ММС (например, очищенные энантиомеры, дейтерированные формы, соли и так далее), и объем термина «3-ММС» предназначен для включения всех таких новых технологий *a priori*.

В контексте настоящего изобретения термин «примерно» или «приблизительно» относится к $\pm 10\%$.

Термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеющий» и родственные им слова по корню и значению означают «включая, но не ограничиваясь этим». Этот термин охватывает термины «состоящий из» и «состоящий по существу из».

Фраза «состоящий по существу из» означает, что композиция или способ могут включать дополнительные ингредиенты и/или стадии, но только в том случае, если дополнительные ингредиенты и/или стадии значительно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции или способа.

Используемые в настоящем описании формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Например, термин «соединение» или «по меньшей мере одно соединение» может включать множество соединений, включая их смеси.

По всему тексту описания заявки различные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть представлены в формате интервала. Следует понимать, что описание в формате интервалов предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание интервала конкретно раскрывает все возможные части интервала, а также отдельные числовые значения в пределах этого интервала. Например, описание интервала, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как имеющее конкретно раскрытые части интервала, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и так далее, а также отдельные числа в этом интервале, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от ширины интервала.

Всякий раз, когда здесь указывается числовой интервал, подразумевается, что он включает любое указанное числовое значение (дробное или целое число) в пределах указанного интервала. Фразы «находящийся в интервале/интервалы между» первым указанным числом и вторым указанным числом и «находящийся в интервале/интервалы от» первого указанного числа и «до» второго указанного числа используются здесь взаимозаменяемо и включают в себя первое и второе указанные числа и все дробные и целые числа между ними.

В контексте настоящего изобретения термин «способ» относится к способам, средствам, методикам и процедурам для реализации заявленного назначения, включая, но не только, способы, средства, методики и процедуры, которые либо известны, либо оперативно разработаны на основе известных способов, средств, методик и процедур практикующими специалистами в области химии, фармакологии, биологии, биохимии и медицины.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» включает прекращение, по существу ингибирование, замедление или обращение прогрессирования патологического состояния, по существу улучшение клинических или эстетических симптомов патологического состояния или по существу предотвращение появления клинических или эстетических симптомов патологического состояния.

Понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей комбинации, представляющей собой часть другой, более широкой комбинации, или как подходящие в любом другом описанном варианте осуществления изобретения. Некоторые признаки, описанные в контексте различных вариантов осуществления, не должны считаться существенными признаками этих вариантов осуществления, за исключением случаев, когда вариант осуществления недействителен без этих аспектов.

Различные варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, описанные выше и заявленные в формуле изобретения, представленной ниже, экспериментально подтверждены в следующих примерах.

Примеры

В данном описании делается ссылка на следующие примеры, которые вместе с вышеприведенным описанием иллюстрируют некоторые варианты осуществления изобретения, не ограничивая его объем. Как правило, используемая здесь номенклатура включает медицинские, фармакологические и фармацевтические методики. Такие методики подробно описаны в литературе. См., например, DSM-V и МКБ 10, каждый из которых включены посредством ссылки, как полностью изложенные в данном документе. Другие общие ссылки приведены в этом документе. Описанные здесь процедуры считаются хорошо известными в данной области техники и приведены для удобства читателя. Вся информация, содержащаяся в них, включена сюда посредством ссылки.

Следующие исследования конкретных случаев иллюстрируют некоторые аспекты некоторых вариантов осуществления способов по настоящему изобретению для лечения перименструальных нарушений у пациентов, страдающих по меньшей мере одним симптомом, вызванным менструальным циклом, путем введения 3-ММС.

Закрытые исследования 3-ММС при симптомах, индуцированных менструальным циклом

Подробные отчеты 11 женщин с опытом применения немаркированного 3-ММС («таблетка») для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом.

Пример I: «Герти»

Герти голландка, 41 год, (1,70 м, 57 кг), у которой ранее был несистематизированный опыт применения 3-ММС в отношении облегчения симптомов, вызванных менструальным циклом (в основном ПМС), с использованием 3-ММС в различных случаях и в течение предыдущего года. С учетом ее оценки и положительного опыта было начато исследование, чтобы подтвердить положительное влияние 3-ММС на других женщин в отношении симптомов, вызванных менструацией.

У Герти стабильные отношения, четверо детей. Помимо того, что она мать, она бизнес-леди с несколькими видами деятельности и обязанностями, занятая мать, но без каких-либо проблем со здоровьем, за исключением того, что она страдает от умеренных или тяжелых симптомов ПМС в течение последних двух лет, особенно после прекращения приема оральных контрацептивов.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Распространенные симптомы ПМС, принятые во внимание; Герти часто или очень часто страдает от следующего:

- Эмоциональный дистресс (последние два года)
- Раздражительность/расстроенность (последние два года)
- Напряжение (последние два года)
- Чувство одиночества/беспомощности (последние два года)
- Гиперчувствительность (последние два года)
- Неопределенность (последние два года)
- Нарушение концентрации внимания (последние два года)
- Поиск дискуссий и споров (последние два года)
- Межличностные конфликты (в последнее время)

Анамнез

Герти использовала оральные контрацептивы до 38 лет. После прекращения приема оральных контрацептивов и в течение последних двух лет она все больше и больше осознавала симптомы, вызванные менструальным циклом, и постепенно нарастала тяжесть ее недомогания при ПМС. За несколько дней до менструации Герти испытывает

более сильную потребность быть рядом с другими людьми и иметь компанию, возможно, для того, чтобы отвлечься от недомогания при ПМС.

Симптомы ПМС у Герти появляются за один или два дня до менструации и воспринимаются как очень сложный опыт, из-за которого ей становится труднее справляться с работой, семьей и детьми. ПМС Герти также мешает наслаждаться выходными или свободными днями.

Герти очень открыта, откровенно рассказывает о месячных и ПМС. Поскольку она чувствует, что одиночество является частью проблемы, ей помогает общение с другими людьми.

ПМС Герти вызывает склонность к спорам и возбуждение, усиливая осознание своего состояния. Каким-то образом осознание своего менструального цикла делает ее более наблюдательной и близкой к своим чувствам. Герти осознает, что ее вызванное менструацией напряжение повторяется ежемесячно, осознает повышенную раздражительность и знает, когда нужно облегчить свое беспокойство.

Герти экспериментировала с различными дозами 3-ММС при ПМС в течение примерно двух лет, приблизительно от 20 раз в течение 15 менструальных периодов.

Дозировка

Герти постоянно пробовала 3-ММС в течение последних пятнадцати менструальных периодов; обычно она принимает только одну или две таблетки за пару дней до менструации. Поэкспериментировав с дозами больше и меньше 25 мг, Герти пришла к выводу, что для нее наиболее эффективна доза от 20 до 25 мг.

Причины использования

Во многих случаях Герти решалась принять таблетку, когда чувствовала себя особенно расстроенной, обычно в начале дня, когда чувствовала себя раздражительной «без причины», склонной затевать дискуссию. Она особенно чувствует себя некомфортно в межличностных связях, нерешительна, тревожна и одинока. Искреннее обсуждение ее чувств представляется как трудная задача.

Дозировка и режим введения

Герти обычно принимает таблетки утром, после завтрака и перед обедом, потому что именно в это время суток она уже может предчувствовать трудный день.

Пробовала разные дозы. Она не ощутила никакой пользы от доз от 10 мг до 20 мг. Она почувствовала положительный эффект при дозах от 20 до 30 мг. Она попробовала 40 мг за один прием, но считает, что это многовато; она никогда не пробовала более высокую дозу, чем эта.

Фармакодинамика

Герти начинает ощущать эффект через полчаса-час; она признает, что пиковый момент желаемого эффекта составляет от полутора до двух часов. Через четыре часа эффект начинает исчезать, а через шесть часов его уже нет.

Ответная реакция

Герти чувствует себя менее напряженной, и это ощущается по тому, как она дышит. Она может дышать лучше и легче - когда она взволнована, кислород «не оседает в ее теле», а с таблеткой она может делать большие глубокие вдохи.

Физиологические эффекты

Герти чувствует себя «в норме» (как в дни без ПМС), снова может принимать решения. Как будто ее разум «прояснился», ощущение перед таблеткой, как будто есть состояние замешательства и неспособности принять решение. После таблетки она не обязательно становится более сосредоточенной, чем обычно, но просто чувствует себя более комфортно. Герти больше не хочется плакать, и она может лучше взаимодействовать или вступать в межличностные отношения. Она чувствует себя более стабильно.

Побочные эффекты

Она говорит, что никогда не замечала нежелательных побочных эффектов, однако может быть связь между приемом таблеток и температурой тела, ощущением немного жара, чем обычно, и некоторыми изменениями в ее аппетите.

Пример II – «Анна»

Анна здоровая женщина 25 лет (68 кг, 1,78 м) из Эстонии. Анна работает неполный рабочий день, а также учится в университете. Она живет одна, но состоит в отношениях, принимает пероральные контрацептивы, никогда не была беременна, менструальный цикл у нее регулярный.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Анна сообщила о физических и эмоциональных жалобах, связанных с ее менструальным периодом. Ее симптомы, вызванные менструальным циклом, обычно длятся за два или три дня до кровотечения, но она все еще ощущает симптомы в первые дни менструации, которая обычно длится до семи дней.

Обычные симптомы, вызванные менструальным циклом, принятые во внимание: Анна хронически страдает от:

- Острой гиперчувствительности (по меньшей мере в течение последних восьми лет)

- Расстройства пищевого поведения/пристрастия к еде (по меньшей мере в течение последних восьми лет)

- Внешнего поведения, обусловленного неосознанными мотивами (по меньшей мере в течение последних восьми лет)

- Приступов плача (без причины) (по меньшей мере в течение последних восьми лет)

- Чувства потери самообладания (по меньшей мере в течение последних восьми лет)

- Перепадов настроения (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Эмоционального дистресса (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Плохого настроения (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Раздражительности/расстроенности (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Опустошения и усталости (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Вялости/повышенной утомляемости (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

- Снижения интереса к привычным занятиям (по меньшей мере в течение последних пяти лет)

Более редкие симптомы (иногда), но присутствуют в течение многих лет:

- Беспокойство или нервозность (за последние восемь лет)

- Забывчивость (за последние восемь лет)

- Растерянность (за последние восемь лет)

- Нерешительность (за последние восемь лет)

- Проблемы со сном (за последние восемь лет)

- Тревожность (за последние пять лет)

- Напряжение (за последние пять лет)

- Одиночество/беспомощность (за последние пять лет)

- Депрессия (за последние пять лет)

- Нетерпение (за последние пять лет)

Анамнез

Менархе у Анны наступило, когда ей было 16 лет, и в то время она не испытывала ни стресса, ни боли, и в последующие годы тоже. Серьезные симптомы начались, когда ей было 19 лет. Анне очень трудно справляться с симптомами, вызванными менструальным циклом, и то же самое относится и к ее сестре, которая также страдает от ПМС (однако у их матери нет никаких жалоб).

В целом симптомы заставляют Анну чувствовать себя неуверенно, чувствовать резкую смену настроения и испытывать пристрастие к еде. Симптомы ставят ее перед дилеммой: она хочет побыть одна, но также жаждет общества. Это создает некоторый стресс в ее отношениях: она хочет быть рядом со своим молодым человеком, но в то же время недооценивает себя в эти дни. Анна может чувствовать себя уродливой, недостаточно женственной, раздутой и жалкой. Анна не считает, что пероральные контрацептивы могут влиять на резкую смену ее настроений, поскольку она все еще страдает от симптомов, даже когда прекращает прием пероральных контрацептивов.

Анна иногда даже пропускает школу или работу из-за тяжести симптомов. Она принимала обезболивающие, а также пробовала другие гомеопатические средства, чтобы облегчить физический дискомфорт, но чувствует, что они на самом деле не работают. Она никогда не обсуждала свои эмоциональные проблемы с врачом. Анна предполагает, что ее симптомы, вызванные менструальным циклом, являются «личной проблемой», с которой нужно разобраться исключительно ей самой, и что нет причин ни привлекать других людей, ни использовать это как предлог, чтобы не продолжать «нормальную жизнь»: нормальная жизнь, которая имеет место, когда ее предменструальные и менструальные дни закончились.

Заключение

Анна здоровая 25-летняя молодая женщина, страдающая от умеренных до тяжелых симптомов, вызванных менструальным циклом. Симптомы Анны совместимы с ПМС, но также совместимы с ПМДР (дисфория) из-за количества признаков и их продолжительности во времени.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

60 дней с тремя менструациями между ними – (второй семестр 2018 г.)

Количество исследований

Три.

Исследование I

День менструального цикла: первый день менструации Анны.

Основной мотив для использования таблетки: физическая боль и общее беспокойство/дискомфорт (набрали максимальное количество баллов в ее дневнике: эмоциональный дистресс, перепады настроения, тревога).

Время суток: 7 часов вечера, без еды - натощак.

Доза: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: Через час она уже чувствовала себя спокойнее, и это чувство достигло своего пика через два часа и сохранялось в течение шести часов. Таблетка не помогла облегчить боль в желудке.

Психологическая реакция: через час эмоциональный стресс, перепады настроения и тревога уменьшились.

Через два часа Анна почувствовала себя спокойнее и расслабление, по ее словам, это чувство длилось 24 часа.

Побочные эффекты: нет

Исследование II

День менструального цикла: второй день ее менструации.

Основной мотив для приема таблеток: высокий балл в календаре менструаций: эмоциональный стресс, плохое самочувствие, перепады настроения, беспомощность, тревога и тошнота.

Время суток: прием первой таблетки в 15:00. Прием второй таблетки в 20:00.

Дозировка: две дозы по 12,5 мг с интервалом в пять часов.

Физическая реакция: после первой дозы она все еще чувствовала боль и беспокойство в течение первых четырех часов, поэтому после этого она решила принять вторую дозу, которая облегчила ее симптомы.

Психологическая реакция: После второй дозы она почувствовала себя «мягкой», и ее эмоциональный стресс, подавленность, перепады настроения, беспомощность и тревога уменьшились. Ощущение мягкости оставалось до тех пор, пока она не заснула.

Побочные эффекты: нет

Исследование III

День менструального цикла: последний день ее менструального цикла (за день до кровотечения второго месяца исследования).

Основной мотив для приема таблетки: эмоциональный дистресс и боль (набрали максимальное количество баллов в ее дневнике гиперчувствительность, гнев и проблемы со сном).

Время суток: первая таблетка в 18:00. Прием второй таблетки в 23:00.

Дозировка: две дозы: одна по 12,5 мг, другая по 25 мг с интервалом в пять часов.

Физическая реакция: после первой дозы Анна почувствовала, что боль утихла, боль в желудке, казалось, исчезла, но она все еще чувствовала себя немного эмоционально.

Психологическая реакция: после второй дозы Анна испытывала меньше эмоционального дистресса и чувствовала себя намного спокойнее. Через два часа после

последней дозы она легла спать. Более высокая доза 25 мг оказалась эффективной на психологическом уровне.

Побочные эффекты: Анна сообщила о высыпании акне после приема последней дозы (25 мг). Затем Анна прекратила использование, опасаясь новых акне.

Ответная реакция:

Доза 12,5 мг не оказала никакого действия на пациентку, однако доза 25 мг оказалась эффективной. Основной причиной введения были физические, а не эмоциональные симптомы (со слов пациентки). Анна сообщила, что испытывала облегчение как в физически, так и в эмоционально неприятных ситуациях: Анна отметила, что ее физическая боль уменьшилась, а на эмоциональном уровне под воздействием 3-ММС она чувствовала себя спокойнее и расслабленнее, освобождаясь от резкой смены настроения, беспокойства и нервозности.

Ощущение расслабления начинается через час после приема, с максимальным пиком через два часа, но Анна сообщила, что эффект мог длиться в течение дня или даже немного дольше. Анна решила прекратить прием 3-ММС после приема 37,5 мг, связав это с последующим необъяснимым эпизодом акне.

Пример III:– «Беа»

Беа, 21-летняя женщина (78 кг, рост 1,73 м), студентка дневного отделения университета. В настоящее время Беа живет в Нидерландах с другими соседями по комнате из других стран. Беа единственный ребенок вдали от своих родителей в Италии, стране ее происхождения. У нее есть бойфренд-голландец, она использует пероральные контрацептивы и никогда не была беременна. Беа не употребляет наркотики и не злоупотребляет никакими лекарствами. Это здоровая молодая женщина с симптомами ПМС от умеренных до тяжелых, которые проявляются в течение большинства, но не всех ее менструальных циклов.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Беа часто страдает от следующего:

- Резкая смена настроения (последние три года)
- Раздражительность/расстройство (с момента менархе)
- Истощение или утомляемость (с момента менархе)
- Гиперчувствительность (с момента менархе)
- Вялость (с момента менархе)
- Приступы плача (с момента менархе)

Более редкие симптомы:

- Эмоциональный дистресс (с момента менархе)

- Плохое настроение (последние пять лет)
- Депрессия (последние шесть лет)
- Изменения либидо (последние два года)

Анамнез

Симптомы Беа были довольно сильными и колебались с течением времени с момента ее менархе. Как и другие участвовавшие в исследовании женщины, Беа отметила, что не заметила никакой связи между пероральными контрацептивами и перепадами настроения, потому что в периоды менструаций она, конечно, прекращала прием пероральных контрацептивов, но все же ощущала сильный эмоциональный стресс. Беа сообщила, что то же самое относится и к ее матери, которая очень эмоциональна во время менструации.

Менструальный цикл Беа регулярный; она отслеживает их с тех пор, как ее гинеколог попросил ее обращать внимание на их периодичность, что, кажется, помогает ей понять, как ее чувства связаны с ее гормональными изменениями. Таким образом, Беа прекрасно осознает, что ожидание ее менструального цикла мешает распорядку ее жизни. В основном ее беспокоят симптомы, связанные с менструальным циклом за день до и в первые два дня менструации: Беа чувствует себя довольно раздражительной; ей не хочется ничего делать (вялость), особенно в отношении ее обычных домашних дел. Таких как, ее учеба в университете и другие обязанности. Беа также часто испытывает проблемы со сроками, так как она знает, когда наступит следующая менструация, ей приходится корректировать свое обучение и любые сроки выполнения задач в соответствии с ее менструацией. Беа старается закончить дела раньше, потому что она уверена, что ПМС будет мешать ей выполнять задачи. Однако Беа признает, что не всегда может контролировать внешние факторы, и иногда ей приходится справляться с обязанностями, несмотря на чувство психологического и физического дистресса. Например, в день важного экзамена Беа может чувствовать себя раздраженной (психологически) или раздувшейся и тяжелой (физически).

Таким образом, ожидание месячных вызывает у нее стресс и тревогу как в сознательном, так и в бессознательном плане. Беа, тем не менее, также признает, что дистресс, вызванный ее месячными, на самом деле не оказывает существенного влияния на ее социальные отношения, хотя она сообщает о случайных спорах со своим молодым человеком, связанных с менструальным циклом. Несмотря на это, Беа делает все возможное, чтобы месячные не мешали ее чувствам. От физической боли Беа принимает обезболивающие, но по возможности предпочитает избегать лекарств.

Заключение:

Несмотря на то, что у Беа никогда официально не диагностировали какое-либо определенное состояние, вызванное менструальным циклом, Беа соответствует критериям ПМС. Все симптомы, которые она испытывает перед менструацией, совместимы с ПМС и, возможно, даже с дисфорией (у нее их больше пяти), и она испытывает их регулярно во времени и в течение многих лет - иногда симптомы бывают от умеренных до тяжелых. Кроме того, Беа признала, что эмоциональный дистресс, связанный с ее менструальным периодом, снижает качество ее работы как в профессиональных, так и в учебных задачах.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

Два месяца, что эквивалентно трем периодам. Беа принимала таблетки только один раз, поскольку только тогда она испытывала сильно выраженные симптомы.

Количество тестирований

Два

Исследование I

День менструального цикла: третий день ее менструации

Основной мотив приема таблетки: приступы плача без причины, гиперчувствительность, тревога, повышенная утомляемость, боль.

Время суток: 9 утра, после завтрака.

Дозировка: одна таблетка 12,5 мг.

Физическая реакция: до введения - утомляемость. После таблетки усталость меньше (начала ощущать положительную реакцию через полтора часа). Через два часа Беа определенно стала бодрее. Через шесть часов физическая боль полностью уменьшилась.

Психологическая реакция: через час Беа почувствовала себя более эмоционально стабильной, менее чувствительной, менее тревожной и не плакала до конца дня. Положительные ощущения длились не только в течение шести часов после введения, но и почти весь день.

Побочные эффекты: Беа не ощущала негативных физических реакций или побочных эффектов. Она также принимала парацетамол от боли и не испытывала каких-либо нежелательных взаимодействий с 3-ММС.

Исследование II

День менструального цикла: 15-й день ее менструального цикла (время овуляции)

Основной мотив приема таблетки: гнев, раздражительность, эмоциональный дистресс, растерянность.

Время суток: 10 утра. После завтрака.

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: перед введением Беа сообщила о чувстве «своего рода сонливости», которое исчезло через час, после чего ее самочувствие снова стало «нормальным». Ощущение «хорошего самочувствия» держалось целый день.

Психологическая реакция: через полчаса после введения Беа стала меньше злиться и раздражаться. Примерно через полтора часа она почувствовала большую уверенность в себе, и она испытала ослабление эмоционального дистресса и уменьшение растерянности. Через два часа она начала чувствовать себя по-настоящему расслабленной, и это чувство длилось шесть часов. До конца дня она сообщила, что чувствует себя «просто стабильно».

Побочные эффекты: нет

Ответная реакция: Позитивное облегчение эмоционального дистресса с минимальной дозой 12,5 мг. С этой дозой Беа уже могла чувствовать себя «стабильно» или вернуться к нормальной жизни. При дозе 25 мг она испытала более сильный эффект уверенности и расслабления. В первом исследовании она в основном избавилась от чувства грусти; при втором приеме избавилась от раздражения и гнева. Следует отметить, что Беа применяла таблетку только во время одного менструального цикла, потому что во время следующего цикла она не испытывала симптомов, при которых она считала целесообразным принимать таблетки. По ее словам, она часто страдает от дистресса во время менструации, но не всегда.

Пример IV: «Кэти»

Кэти, 24-летняя женщина (58 кг, 1,70 м) из Украины, живет с соседями/друзьями, не состоит в отношениях, не использует никаких средств контрацепции и никогда не была беременна. Менструальный цикл у нее регулярный. Она всегда испытывала тяжелые физические и психологические симптомы, связанные с менструацией.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Хронические симптомы:

- Раздражительность (2 года)
- Резкая смена настроения (2 года)
- Эмоциональный дистресс (2 года)
- Нетерпение (2 года)
- Гиперчувствительность (2 года)
- Гнев (2 года)
- Сильное желание быть в одиночестве (2 года)
- Желание молчать (2 года)
- Желание плакать без причины (2 года)

- Измененное либидо (повышается во время менструации)

Эпизодические симптомы:

- Нервозность (2 года)
- Усталость
- Депрессия (иногда)
- Чувство потери самообладания
- Физические проблемы и боль (головная боль, вздутие живота, болезненность молочных желез и так далее)

Анамнез

Кэти здоровый человек, но в прошлом, несколько лет назад, у нее диагностировали депрессию и полгода лечили антидепрессантами. Антидепрессанты также должны были помочь ей справиться с перепадами настроения, связанными с менструальным циклом, которые она испытывала. Антидепрессанты в ее случае оказались бесполезными, и она решила прекратить их прием. Однако Кэти также признала, что в целом она не очень чувствительна к лекарствам и что ей часто требуются более высокие дозы для достижения каких-либо положительных эффектов.

Менархе Кэти наступило, когда ей было 11 лет, и до 22 лет она не испытывала никаких проблем. Однажды, ни с того, ни с сего, она поняла, что злится и расстраивается во время менструации. С тех пор Кэти связала свое настроение с менструальным циклом. В настоящее время она испытывает перепады настроения уже за неделю до начала менструации. Она также испытывает сильную боль в первые дни менструации. Как правило, в первую ночь Кэти просыпается и ей нужно принимать обезболивающие, на второй день симптомы ухудшаются и влияют на ее работоспособность. За несколько дней до месячных Кэти становится крайне раздражительной, она предпочитает оставаться одна и избегать любого общения. Она признает, что ее проблемы с общением воспринимаются субъективно, и она считает, что люди «медленные», и она становится нетерпеливой. Ее эмоциональный дистресс начался два года назад, сильная боль и спазмы начались год назад.

В «те дни» Кэти предпочитает оставаться в одиночестве и решать свои проблемы самостоятельно. Однако с близкими друзьями она открыта и заранее предупреждает их о переменах настроения и возможном агрессивном поведении, а на работе сдерживает себя и носит «социальную маску». Физическая боль, которую она испытывает в первые дни менструации, злит ее.

Она единственный ребенок, и нет информации о том, страдает/страдала ли ее мать от таких же перепадов настроения во время месячных, поскольку Кэти не очень открыто говорит об этой теме со своей матерью.

Заключение

Кэти физически здоровая молодая женщина, у которой ранее диагностировали депрессию, последние два года страдает тяжелым эмоциональным и физическим дистрессом, вызванным менструальным циклом. Ее основные симптомы гнев и раздражительность. Она ранее пробовала применять антидепрессанты, но без облегчения депрессии или симптомов, вызванных менструальным циклом. Кэти утверждает, что не очень чувствительна к лекарствам.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

60 дней с тремя менструациями между ними – (второй семестр 2018 г.)

Количество тестирований

Семь

Исследование I

День менструального цикла: 27 (за день до следующей менструации)

Основной мотив для приема таблетки: крайняя раздражительность (также перепады настроения и эмоциональный дистресс).

Время суток: 11 часов. После завтрака

Дозировка: одна доза 12,5 мг и одна доза 25 мг (Всего 37,5 мг)

Физическая реакция: через полчаса Катя почувствовала учащенное сердцебиение, через час легкое головокружение, расслабление, «приподнятое настроение», которое продолжалось еще час. Через три часа после введения она почувствовала жар и потливость; ее аппетит уменьшился и оставался таким до конца дня.

Психологическая реакция: через полчаса Катя стала более застенчивой, сосредоточенной. Через час она была более расположена делать что-то с большой энергичностью, что длилось до четырех часов, затем она вернулась к нормальной жизни. Однако, несмотря на расслабляющее чувство, она все еще могла ощущать гнев и раздражение, но теперь лучше себя контролировала.

Побочные эффекты: учащенное сердцебиение, головокружение, чувство жара и потливость.

Исследование II

День менструального цикла: 28-й или первый день менструального цикла.

Основная мотивация для приема таблетки: крайняя раздражительность и гнев (также резкая смена настроения, напряжение и нетерпение)

Время суток: 11:30. После завтрака

Дозировка: одна доза 12,5 мг плюс одна доза 25 мг. (Всего 37,5 мг)

Физическая реакция: через полчаса Кэти почувствовала небольшое учащение сердцебиения, через час еще ощущала сердцебиение и испарину (ощущение липкости), эти симптомы сохранялись еще два часа, а затем сошли на нет, но отсутствие аппетита осталось.

Психологическая реакция: через час Кэти почувствовала себя гораздо более энергичной и расположенной к разговору. Она чувствовала себя менее раздраженной, менее злой и более расслабленной.

Побочные эффекты: учащенное сердцебиение, потливость и отсутствие аппетита.

Исследование III

День менструального цикла: 2-й день менструального цикла.

Основной мотив приема таблетки: раздражительность, гнев, чувство дискомфорта.

Время суток: 17:30.

Дозировка: одна доза 12,5 мг плюс одна доза 25 мг. (Всего 37,5 мг.)

Физическая реакция: никакой ощутимой физической реакции.

Психологическая реакция: психологический эффект не ощущается.

Побочные эффекты: нет.

Исследование IV

День менструального цикла: третий день ее менструального цикла.

Основной мотив для приема 3-ММС: раздражительность (перепады настроения, эмоциональный дистресс, нетерпение)

Время суток: 19:30.

Дозировка: одна доза 25 мг плюс одна доза 12,5 мг (всего 37,5 мг)

Физическая реакция: через час после введения Кэти почувствовала небольшое учащение сердцебиения и начала потеть. Потоотделение продолжалось еще два часа. Через три часа после введения она потеряла аппетит, и это чувство сохранялось до шести часов после введения.

Психологическая реакция: через час Кэти почувствовала себя намного спокойнее и более расслаблено, чем обычно. Она не была сильно расстроена, перестала раздражаться и чувствовала себя энергичной и готовой выполнять задания.

Побочные эффекты: потливость и потеря аппетита.

Исследование V

День менструального цикла: за пять дней до менструального цикла (второй месяц испытания).

Основной мотив приема таблетки: раздражительность и гнев (эмоциональный дистресс)

Время суток: 15:30.

Дозировка: две дозы по 25 мг (интервал один час). Всего: 50 мг.

Физическая реакция: небольшое учащение сердцебиения после первой дозы и учащение сердцебиения после второй дозы. Потливость через три часа, отсутствие аппетита.

Психологическая реакция: состояние «в потоке», сосредоточенная, очень шустрая и энергичная, больше не злится, хотя еще может чувствовать раздражение. Этой энергии хватило на весь день.

Побочные эффекты: учащение сердцебиения, потливость и потеря аппетита.

Исследование VI

День менструального цикла: за четыре дня до ее менструального цикла.

Основной мотив приема таблетки: раздражительность и гнев

Время суток: 11:30.

Дозировка: Две дозы по 25 мг (всего 50 мг в течение одного часа)

Физическая реакция: отсутствие физической реакции после первой дозы, после второй дозы небольшое учащение сердцебиения и потоотделение в течение нескольких часов. Через четыре часа после приема Кэти заметила потерю аппетита.

Психологическая реакция: После второй дозы Кэти почувствовала себя энергичной, полной энтузиазма, общительной, разговорчивой, но все же расстроенной. Через три часа она все еще была гиперактивна и только через четыре часа успокоилась. Она испытала снижение раздражительности и гнева, но впоследствии испытала чувство депрессии или подавленности в течение часа. После этого и до конца дня она чувствовала себя «хорошо».

Побочные эффекты: учащенное сердцебиение, потливость, потеря аппетита и кратковременное чувство «угнетенности».

Исследование VII

День менструального цикла: за два дня до ее менструального цикла.

Основной мотив приема таблетки: раздражительность, гнев и нетерпение.

Время суток: 17:30.

Дозировка: две дозы по 25 мг с интервалом в один час (всего 50 мг)

Физическая реакция: Никаких заметных физических реакций.

Психологическая реакция: после второй дозы Кэти почувствовала себя более энергичной, менее раздраженной и через два часа стала очень спокойной. Ее гнев и нетерпение уменьшились также после второй дозы. Однако через час она снова почувствовала раздражение, а через четыре часа Кэти снова почувствовала себя более стабильной.

Побочные эффекты: Нет заметных побочных эффектов.

Ответная реакция: поскольку Кэти с самого начала осознавала и была убеждена, что не чувствительна к действию лекарств, она решила начать с дозы 37,5 мг. Она пробовала эту дозу четыре раза, принимая ее по меньшей мере в течение двух дней подряд во время менструации. Основными физическими реакциями были учащение сердцебиения, потливость (в первые часы) и снижение аппетита в дальнейшем и в течение всего остального дня. Психологически она заявила, что чувствовала себя «отлично», лучше осознавала себя, была более сосредоточенной, энергичной, смелой, более спокойной, но все равно была раздраженной или злой. Поскольку главным ощущением, которое она хотела преодолеть, был гнев, она решила увеличить дозу до 50 мг в последних трех испытаниях. Основной причиной этого было то, что ее предполагаемая толерантность к 3-ММС и то, что физические симптомы (побочные эффекты) уменьшались или исчезали. При дозе 50 мг Кэти снова почувствовала вначале (первые два раза) учащение сердцебиения, потливость, жар и снижение аппетита, но в третий и последний раз эти физические реакции не проявлялись. В эмоциональном плане Кэти поняла, что стала спокойнее и что ситуации, которые раньше могли ее раздражать, больше не вызывают у нее гнева, но спокойствие длилось для нее недолго. Она также отметила, что у нее был короткий период (один час) депрессии, который исчез, когда исчез эффект 3-ММС (обратите внимание, что у Кэти был диагностирован эпизод депрессии год назад).

Пример V – «Диана»

Диана здоровая женщина 21 года (вес 43-45 кг, рост 1,60 м) из Австрии, работает неполный рабочий день, а также учится в местном университете. Она живет одна и состоит в отношениях. Диана перестала использовать пероральные контрацептивы, которые она использовала, чтобы регулировать перепады настроения, но теперь она хочет попробовать 3-ММС. Диана никогда не была беременна, и у нее регулярные менструации.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Диана участвовала в испытании из-за психологических и эмоциональных жалоб, связанных с ее менструальным циклом. Ее симптомы, вызванные менструальным циклом, обычно начинаются примерно за 4 дня до начала менструации, но сохраняются во время

менструации. По окончании менструации она «снова начинает чувствовать себя самой собой». Симптомы, вызванные менструальным циклом, были частью ее цикла с момента наступления менархе.

Характерные симптомы:

(Постоянные)

- Перепады настроения
- Плохое настроение
- Тревога
- Раздражительность/расстроенность
- Истощение или утомляемость
- Гиперчувствительность
- Вялость/повышенная утомляемость
- Изменение либидо
- Желание плакать/плач без причины

Эпизодические симптомы:

- Чувство одиночества/беспомощности
- Депрессия
- Бессилие
- Расстройство пищевого поведения/пристрастие к еде

Диана испытывает все эти симптомы с момента ее менархе.

Анамнез

Диана в целом здорова, но ее симптомы, вызванные менструальным циклом, были постоянными с момента первой менструации. Примерно за четыре дня до менструации она начинает чувствовать себя раздражительной и вступает в драки со своим партнером/молодым человеком. Ее симптомы продолжаются в течение первых дней менструации, она все еще чувствует себя раздражительной и усталой. К концу менструации она снова чувствует себя нормально.

Она пыталась лучше контролировать свои симптомы с помощью пероральных гормональных контрацептивов, но они вызвали у нее мигрень, и поэтому она начала искать другие решения. До и во время менструации она испытывает раздражающие, неприятные ощущения и хотела бы лучше контролировать свой менструальный цикл.

Симптомы Дианы негативно сказываются на ее социальной жизни. Они влияют на ее романтические отношения, потому что она чувствует себя более раздражительной и ведет себя импульсивно, чувствует усталость и конфликтует со своим партнером. Она хотела бы оставаться в постели весь день, но потом заставляет себя выйти на улицу и

пообщаться. Она не хочет, чтобы ее симптомы, вызванные менструальным циклом, мешали ее повседневной жизни, и старается ничего не показывать другим. Единственные люди, с которыми она обсуждает свои симптомы, это девушки из ее класса в университете. Она чувствует, что ее опыт не сильно отличается от опыта других девушек, поэтому каждой женщине должно быть легче и нормально пройти через это. Однако она считает, что пройти через все симптомы - это «много». Опыт Дианы может быть разным в зависимости от того, чем она занимается в эти дни, например, когда она дома и у нее есть больше времени для отдыха, она чувствует себя лучше, потому что может отдохнуть. В более загруженные дни симптомы могут быть проблемой, бременем. Чтобы добиться большего контроля, она пробовала гомеопатические капли, чтобы облегчить психические и физические трудности. Однако по ее опыту гомеопатические капли не действовали. Поэтому она была заинтересована в участии в исследовании.

Заключение

Миниатюрная женщина с симптомами, характерными для умеренного или тяжелого ПМС. Она страдала от менструаций с раннего возраста и постоянно во времени. В целом она здоровая молодая особа.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

60 дней с одним менструальным периодом

Количество тестирований

Три

Исследование I

День ее менструального цикла: у Дианы были поздние менструации, однако на 21-й день исследования у нее действительно были симптомы ПМС.

Основной мотив для приема таблетки: чувство потери самообладания, чувство истощения.

Время суток: Вечером около 19:00. Пустой желудок. Она беспокоилась, что не может спать из-за капсулы, но бессонницы у нее не было.

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: через полчаса почувствовала прилив сил и больше не чувствовала себя истощенной. У нее было ощущение учащенного сердцебиения, она чувствовала себя бодрее, через час она все еще чувствовала то же самое. Через 1,5 часа она почувствовала себя более энергичной, и эффект от капсулы начал постепенно сходить на нет.

Психологическая реакция: через полчаса она стала более сосредоточенной, у нее улучшилось настроение, она почувствовала себя менее беспомощной и лучше себя контролировала; от чувства подавленности к чувству счастья и энергичности снова. Она стала более охотно что-то делать, чувствовала себя импульсивной («нам нужно пойти куда-нибудь!»). Через полтора часа она начала чувствовать себя спокойнее и стабильнее и продолжала чувствовать себя счастливой и спокойной.

Побочные эффекты: боль в животе (натошак) и учащенное сердцебиение, она объясняет, что чувствует это как «действие кофеина».

Симптомы, которые были облегчены в особенности: она чувствовала себя менее рассеянной, чем обычно, не испытывала эмоционального дистресса, чувства подавленности или какого-либо напряжения. Обычно в дни менструального цикла чувствует себя беспомощной, истощенной, плачет без причины, хочет побыть одна. Она не испытывала ни одного из этих симптомов при использовании капсулы.

***Примечания после первого исследования:** «Я была очень довольна своим первым опытом приема таблетки, в моем настроении и самочувствии произошел резкий сдвиг, который я заметила вскоре после ее приема. Однако я думаю, что таблетки меньшего размера было бы достаточно, так как психические эффекты были слишком сильными. Я вижу, что в будущем буду принимать более легкие дозы. У меня также не было проблем с засыпанием, несмотря на мой прилив энергии» (Диана).

Исследование II

День менструального цикла: 1-й день ее менструации (поздняя менструация)

Основной мотив для приема таблетки: чувство усталости и депрессии, плохое самочувствие в течение всего дня. У нее нулевая энергия в первый день менструации.

Время суток: Вечером. Она не ела перед приемом капсулы.

Дозировка: 1 доза 12,5 мг.

Физическая реакция: боли в животе, она приняла таблетку натошак и первые 30 минут испытывала некоторую боль в животе. Через час она почувствовала себя более энергичной, но не такой сильной, как после первого приема 25 мг. Через 2 часа она снова почувствовала себя нормально, но, возможно, чувствовала себя более энергичной, чем обычно. Через 4 часа больше никаких эффектов.

Психологическая реакция: Через полчаса у нее немного повысилось настроение, она не была так счастлива, как в первый раз, но и не чувствовала себя подавленной, как раньше. У нее стало более стабильное настроение, и она смогла приступить к выполнению домашнего задания. Через полтора часа она почувствовала себя менее сосредоточенной, но по-прежнему чувствовала себя более эмоционально стабильной. Через два часа она

почувствовала себя бодрее, чем до приема таблетки. Через три часа она снова почувствовала себя подавленной, но еще менее вялой, чем прежде. Через четыре часа действие капсулы прекратилось.

Побочные эффекты: Боль в животе.

Действительно, пациентка чувствовала себя менее подавленной, больше не чувствовала себя вялой, разбитой или истощенной.

***Примечания после второго приема:** «Эффекты более низкой дозы были значительно мягче; у меня было ощущение, что через два часа действие таблетки почти полностью исчезло. В тот день я раньше ушла домой из-за менструальных симптомов. После приема таблетки, я почувствовала, что могла бы продолжать работать, если бы не спазмы (на которые таблетка не повлияла)» (Диана).

Исследование III

День менструального цикла: второй день менструации.

Основной мотив для приема таблетки: то же, что и накануне, чувство подавленности и истощения.

Время суток: в начале второй половины дня, перед приемом таблетки она принимала пищу.

Дозировка: 1 доза 12,5 мг.

Физическая реакция: чувствовала себя более бодрой и внимательной. Через 3 часа она снова чувствовала себя нормально, как будто у нее не было месячных, она снова чувствовала себя собой.

Психологическая реакция: она больше не чувствовала себя подавленной и истощенной. Пациентка чувствовала себя более продуктивной, более уверенной в себе и оптимистичной, без ощущения внезапного счастья, как в первый раз (как это произошло с дозой 25 мг). Через час она почувствовала себя более сосредоточенной, продуктивной и стабильной. Через три часа она снова немного начала чувствовать усталость.

Побочные эффекты: нет.

Симптомы, которые были облегчены в особенности: истощение, подавленность, перепады настроения, чувство одиночества и беспомощности, гиперчувствительность, бессилие, забывчивость, желание плакать, чувство большей сосредоточенности, чувство неуправляемости.

***Примечания после второго приема:** «У меня такое ощущение, что прием таблетки два дня подряд продлил эффект от второй. Через 24 часа после того, как я приняла ее, я почувствовала себя намного спокойнее и комфортнее, чем обычно в середине менструации, хотя я не приняла лишнюю дополнительную таблетку» (Диана).

Результаты: эта пациентка была весьма скептически настроена перед началом исследования. Она думала, что находится в группе плацебо и не ожидала никакого эффекта от капсул. Она надеялась, что это поможет ей взять себя в руки, получить больше самообладания. Диана была приятно удивлена эффектом, который оказали на нее таблетки. Она попробовала разные дозы в трех испытаниях, первый раз 25 мг и два раза после этого 12,5 мг. Она приняла одну таблетку в первый раз примерно в те дни, когда она обычно испытывает симптомы, вызванные менструальным циклом, однако менструация у нее задержалась. Второй и третий прием происходили в первые дни ее (запоздавшей) менструации. Основными побочными эффектами были учащение сердцебиения и боли в желудке натошак. С психологической точки зрения она признала, что стала более сосредоточенной и энергичной, что повысило ее настроение, что сделало ее более импульсивной. Она действительно испытала более высокую частоту сердечных сокращений. После этого она хотела попробовать более низкую дозу, чтобы увидеть, будет ли это оказывать менее сильное действие. При более низкой дозе 12,5 мг она чувствовала себя энергичной и менее вялой или усталой, ее сердцебиение казалось нормальным. С эмоциональной стороны она была более сосредоточенной, спокойной, более сдержанной и с более стабильным настроением.

Пример VI - Эмма

Эмма, 23 года, родом из Индии, выросла в Саудовской Аравии, (60 кг, 1,68 м), среднего роста и веса, студентка очного отделения, с высшим образованием. Она живет одна и состоит в отношениях. Она не использует никаких средств контрацепции. Менструальный цикл у нее регулярный, и у нее есть несколько психологических симптомов, связанных с менструальным циклом. Эти симптомы усиливались в последние годы.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Эмма принимала участие в исследовании из-за эмоционального дистресса, который она связывает с менструацией, поскольку некоторые из беспокоящих ее симптомов уже присутствуют с раннего возраста.

Характерные подтвержденные длительные симптомы, вызванные менструальным циклом (всегда или почти всегда)

- Эмоциональный дистресс (с момента менархе, в возрасте 12 лет)
- Перепады настроения (с 12 лет)
- Расстройство пищевого поведения / пристрастие к еде (с 12 лет)
- Желание плакать без причины (по меньшей мере в течение одного года)

- Плохое настроение (по меньшей мере в течение последних пяти лет)
- Чувство одиночества/беспомощность (по меньшей мере в течение одного года)
- Депрессия (последние два месяца)

Более редкие симптомы (иногда), но имеют место с течением времени:

- Раздражительность/расстройство (с 12 лет)
- Беспокойство/нервозность (в течение пяти лет)
- Тревожность (за последние пять лет)
- Желание побыть одной (в течение последних пяти лет)
- Прилив энергии (за последние пять лет)
- Чувство потери самообладания (последние два месяца)

Анамнез

Реакция и отношение Эммы к ее симптомам со временем изменились. Когда она была молодой девушкой, она была более робкой и замкнутой. Когда она стала старше, это изменилось, и она могла заметить, насколько эмоциональной она становится во время менструации. За неделю до менструации она уже начинает замечать изменения, которые усиливаются за пару дней до менструации.

Раздражительность является наиболее распространенным симптомом. За неделю до менструации она чувствует себя неловко и все время задает себе вопросы, но затем все возвращается к «нормальному» состоянию после окончания менструации. У нее регулярные месячные, но обычно они длятся от 7 до 10 дней. Если у нее слишком поздние или слишком ранние месячные, она связывает это явление со своим уровнем стресса. Она очень хорошо знает о своих месячных и хорошо их отслеживает.

Волнение перед месячными ощущает не только она сама, но иногда и окружающие замечают изменения в ее личности. Эти проблемы она обсуждает с близкими людьми, в основном со всеми, кроме отца. Интересно отметить, что ее сестры испытывают такие же симптомы во время менструации, они также становятся расстроенными и вспыльчивыми.

С одной стороны, Эмма считает, что ее личностные изменения являются нормальной частью менструального цикла, но с другой стороны, она хотела бы видеть это по-другому, во время менструации она больше «в скорлупе», хотя на самом деле она очень общительная и легкий на подъем человек. Иногда в эти дни она заставляет себя быть с друзьями и делать то, что ей нравится.

Поскольку она также страдает от физической боли и спазмов, она пробовала разные способы, чтобы справиться с ними, например, утешительную еду (шоколад) и обезболивающие. Она любит кофе, но от кофе усиливаются спазмы. Она также пробовала

физические упражнения; ходьба, бег, посещение тренажерного зала помогают ей забыть о дискомфорте.

Заключение

Эмма здоровая 23-летняя женщина, которая страдает от умеренных до тяжелых симптомов, вызванных менструальным циклом, возможно, ПМС, некоторые из которых с момента менархе. Она очень хорошо осознает влияние своего менструального цикла на ее черты характера, поэтому она очень открыта, чтобы говорить об этом, и старается иметь позитивный настрой. Симптомы ПМС проявляются у всех женщин в семье.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

60 дней с тремя менструациями между ними – (второй семестр 2018 г.)

Количество тестирований

Семь

Исследование I

День менструального цикла: 5-й день менструации.

Основной мотив для приема таблетки: плохое самочувствие, желание плакать без причины, тревога.

Время суток: 15:00.

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: В теле стало теплее, немного жарко - реакция имела место очень быстро, через полчаса.

Психологическая реакция: Эмма стала спокойнее, меньше беспокоилась и лучше контролировала свои действия; она больше не чувствовала себя подавленной, это ощущение началось через час, достигло пика через 4 часа и начало исчезать через 6 часов.

Побочные эффекты: нет (кроме чувства тепла).

Исследование II

День менструального цикла: 6-й день менструации.

Основной мотив приема таблетки: тревога и нервозность

Время суток: таблетка в 13:00. После обеда

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: ощущение тепла и комфорта, в этот раз реакция была медленнее, она стала ощущать изменения через два часа.

Психологическая реакция: меньше ощущение беспокойства и нервозности, ощущение большего спокойствия, эта реакция имела место через час, но воспринималась слабо.

Побочные эффекты: нет

Исследование III

День менструального цикла: за неделю до менструации, ПМС

Основной мотив для приема таблетки: чувство подавленности, грусти, беспокойства, сильного расстройства. На этот раз она решила принять более высокую дозу, чтобы получить более сильный желаемый эффект.

Время суток: прием в 15:00

Дозировка: одна доза 25 мг

Физическая реакция: ощущение тепла (ощущение повышения температуры тела) через полчаса после приема таблетки и будет продолжаться пару часов.

Психологическая реакция: Эмма больше не чувствовала себя плохо, тревожной или подавленной. Она назвала бы это «моментом дзен», тише, спокойнее, эти изменения начали происходить через полчаса после приема таблетки.

Побочные эффекты: нет

Исследование IV

День менструального цикла: 5-й день менструации

Основной мотив для приема 3-ММС: Эмма хотела поэкспериментировать с таблеткой в более «обычный» день, потому что она не чувствовала особого беспокойства, но ей было интересно узнать о возможных эффектах таблетки в этой ситуации.

Время суток: таблетка в 13:00. Еще не пообедав.

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: ощущение жара (большего тепла) через час и сильного голода через два часа.

Психологическая реакция: ощущение сосредоточенности и мотивации к учебе; эта реакция достигла пика через два часа и продолжалась еще два часа.

Побочные эффекты: Нет

Исследование V

День менструального цикла: 10-й день менструации.

Основной мотив для приема таблетки: она хотела быть более уверенной в себе, сосредоточенной и мотивированной к учебе.

Время суток: таблетка в 13:00. Без обеда

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: чувство жара и голода через два часа, она съела достаточно, но через час снова почувствовала голод.

Психологическая реакция: ощущение сосредоточенности и большей внимательности, способность читать и заниматься с большим энтузиазмом в течение примерно четырех часов.

Побочные эффекты: нет

Исследование VI

День менструального цикла: 11-й день менструации.

Основной мотив приема таблетки: ей нужно было заниматься, как накануне (второй день подряд)

Время суток: таблетка в 13:00 без обеда

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: меньше чувство голода (может быть, накопительный эффект - накануне принимала таблетку), немного жарко, не так сильно, как в предыдущих случаях.

Психологическая реакция: не очень сосредоточена, совсем чуть-чуть (это на маленькой дозе).

Побочные эффекты: нет

Испытание VII

День менструального цикла: за неделю до предполагаемой даты менструации.

Основной мотив для приема таблетки: Эмма сообщает, что она немного эмоциональна, и ей нужно учиться и сосредоточиться.

Время суток: таблетка в 16:00. С едой

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: через час она действительно начала чувствовать холод (в основном тело, руки и ноги) и голод, хотя она ела до приема таблеток.

Психологическая реакция: Эмма добилась, чего хотела; она могла собраться и сосредоточиться на учебе, а также была более мотивирована. Этот положительный эффект достиг своего пика через два часа, продолжался еще два и медленно исчезал через шесть часов.

Побочные эффекты: Холодные руки и ноги.

Результаты: Эмма начала с дозы 12,5 мг, которая уже произвела положительный эффект в плане ее успокоения и расслабления. Этот эффект усиливался при приеме более высокой дозы 25 мг, при этом Эмма также чувствовала себя более сосредоточенной, способной концентрироваться и более мотивированной к действию. Ее первые три испытания были связаны с недомоганием, вызванным менструальным циклом, однако позже она сказала, что хотела бы попробовать принимать таблетки в периоды, когда она не особенно беспокоилась, но когда ей нужно было учиться. По ее словам, она была очень

рада тому, что таблетка помогла ей сконцентрироваться на чтении, стать более сосредоточенной и мотивированной к учебе. Таким образом, в последних четырех испытаниях она приняла одну маленькую дозу и три большие дозы, при этом более высокая доза оказала заметное влияние на уровень ее концентрации. При всех дозах (низких или высоких) и во всех испытаниях Эмма отмечала изменения температуры тела. Ей почти всегда становилось теплее; однако это не доставляло ей дискомфорта. Лишь однажды Эмме вдруг стало холодно, особенно рукам и ногам. Возможно, у нее мог измениться аппетит из-за приема таблеток, но она не уверена в этом. Таблетка подействовала в среднем через час, действие продолжалось пару часов, а затем через шесть часов полностью исчезло.

Пример VII – «Фэнни»

Фэнни, 21-летняя студентка из Финляндии (рост 1,60 метра, вес: около 50 кг), состоит в отношениях и живет со своим молодым человеком. Она здоровый человек, пользуется внутриматочной контрацепцией. У нее регулярные менструации, которые всегда сопровождаются неприятными симптомами, вызванными менструальным циклом.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Фэнни участвовала в испытании в основном из-за ее эмоциональных жалоб, связанных с менструальным циклом. Ее симптомы обычно начинаются за неделю до этого, но недомогание накануне ее менструации может также присутствовать во время менструаций, которые в последнее время стали длиннее.

Характерные симптомы, вызванные менструальным циклом (постоянные):

- Плохое настроение (в течение ряда лет, она не сказала, скольких)
- Перепады настроения (в течение ряда лет)
- Истощение и утомляемость (в течение ряда лет)
- Гиперчувствительность (в течение ряда лет)
- Желание плакать без причины (в течение ряда лет)

Симптомы, наблюдаемые реже (время от времени):

- Забывчивость (за последний год)
- Раздражительность/расстроенность (в течение последних месяцев)
- Беспокойство или нервозность (в течение последних месяцев)
- Нетерпеливость (в течение месяцев)
- Вялость (в течение последних месяцев)
- Трудности концентрации (в течение последних месяцев)
- Неконтролируемые эмоциональные вспышки (в течение последних месяцев)

Анамнез

В дни, предшествующие началу менструации, Фэнни часто чувствует себя подавленной, угрюмой, истощенной, чрезмерно чувствительной, готовой расплакаться. Большинство из этих симптомов уже проявляются в течение ряда лет. За последний год симптомы ухудшились, и иногда Фэнни чувствует себя нервной, беспокойной, расстроенной, нетерпеливой, забывчивой, усталой и рассеянной. Все эти эмоции и состояния ощущаются обычно за неделю до менструации и даже через несколько дней после нее. В последние годы продолжительность менструаций стала больше, чем раньше, до семи дней.

Несмотря на то, что Фэнни страдала от симптомов, вызванных менструальным циклом, в течение ряда лет; ее симптомы ухудшились после окончания школы и поступления в университет. Она утверждает, что ее симптомы не имеют никакого отношения к выбранному ею методу контрацепции, потому что они начались задолго до того, как она решила использовать внутриматочное устройство.

В целом, у нее практически нет физических (соматических) проблем, связанных с менструацией, в большинстве случаев это лишь небольшая боль, которая проходит от безрецептурного болеутоляющего средства.

Она свободно и непосредственно относится к менструации. У нее было менархе, когда ей было 12 лет, и она перенесла его очень естественным образом. У ее матери также есть тяжелые симптомы, связанные с ее менструацией, как и у ее старшей сестры, «это передается по наследству», как она выражается. Конечно, в эти дни могут страдать ее отношения с бойфрендом и друзьями, но она не любит сидеть дома и предпочитает жить своей жизнью. Когда дела идут совсем плохо, верховая езда всегда хорошее лекарство для Фэнни.

Заключение

Фэнни здоровая 21-летняя молодая женщина, страдающая от умеренных до тяжелых симптомов, связанных с ПМС. У других членов семьи женского пола также проявляются сильновыраженные симптомы ПМС. Ее эмоциональный дистресс был постоянным с момента ее менархе.

Период исследования с использования 3-ММС

Длительность

60 дней с двумя менструациями между ними - (второй семестр 2018 г)

Количество тестирований

Пять

Исследование I

День менструального цикла: 20-й день менструации, 9 дней до менструации.

Основной мотив для приема 3-ММС: раздражительность и неспособность сосредоточиться.

Время суток: 11:30 после завтрака.

Дозировка: одна таблетка 12,5 мг.

Физическая реакция: через полчаса Фэнни испытала мышечное расслабление, через час покалывание в мышцах и покалывание в задней части языка/горла. Эти ощущения продолжались до двух часов. Она также сообщает, что чувствует сонливость, но через два часа сонливость прошла.

Психологическая реакция: Все еще раздражительна в течение первого часа после приема, но позже ее настроение улучшилось, она стала менее раздражительной, но существенной разницы нет. На следующий день она снова почувствовала себя расстроенной.

Побочные эффекты: покалывание языка, легкая сонливость.

Исследование II

День менструального цикла: 24-й день менструального цикла, за четыре дня до менструации (ПМС)

Основная мотивация принять 3-ММС: общее беспокойство и раздражение.

Время суток: 10:50. После завтрака

Доза: 25 мг.

Физическая реакция: через полчаса расслабление и сонливость, легкая усталость или сонливость, усиление мышечной боли, усиление напряжения в некоторых определенных мышцах вокруг плеча, через час мышечная боль прошла. Небольшая боль в животе в течение нескольких минут (через час). Покалывание в горле, которое держалось около двух часов.

Психологическая реакция: Фэнни почувствовала перемену, чувствовала себя расслабленной, спокойнее. Через час после введения она почувствовала себя счастливее и смогла сконцентрироваться (до четырех часов); чувствуя себя хорошо до конца дня, и больше не раздражалась и не беспокоилась. В последующие дни она чувствовала себя очень хорошо.

Побочные эффекты: сонливость и некоторая мышечная боль или напряжение.

Исследование III

День менструального цикла: 27-й день менструального цикла, за день до менструации (ПМС)

Основная мотивация для приема 3-ММС: стресс и раздражение, (очень загруженное время на факультете)

Время суток: 10:35 после завтрака.

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: через полчаса расслабление мышц, небольшая боль в животе (может быть, связанная с менструацией), аппетит не изменился. Через полтора часа отмечала некоторое напряжение в мышцах плеча, увеличение энергии. Два часа спустя Фанни почувствовала сонливость и все еще испытывала мышечное напряжение. Сонливость, а также мышечное напряжение уменьшились через три часа. Через 24 часа после приема Фэнни все еще чувствовала себя хорошо.

Психологическая реакция: через полчаса после введения Фанни почувствовала себя спокойнее и стабильнее, через час смогла хорошо сконцентрироваться, через полтора часа она была полностью сосредоточена и рада учиться, больше не чувствовала стресса, раздражения или беспокойства, остаток дня был отличным.

Побочные эффекты: отсутствие желания ходить в спортзал, физически не подходит для таких задач. Временная легкая боль в животе и мышцах.

Исследование IV

День менструального цикла: 3-й день менструации

Основной мотив для приема 3-ММС: крайнее раздражение и тревога (расстраивающие новости).

Время суток: 13:45 после обеда

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: через полчаса без изменений, через час онемение и расслабление, через полтора часа мурашки по коже и чувство холода, изменения температуры. Через два часа ощущение холода исчезло, но напряжение мышц и покалывание остались.

Психологическая реакция: через полчаса успокоилась и оставалась такой, несмотря на некоторые очень расстраивающие новости, Фэнни осознала, что очень обеспокоена, но без физической реакции, и ее тело чувствовало себя «под контролем». Она была расстроена, но, приняв ситуацию, с ней было легче справиться. После двух часов хорошего самочувствия Фэнни решила не откладывать дела на потом и заняться учебой. Она не очень хорошо концентрировалась, но больше не чувствовала себя расстроенной, чувствовала себя намного спокойнее. Шесть часов спустя она все еще была сосредоточена, чувствуя себя «спокойной и собранной».

Побочные эффекты: ощущаемые изменения температуры тела, ощущение покалывания в горле.

Исследование V

День менструального цикла: за три или четыре дня до менструации (ПМС)

Основной мотивационный фактор: раздражительность, плаксивость, плохое эмоциональное самочувствие.

Время суток: 21:50 после ужина.

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: никакой реакции через час, позже повышенная чувствительность кожи головы, покалывание в задней части горла, руки и ноги похолодели около 23:00. Через 1,5 часа появились боли в животе и повышенная чувствительность, через два часа Фэнни снова почувствовала себя хорошо, но с трудом заснула. Фэнни потребовался час, чтобы уснуть. Через 24 часа она снова почувствовала себя «нормально».

Психологическая реакция: через полчаса Фэнни не чувствовала себя очень эмоциональной, через час она все еще была расстроена, но не хотела больше плакать, через полтора часа снова чувствовала себя эмоционально. Небольшое, но временное улучшение настроения.

Побочные эффекты: трудности с засыпанием.

Ответная реакция: пациентка принимала таблетки пять раз, три из них за несколько дней до менструации и два во время менструации. Во время всех испытаний Фэнни страдала от эмоционального дистресса. В первый раз она приняла дозу 12,5 мг, и четыре других раза доза составляла 25 мг.

Таблетка 12,5 мг оказала на Фэнни мягкое действие, но она уже могла испытывать состояние большего спокойствия и расслабления в эмоциональном плане. Во всех остальных случаях, когда она принимала дозу 25 мг, она чувствовала себя значительно спокойнее, под контролем, более сосредоточенной и собранной. Она чувствовала, что могла бы быть более активной и энергичной на умственном уровне. Однажды она приняла таблетку, потому что была очень расстроена печальными семейными новостями и чувствовала себя совершенно неуправляемой. Фэнни заметила, что таблетка держала ее реакции под контролем: она по-прежнему очень переживала из-за ситуации, но вместо того, чтобы плакать, все еще могла сидеть и работать. Впоследствии это вызвало хорошее чувство.

Физические реакции можно было считать «мягкими» побочными эффектами, и некоторые из них присутствовали во всех испытаниях даже при применении малых доз:

незнакомое покалывание в задней части языка и в горле в течение примерно двух часов после приема. Фэнни испытывала общее чувство расслабления, но также некоторое специфическое напряжение мышц в области плеч и иногда очень кратковременную боль в животе (от пяти до десяти минут). Фэнни сообщила, что чувствовала себя слишком сонливой или онемевшей для осуществления физической деятельности, но была очень бодра для умственной работы. Один раз Фэнни почувствовала изменения температуры тела, холодные руки и ноги и мурашки по коже. Когда она приняла таблетку на ночь, ей было трудно заснуть, несмотря на то, что она чувствовала себя спокойно.

Пример VIII – «Инес»

Инес - 19-летняя студентка из Венгрии, проживающая в Нидерландах (рост 1,62 м, вес 47 кг). Она не состоит в отношениях и не использует никаких средств контрацепции. Она живет одна и с ней в доме проживает только с хозяин. Ее менструации регулярны и не вызывают никаких проблем, кроме эмоционального дистресса.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

За несколько дней до менструации Инес начинает чувствовать себя некомфортно, хотя ее симптомы не настолько серьезны, чтобы мешать ее повседневной жизни, но они достаточно сильны, чтобы напоминать ей, что скоро у нее начнется менструация.

Принятые во внимание симптомы, вызванные менструальным циклом, постоянные:

- Гиперчувствительность (с первого менструального цикла)
- Эмоциональный дистресс (всегда)
- Перепады настроения (всегда)
- Нерешительность (последние несколько лет)

Эпизодические симптомы, вызванные менструальным циклом:

- Истощение, усталость (последние несколько лет)
- Бессилие (последние несколько лет)
- Вялость/утомляемость (последние несколько лет)
- Желание плакать/приступы плача (с момента менархе)

Анамнез

За несколько дней до менструации Инес обычно чувствует себя эмоционально подавленной и очень усталой. У нее нет сестер, с которыми можно было бы сравнить ее симптомы, но ее мать никогда не жаловалась на тяжелые дни во время менструации. При этом Инес говорит, что: «проблема не может быть семейной». Когда она чувствует себя некомфортно из-за приближающихся месячных, она обычно решает вздремнуть и не

утомлять себя. Инес обычно не занимается физическими упражнениями и не напрягается, так как ПМС влияет на ее настроение и личную активность.

Менархе у нее наступило в 12 лет, протекало естественно, без осложнений, без стресса; но с годами Инес замечала рост гиперчувствительности и эмоциональности. Психологический дистресс, который она испытывает, обычно является напоминанием о том, что у нее вот-вот начнется менструация. У нее регулярные месячные по 28 дней, и они обычно длятся около 5 дней. У Инес никогда официально не диагностировали ПМС. Она связывает ухудшение своих симптомов с изменениями в своей жизни, например, переходом из школы в университет. У Инес то, что она считает нормальной общественной жизнью, и у нее нет проблем с ее отношениями и социальным взаимодействием, даже если она испытывает симптомы, вызванные менструальным циклом. Инес очень откровенно обсуждает свои менструации.

Заключение

Инес здоровая 19-летняя молодая женщина, страдающая от умеренного симптома, вызванного менструальным циклом. Нет никаких записей о том, что другие женщины в ее семье подвержены этому. Ее эмоциональный дистресс с течением времени становился все хуже.

Период исследования с 3-ММС

Длительность

60 дней с двумя менструациями между ними - (второй семестр 2018 г.)

Количество тестирований

Семь

Исследование I

День менструального цикла: 27-й день ее менструального цикла, 1 день до менструации.

Основной мотив для приема таблетки: эмоциональный дистресс и любопытство по поводу того, что таблетка может сделать для нее.

Время суток: 17:00

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: Не ощущается.

Психологическая реакция: Чувство облегчения через час, более расслаблена, меньше эмоциональный дискомфорт. Ощущение длилось до трех часов.

Побочные эффекты: Нет

Исследование II

День менструального цикла: первый день менструации

Главный мотив приема таблетки: немного напряжена

Время суток: 18:00

Доза: 25 мг

Физическая реакция: Не ощущается.

Психологическая реакция: уже через полчаса после приема Инес почувствовала себя более расслабленной, менее напряженной и через пару часов более энергичной, а через четыре часа вернулась в норму, как и в любой день, но спокойнее.

Побочные эффекты: Нет и никакой связи с продолжительностью ее сна в ту ночь.

Исследование III

День менструального цикла: 2-й день менструации

Основной мотив приема таблетки: чувство легкого напряжения и головная боль.

Время суток: 10:00 после завтрака (менее 24 часов после приема последней таблетки)

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: через час головная боль уменьшилась.

Психологическая реакция: Спокойнее и стабильнее через полчаса после приема, через час ощущение большей удовлетворенности и расслабленности. Более мотивирован для выполнения умственных, чем физических задач.

Побочные эффекты: Нет

Исследование IV

День менструального цикла: 26-й день цикла, за два дня до менструации.

Основной мотив для приема 3-ММС: чувство подавленности и расстройства, отсутствие мотивации.

Время суток: 10:00 утра после завтрака

Дозировка: одна доза, 25 мг.

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: Незначительная реакция через полчаса после приема, через час заметно меньшее чувство расстроенности и грусти, сохраняющееся в течение остатка дня. К тому же более энергичная. Эффекты 3-ММС продолжались до шести часов.

Побочные эффекты: нет

Исследование V

День менструального цикла: 27-й день цикла, за день до менструации.

Основной мотив приема таблетки: эмоциональный дистресс.

Время суток: 10:00 после завтрака

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: Нет.

Психологическая реакция: через полчаса после приема: меньше перепадов настроения, менее расстроенная, менее эмоциональная, менее уставшая. (Возможно, это накопительный эффект - Инес постоянно принимала их в течение нескольких дней перед менструацией).

Побочные эффекты: нет

Исследование VI

День менструального цикла: первый день менструации

Основной мотив для приема таблетки: эмоциональный дистресс и нервозность.

Время суток: 11:00 после завтрака.

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: нет, возможно, снижение напряжения

Психологическая реакция: после приема Инес стала спокойнее, менее нервной и эмоциональной, но когда действие таблетки уменьшилось, напряжение вернулось, но в более мягкой форме.

Побочные эффекты: нет

Исследование VII

День менструального цикла: 2-й день менструации

Основной мотив приема таблетки: эмоциональный дистресс, напряжение, чувство беспомощности.

Время суток: 10:00 после завтрака

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: Нет.

Психологическая реакция: Инес очень быстро почувствовала себя лучше, уменьшилась тревога и напряжение. Она была спокойна и довольна, таблетка, казалось, подействовала сильнее, чем в предыдущие дни, напряжение быстро спало. Возможен накопительный эффект.

Побочные эффекты: нет

Ответная реакция: пациентка принимала таблетку семь раз (чередую дозы 12,5 мг и 25 мг) и все это время вела нормальную активную университетско-студенческую жизнь, так что ее «жизненный ритм» не нарушался каким-либо происшествием. Однако еще во время симптомов, вызванных менструальным циклом, Инес чувствовала себя эмоционально подавленной, поэтому принимала таблетки: три подряд, перед каждой менструацией. Она не испытала никаких побочных эффектов или физических реакций, о которых стоит упомянуть. Основным эффектом был успокаивающим и расслабляющим, а не

сосредоточение (как упоминали другие участники). Хотя ее сверстники, возможно, не заметили в ней никаких изменений, Инес чувствовала себя более склонной принимать окружающих ее людей. Хотя значимой реакции на дозу не наблюдалось, возможно, что наблюдался своего рода кумулятивный положительный эффект после приема таблетки менее чем через 24 часа. (Это необходимо подтвердить дальнейшими исследованиями). Однако надо отметить, что сама Инес также признавала, что продолжительность действия таблетки не превышала четырех-шести часов.

Пример IX – «Дженни»

Дженни - 24-летняя женщина смешанного происхождения (немецкого и турецкого происхождения). Она ростом 170 м и весом 65 кг. Она участвовала в исследовании, потому что за несколько дней до менструации у нее были умеренные или тяжелые симптомы, вызванные менструальным циклом. Она учится и работает в Нидерландах. Она живет с соседями по квартире, а ее молодым человеком у нее отношения на расстоянии. Она не использует никаких противозачаточных средств, и у нее регулярные менструации продолжительностью около 24 дней, которые длятся от 3 до 4 дней.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Дженни страдает от некоторых характерных хронических симптомов, вызванных менструальным циклом (по меньшей мере, в течение нескольких лет):

Частые симптомы:

- Эмоциональный дистресс (несколько лет назад)
- Чувствует себя «расстроенной»
- Расстройство пищевого поведения: пристрастие к еде

Она также время от времени испытывает:

- Истощение или усталость (пару лет)
- Депрессия
- Чувство одиночества или беспомощности
- Желание побыть одной
- Желание молчать
- Желание плакать без причины/Приступы плача (несколько месяцев)

Анамнез

Дженни испытывает серьезные симптомы за 4–5 дней до менструации. У нее есть эмоциональные проблемы, которые также связаны с болью в теле и проблемами с пищеварением. Ее симптомы усугублялись с годами. Большую часть времени Дженни осознает, что она испытывает физический и психологический дистресс и другие

изменения до, во время или после менструации, и это, в свою очередь, повышает ее осведомленность о симптомах и помогает ей следить за своим менструальным циклом. Она не предпринимает никаких специальных мер, чтобы преодолеть свои проблемы, но обычно ходит бегать, чтобы расслабиться, что она хотела бы делать во время менструации, но, как это ни парадоксально, ей не хочется заниматься спортом в эти дни.

Когда менструации стихают, Дженни чувствует, что снова возвращается к нормальной жизни, чувствует себя как бы освобожденной от эмоционального бремени и снова «счастливой»; и этот поток чувств приходит регулярно каждый месяц.

Ее менархе было естественным процессом; в целом это вспоминается как положительный опыт, и она помнит, что была взволнована этим. Она также помнит период, когда у нее прекратились менструации или они были нерегулярными, и она не чувствовала себя при этом хорошо. Дженни не любит дни, предшествующие началу менструации, но она также считает, что это процесс, который ей нужно пережить естественным и здоровым образом.

Дженни признает, что на ее социальные и рабочие отношения могут влиять ее симптомы, вызванными менструальным циклом. Она открыто говорит об этом близким родственникам и обсуждала это со своей матерью и сестрой, которые, по-видимому, также испытывают те же симптомы, вызванные менструальным циклом.

Заключение

Дженни здоровая 24-летняя молодая женщина, страдающая от умеренных до тяжелых симптомов, вызванных менструальным циклом. Некоторые из этих симптомов появились несколько лет назад, но в последние несколько месяцев они постепенно ухудшаются. Ее мать и сестра также страдают от эмоционального стресса до, во время или после периода менструации.

Период исследования с использованием 3-ММС

Длительность

60 дней с двумя менструациями между ними — (декабрь 2018 г/январь 2019 г)

Количество тестирований

Четыре

Исследование I

День менструального цикла: 21-й день менструации, за 4 дня до менструации ПМС

Основной мотив для приема таблетки: ощущает себя несчастной, растерянной и эмоционально подавленной.

Время суток: 8:30 после завтрака

Дозировка: одна доза 25 мг

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: через полчаса Дженни почувствовала себя лучше, меньше беспокоилась, чувствовала себя менее несчастной, снова чувствовала себя «нормально» (как тогда, когда у нее не было симптомов, вызванных менструальным циклом), хорошее самочувствие сохранялось в течение нескольких часов и постепенно исчезло без последствий.

Побочные эффекты: нет

Исследование II

День менструального цикла: 4-й день менструации, последний день менструации

Основной мотив для приема таблетки: Дженни была полностью истощена, у нее болела голова, не хватало энергии, и она чувствовала себя подавленной.

Время суток: 17:00.

Дозировка: две дозы по 12,5 мг, что эквивалентно 25 мг.

Физическая реакция: головная боль оставалась на заднем плане, и после исчезновения эффекта 3-ММС Дженни все еще чувствовала физическую усталость.

Психологическая реакция: через полчаса она почувствовала себя лучше, через час Дженни почувствовала себя более энергичной, больше не была подавленной или грустной, и этот положительный эффект длился около двух часов.

Побочные эффекты: нет

Исследование III

День менструального цикла: 12-й день менструации (возможна овуляция)

Основной мотив приема 3-ММС: истощение, бессилие и усталость, желание плакать

Время суток: 18:00 после работы

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: Сохранялась лежащая в основе физическая повышенная утомляемость.

Психологическая реакция: через полчаса после приема Дженни почувствовала себя лучше и спокойнее, через полтора часа она почувствовала себя очень хорошо и мотивирована к действию. Чувство бессилия ушло, плакать уже не хотелось.

Побочные эффекты: Нет

Исследование IV

День менструального цикла: 21-й день цикла, за 7 дней до менструации.

Основной мотив для приема таблетки: крайняя грусть без причины, отсутствие мотивации и энергии, сильное желание уединения, отсутствие аппетита, головная боль.

Время дня: 10:00 после завтрака

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: аппетит к Дженни вернулся в течение часа после приема, когда она стала чувствовать себя лучше психологически. К концу дня она больше не чувствовала грусти или головной боли.

Психологическая реакция: Через полчаса после приема у Дженни стало немного больше энергии, и она больше не чувствовала себя подавленной. Ее печаль сошла на нет. Через час у нее стало больше энергии, она смогла выполнить некоторую работу и пообщаться (у нее больше не было желания быть одной). Через полтора часа она была на вершине хорошей предрасположенности и работоспособности.

Побочные эффекты: Нет

Ответная реакция: пациентка приняла таблетку четыре раза, во всех четырех случаях доза была одинаковой: 25 мг. У нее был положительный опыт во время всех исследований. Во всех четырех испытаниях она вела нормальную жизнь, работая и учась, без особых стрессовых ситуаций, но в последнем случае она была особенно мрачной, грустной и желала побыть в одиночестве. В общем, опыт прошел для нее на удивление хорошо, как-то ей стало лучше, хотя сначала она думала, что прием таблеток не будет эффективным. Она заявила, что была явная разница в ее настроении по сравнению с тем, что было до и после таблетки. Однако в случае с Дженни эффект длился недолго, всего пару часов; однако кризис прошел, и это помогло ей снова чувствовать себя хорошо или, как она говорит, «нормально». Для нее быть нормальной означает не иметь странных мыслей и не волноваться. В целом таблетка помогла ей быть более сосредоточенной и позитивной по отношению к жизни, что было очень обнадеживающим, особенно потому, что хорошее самочувствие сохранялось до конца дня.

Пример X – «Ребекка»

Ребекка 21 год, здоровая женщина (50 кг, рост 1,60 м), она из Нидерландов, учится и работает неполный рабочий день. Она состоит в отношениях, проживает в доме с другими людьми. Она прекратила прием пероральных контрацептивов из-за побочных эффектов и попробовала внутриматочную спираль. Сейчас она не использует никаких гормональных контрацептивов. Она приняла таблетку для прерывания беременности один раз, и ее менструации регулярны, около 28 дней.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Ребекка участвовала в исследовании из-за психологических и эмоциональных жалоб, связанных с ее менструальным циклом. Ее симптомы, вызванные менструальным

циклом, обычно начинаются примерно за два дня до менструации, но она все еще может ощущать симптомы во время менструации. Эти симптомы, вызванные менструальным циклом, были частью ее цикла в течение нескольких месяцев.

Типичные симптомы, вызванные менструальным циклом: (постоянные)

- Эмоциональный дистресс
- Перепады настроения
- Плохое настроение
- Раздражительность/расстроенность
- Беспокойство/нервозность
- Напряжение
- Чувство одиночества и беспомощности
- Гиперчувствительность
- Растерянность
- Неопределенность
- Желание находиться в одиночестве
- Желание молчать или говорить (она подчеркивает свое желание молчать)
- Нарушение концентрации внимания или рассеянность
- Изменения либидо
- Снижение интереса к обычным занятиям
- Прочие: ощущение отсутствия мысленного присутствия/отсутствие

Более редкие симптомы:

- Депрессия
- Тревожность
- Истощение или утомляемость
- Вялость/усталость
- Истерика
- Плач без причины

Анамнез

Ребенка в целом здоровый человек, однако в 15 лет ей удалили кисту яичника. Ее симптомы, вызванные менструальным циклом, начались примерно полгода назад; она сильно испытывает их за несколько дней до начала менструации. Симптомы могут быть физическими (например, боль в спине), а также психологическими/эмоциональными симптомами, такими как чувство подавленности и отвращение к социальному взаимодействию. Социальная изоляция и отсутствие интереса к социальным контактам

являются обычными проявлениями ее эмоциональных симптомов, вызванных менструальным циклом.

Окружающие Ребекку замечают перепады ее настроения во время предменструальной и менструальной фаз. Эти симптомы влияют на ее распорядок дня и на ее работу. Ее начальник иногда замечает, что она плохо себя чувствует, потому что она делает только то, что действительно необходимо на работе. Ее молодой человек знает, что у нее будут перепады настроения во время месячных, и иногда они спорят по этому поводу, но они также могут обсудить ее симптомы. Иногда Ребекке кажется, что то, что она переживает, на самом деле хуже того, что люди могут себе представить.

Много лет назад Ребекка принимала противозачаточные таблетки, из-за чего у нее началась депрессия, и она стала испытывать меньше радости в жизни. Позже она попробовала внутриматочную спираль, но ее удалили из-за снижения либидо. Чтобы получить больший контроль над своими симптомами, Ребекка экспериментировала с микродозами ЛСД, которые она в конечном итоге перестала принимать из-за страха перед зависимостью и нежелательными побочными эффектами.

Заключение

Ребекка здоровая женщина 21 года, страдающая от умеренных до тяжелых симптомов, вызванных менструальным циклом (например, ПМС).

Период исследования с использованием 3-ММС

Длительность

60 дней с двумя менструациями между ними (декабрь 2018 г/январь 2019 г)

Количество тестирований

Три

Исследование I

День менструального цикла: 3-й день менструации, во время менструации

Основной мотив для приема таблетки: несколько предыдущих дней уже чувствовала себя подавленной, усталой, легко раздражающейся.

Время суток: 13:00, после еды

Дозировка: одна таблетка 25 мг + одна таблетка 12,5 мг (всего 37,5 мг)

Физическая реакция: через час в ногах стало легче, через три часа уменьшилось ощущение напряжения в области головы.

Психологическая реакция: через час Ребекка почувствовала себя более бодрой, более энергичной, более живой, следовательно, менее уставшей и раздраженной. Она была более готова к действиям. Негативные ощущения начали меняться в положительную

сторону, и, даже если после того, как действие таблеток спало, положительные ощущения сохранялись.

Побочные эффекты: Нет

Исследование II

День менструального цикла: 2-й день менструации

Основной мотив для приема таблетки: перепады настроения, эмоциональное расстройство.

Время суток: 17:00

Доза: 12,5 мг.

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: нет (она не почувствовала никакого эффекта от этой маленькой дозы).

Побочные эффекты: нет

Исследование III

День менструального цикла: 3-й день менструации

Основной мотив для приема таблетки: чувство подавленности и несчастья.

Время суток: 14:00

Дозировка: одна таблетка 25 мг

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: через час, когда она стала менее напряженной и чувствовала себя «действительно добродушно-веселой», ее настроение «поднялось», освобождение от грусти, она больше не была подавлена или напряжена. Это положительное ощущение длилось три часа.

Побочные эффекты: нет

Результаты:

Ребекка принимала таблетку в трех разных исследованиях, первый раз с дозой 37,5 мг, второй раз с дозой 12,5 мг и последний раз 25 мг. Поскольку Ребекка страдает от своих симптомов (например, дистресс, подавленность, социальная изоляция) не только за несколько дней до менструации, но и во время менструации, она решила принять таблетки в первые дни менструации (ее симптомы более выражены в эти дни). В первом испытании, с самой высокой дозой, Ребекка чувствовала себя действительно очень хорошо, настолько хорошо, что она вспоминает, как немного опасалась, потому что ее мрачные чувства сменились приподнятым и счастливым ощущением. Она почему-то чувствовала, что это на самом деле не она; поэтому во второй раз она попробовала самую маленькую возможную дозу (12,5 мг) без какой-либо значительной реакции, ни

положительной, ни отрицательной. Третье испытание с 25 мг вызвало приятное положительное изменение, которое естественным образом утихло, поддерживая ее в хорошем настроении. Для Ребекки 25 мг кажется идеальной дозой. Она чувствует себя восприимчивой к зависимости и не хочет продолжать принимать таблетки из опасения, что они ей «слишком сильно понравятся».

У Ребекки не было никаких физических реакций или нежелательных побочных эффектов ни при одной из доз. Она только заметила, что заснуть в те дни было не так-то просто (из-за позднего часа исследований).

Пример XI – «Памела»

Памела, девушка в возрасте 20 лет, 81 кг, 1,80 м из Словении, она студентка университета, живущая со своим молодым человеком в Нидерландах. Она не использует никаких методов контрацепции и никогда не была беременна. Ее менструальный цикл, как правило, регулярный, но иногда короче или длиннее 28 дней. Ее менструальные периоды, в основном, очень болезненны, а за несколько дней до этого у нее также возникают болезненные эмоциональные симптомы.

Симптомы, вызванные менструальным циклом

Постоянные симптомы:

- Снижение интереса к повседневной деятельности (3 года)
- Беспокойство (2 года)
- Тяга к еде (2 года)
- Желание молчать или говорить (2 года)
- Бессилие (2 года)
- Трудность концентрации (1 ½ года)

Частые симптомы:

- Резкая смена настроения (3 года)
- Эмоциональный дистресс (3 года)
- Нетерпеливость (2 года)
- Гиперчувствительность (2 года)
- Раздражительность (1 год)
- Физические проблемы и боль (головная боль, вздутие живота, болезненность молочных желез и так далее) (5 лет)

Эпизодические симптомы:

- Плохое настроение (3 года)
- Желание побыть одному (3 года)

- Забывчивость (2 года)
- Растерянность (2 года)
- Изменения либидо (2 года)
- Нервозность (1 год)
- Усталость (1 год)

Анамнез

Памела здоровый человек, который обычно избегает приема лекарств, за исключением периода менструации. Она принимает обезболивающие средства при физических симптомах и гомеопатические вещества, чтобы держаться расслабленной и под контролем (например, листья валерианы, обладающие седативным эффектом).

У нее было менархе, когда ей было 14 лет. Это был нормальный и естественный опыт, который в последние годы стал неприятным из-за стресса и повседневной деятельности, которую требовала ее учеба. Симптомы у Памелы ухудшились, когда она закончила школу. Ее психологическое состояние, по-видимому, влияет на ее физиологическую активность, например, периоды стресса могут привести к изменению менструаций Памелы, на более длительные или более короткие, в зависимости от того, насколько она обеспокоена или затронута эмоциональным стрессогенным фактором. Изменения в ее режиме сна также могут повлиять на периодичность ее менструального цикла.

Она очень апатична во время менструации, и если у нее есть выбор, она предпочитает оставаться дома, просто отдыхать и ничего не делать. Ее молодой человек всегда замечает изменения в ее поведении во время менструации, и они понимают, как это может повлиять на их отношения. Нет никаких записей о том, что ее сестры (2) или ее мать также могут страдать от симптомов, вызванных менструальным циклом. Она открыто говорит на эту тему со своей матерью, семьей и людьми в целом.

Заключение

Памела здоровая молодая женщина, которая последние два-три года страдает от мягких стрессовых эмоциональных симптомов, связанных с ее менструальным циклом. Она также страдает от физической боли. Памела принимает обезболивающие, а иногда и седативные, чтобы справиться со своими симптомами, хотя лекарства она не любит. Преимущественно ее беспокоят резкая смена настроения, повышенная утомляемость, боль, растерянность, раздражительность, симптомы, по количеству и продолжительности во времени сопоставимые с симптомами, вызванными менструальным циклом.

Период исследования с использованием 3-ММС

Длительность

60 дней с тремя менструациями между ними – (второй семестр 2018 г)

Количество тестирований

Четыре

Исследование I

День менструального цикла: 26-й, за три дня до следующей менструации, испытывает симптомы.

Основной мотив для приема таблетки: состояние стресса, тревога, невозможность сконцентрироваться или сосредоточиться.

Время суток: 12 часов. После завтрака

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: нет.

Побочные эффекты: нет

Исследование II

День менструального цикла: 27-й или за два дня до менструации, испытывает симптомы.

Основной мотив для приема таблетки: чувство перегруженности, безнадежности, огорчения, стресса, очень трудный день.

Время суток: 13:00. После завтрака

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: нет реакции

Психологическая реакция: через полтора часа испытала чуть меньшее напряжение, а через два часа чуть более расслабленное, менее тревожное - Памела больше не была заиклена на своих проблемах. Через четыре часа после приема она стала более стабильной, но все еще чувствовала давление тяжелого дня.

Побочные эффекты: нет

Исследование III

День менструального цикла: 2-й день, во время ее менструации.

Основной мотив для приема таблетки: плохое самочувствие, эмоциональное расстройство, бессилие, низкая мотивация, недостаток энергии.

Время суток: 11:00 после завтрака.

Дозировка: одна доза 12,5 мг.

Физическая реакция: нет

Психологическая реакция: нет, не лучше и не хуже

Побочные эффекты: нет

Исследование IV

День менструального цикла: 27-й день цикла, за два дня до менструации, испытывает симптомы симптомы

Основной мотив для приема таблетки: эмоциональный стресс, беспричинный плач.

Время суток: 18:00. После еды

Дозировка: одна доза 25 мг.

Физическая реакция: через полтора часа более холодно, чем обычно, затем во время ванны ощущение сильного жара, усталость через три часа, но неспособность заснуть через четыре часа.

Психологическая реакция: через полтора часа стала немного спокойнее, через два часа очень расслабилась, больше не плакала, а затем почувствовала легкое онемение, позже просто стабилизировалась, но через шесть часов почувствовала упадок сил, снова без мотивации.

Побочные эффекты: некоторая утомляемость и изменение температуры тела.

Результаты

Памела принимала таблетки четыре раза, два раза дозы по 12,5 мг и два раза дозы по 25 мг. Доза 12,5 мг не оказала никакого действия, ни физического, ни психологического. Эффекты дозы 25 мг также соответствовали эффектам других пациентов: она чувствовала себя немного более расслабленной и спокойной, но не испытывала действительно положительных эффектов. (Примечание: у Памелы была самая большая масса тела и самый высокий рост из всех пациенток, и масса тела могла повлиять на ее реакцию). Памела также испытала некоторые легкие и нежелательные эффекты, такие как изменение температуры тела.

Пример XII. Обзор всех случаев

В период со второй половины 2018 года по первые месяцы 2019 года одиннадцать женщин приняли участие в слепом исследовании 3-ММС («таблетки»), принимаемых для облегчения симптомов, вызванных менструальным циклом. Пациентки пробовали разные дозы в диапазоне от 12,5 мг до 50 мг.

Десять из одиннадцати сообщили об опыте от довольно хорошего до очень положительного, другими словами: 3-ММС работал по назначению, заставляя их чувствовать себя лучше, а в некоторых случаях и намного лучше.

Следует отметить, что, хотя 3-ММС не предназначен специально для облегчения физического дискомфорта или боли, связанной с менструальным циклом (например, головная боль, вздутие живота, спазмы), некоторые из обычных физических симптомов,

вызванных менструальным циклом (например, головная боль), могут усугубляться напряжением или другими последствиями эмоционального/психологического дистресса. Соответственно, у ряда участников данного исследования прием 3-ММС приводил к исчезновению соматических симптомов (например, головной боли).

Одна из женщин в исследовании сочетала лечение 3-ММС с парацетамолом без каких-либо заметных взаимодействий веществ или нежелательных эффектов. Симптомы, вызванные менструальным циклом, обычно рассматривают с физической точки зрения. Комбинация 3-ММС с обычными средствами для лечения соматических симптомов, вызванных менструальным циклом (например, обезболивающими), вероятно, расширит спектр преимуществ лечения, например, уменьшит причину ухудшения качества работы у миллионов женщин во всем мире ежемесячно.

Все женщины в исследовании, за исключением «Герти» (пример I), сообщали об умеренных или тяжелых симптомах, вызванных менструальным циклом (например, ПМС). В некоторых случаях из-за долгих лет страдания от дистресса, тяжести и количества симптомов клиническая картина могла быть интерпретирована как дисфория (ПМДС) в соответствии с Руководством по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5).

Каждая из женщин использовала 3-ММС для облегчения состояния в течение как минимум двух-трех последовательных менструальных периодов, при этом количество исследований варьировало от двух до семи на женщину, что в общей сложности составило 45 исследований. Одна из пациенток («Герти») экспериментировала с 3-ММС для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом (например, ПМС), и до настоящего времени принимала 3-ММС во время последних пятнадцати менструаций («Герти» сообщает о принципиальном положительном изменении жизни).

Таким образом, опыт применения 3-ММС для лечения симптомов, вызванных менструальным циклом, описанный здесь, составляет приблизительно от 60 отдельных исследований.

На Фигуре 3 представлен перечень показаний к лечению путем введения 3-ММС по изобретению, то есть, наиболее типичные жалобы, о которых женщины могли бы упомянуть до начала исследования.

Результаты

Примечание. В этом исследовании была предпринята попытка представить анализ конкретных примеров, и, поскольку оно было качественным по своему характеру, при представлении этих данных не использовались никакие статистические данные.

Эмоциональный дистресс в виде беспокойства, раздражительности и повышенной утомляемости лидируют в списке причин назначения 3-ММС (смотри Фигуру 1). В соответствии с анализом конкретных примеров наблюдались следующие эффекты:

Желаемый положительный эффект был достигнут в большинстве исследований. Низкая доза (12,5 мг) 3-ММС, хотя и непостоянная, часто оказывалась эффективной для облегчения симптомов. В некоторых случаях высокие дозы (35-50 мг) 3-ММС сопровождалась нежелательными побочными эффектами. В основном, доза составляет от 20 до 25 мг. 3-ММС оказался эффективным без существенных зарегистрированных побочных эффектов. При дозе 30-35 мг некоторые нежелательные побочные эффекты, такие как тахикардия или изменения температуры, иногда были более заметными.

Наиболее часто сообщаемые психологические и эмоциональные эффекты 3-ММС включали: чувство расслабления и спокойствия, часто в сочетании с повышенной энергией и способностью концентрироваться, с характерным началом от получаса до часа после приема, продолжительностью до четырех часов, исчезающими через шесть часов и сопровождающимися чувством спокойствия. Слова, используемые для описания положительных эффектов 3-ММС, можно увидеть в порядке частотности на Фигуре 2.

Из отчетов некоторых женщин можно сделать вывод, что иногда ощущение спокойствия также может приводить к уменьшению соматических симптомов (например, физической боли).

Ответные реакции показывают, что 3-ММС может иметь «кумулятивный положительный эффект»; после двух или более последовательных испытаний (вторая доза в течение 24 часов после первой дозы, а затем третья доза в течение 24 часов после второй), по-видимому, положительные эффекты 3-ММС сохраняются. Более того, представляется, что повторный прием позволяет снизить дозу последовательных доз с хорошими результатами (например, начальная доза 25 мг, а затем 12,5 мг в течение двух дней, по-видимому, давала более стойкое облегчение). Аналогичное явление наблюдалось и с нежелательными эффектами; побочные эффекты со временем уменьшаются при повторном применении 3-ММС.

Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты включают: тахикардию, ощущение изменения температуры тела (обычно ощущение тепла или холода) и потливость. Также возможны изменения аппетита (потеря аппетита может быть кумулятивным эффектом после нескольких последовательных доз) или режима сна. Некоторые пациентки сообщали об улучшении сна, в то время как другие сообщали о проблемах со сном. Также сообщалось о некоторых случаях коротких периодов болей в

животе натошак и возможных изменениях состояния кожи (сыпь и прыщи) (смотри Фигуру 3).

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, очевидно, что специалистам в данной области техники будут очевидны многие альтернативы, модификации и варианты. Соответственно, предполагается охватить все такие альтернативы, модификации и варианты, которые соответствуют сущности и широкому объему притязаний прилагаемой формулы изобретения.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данное описание в полном объеме посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения в настоящее описание посредством ссылки. Кроме того, цитирование или идентификация любой ссылки в этой заявке не должны рассматриваться как допущение того, что такая ссылка доступна в качестве предшествующего уровня техники для настоящего изобретения. В той мере, в какой используются заголовки разделов, они не должны толковаться как обязательно ограничивающие. Кроме того, любой приоритетный документ (приоритетные документы) этой заявки включен (включены) в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, у пациента, нуждающегося в этом, включающий определение времени, в которое ожидается появление указанного по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, или этот симптом уже появился, и введение терапевтически эффективного количества 3-метилметкатинона (3-ММС), для лечения симптома, вызванного менструальным циклом.

2. Способ по пункту 1, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в интервале 1-15 дней до начала менструации.

3. Способ по пункту 2, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в интервале 1-7 дней до начала менструации.

4. Способ по пункту 1, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в интервале 1-10 дней после начала менструации.

5. Способ по пункту 4, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в интервале 1-7 дней после начала менструации.

6. Способ по пункту 1, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, ожидается или появился в интервале 1-7 дней до и в интервале 1-7 дней после начала менструации.

7. Способ по любому из пунктов 1-6, где указанное введение осуществляют до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

8. Способ по пункту 7, где указанное введение осуществляют за 1-5 дней до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

9. Способ по пункту 8, где указанное введение осуществляют за 1-3 дня до того времени, когда ожидается появление симптома, вызванного менструальным циклом.

10. Способ по любому из пунктов 1-6, где указанное введение осуществляют в течение времени, в которое ожидается или появился указанный симптом, вызванный менструальным циклом.

11. Способ по любому из пунктов 1-10, где указанное введение прекращают в то время, когда происходит облегчение указанного симптома, вызванного менструальным циклом.

12. Способ по любому из пунктов 1-6, где указанное введение прекращают через 1-7 дней от начала менструации.

13. Способ по пункту 12, где указанное введение прекращают через 2-5 дней от начала менструации.

14. Способ по любому из пунктов 1-6, где указанное введение прекращают через 1-7 дней после окончания менструации.

15. Способ по пункту 14, где указанное введение прекращают через 2-5 дней после окончания менструации.

16. Способ по любому из пунктов 1-15, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом состояния, вызванного менструальным циклом, выбранный из группы, состоящей из перименструального расстройства, предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР).

17. Способ по пункту 16, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой соматический симптом.

18. Способ по пункту 16, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, представляет собой симптом расстройства настроения и/или поведенческий симптом.

19. Способ по пункту 18, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, выбран из группы, состоящей из вялости, расстройств пищевого поведения, забывчивости, нарушений сна, изменений аппетита, плохой концентрации внимания, снижения интереса, социальной изоляции, раздражительности, перепадов настроения, беспокойства, напряжения, депрессии и чувства отсутствия самообладания.

20. Способ по любому из пунктов 1-19, где указанный по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, включает по меньшей мере два симптома.

21. Способ по любому из пунктов 1-20, где указанный 3-ММС вводят в количестве в диапазоне от 5 до 100 мг на введение.

22. Способ по любому из пунктов 1-20, где указанный 3-ММС вводят в количестве 10-65 мг на введение.

23. Способ по любому из пунктов 1-20, где указанный 3-ММС вводят в количестве 12,5, 25, 35, 40 или 50 мг на введение.

24. Способ по любому из пунктов 1-20, где указанный 3-ММС вводят в количестве 25 мг на введение.

25. Набор для применения для лечения по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом, у пациента, включающий по меньшей мере одну единичную дозу, содержащую терапевтически эффективное количество 3-метилметкатинона (3-ММС) и инструкции по применению указанного 3-ММС до, во время или после того времени, когда ожидается появление или появился указанный симптом, вызванный менструальным циклом, и упаковочный материал.

26. Набор для применения по пункту 25, дополнительно включающий устройство для определения времени, в которое ожидается или появился по меньшей мере один симптом, вызванный менструальным циклом, у пациента.

27. Набор для применения по пункту 25 или 26, к которому прилагается цифровой компьютерный интерфейс для записи хронологии и характера указанного по меньшей мере одного симптома, вызванного менструальным циклом.

28. Набор по пункту 27, где указанный интерфейс представляет собой приложение для сотового телефона, причем набор дополнительно содержит штрих-код для загрузки или активации указанного приложения.

29. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, где указанная единичная доза содержит от 5 до 100 мг 3-ММС.

30. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, где указанная единичная доза содержит от 10 до 60 мг 3-ММС.

31. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, где указанная единичная доза содержит 12,5 мг 3-ММС.

32. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, где указанная единичная доза содержит 25 мг 3-ММС.

33. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, где указанная единичная доза содержит 50 мг 3-ММС.

34. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, включающий по меньшей мере одну единичную дозу 12,5 мг 3-ММС и по меньшей мере одну единичную дозу 25 мг 3-ММС.

35. Набор для применения по любому из пунктов 25-28, включающий по меньшей мере одну единичную дозу 25 мг 3-ММС и по меньшей мере одну единичную дозу 50 мг 3-ММС.

Фигура 1: Жалобы, вызванные менструальным циклом, о которых наиболее часто сообщалось среди пациенток



Фигура 2: Благоприятные эффекты 3-ММС в отношении симптомов, вызванных менструальным циклом, о которых наиболее часто сообщалось среди пациенток

Наиболее распространенные эффекты таблеток после приема отмеченные самими пациентками



Количество упоминаний эффекта (по результатам 45 применений)

Фигура 3: наиболее распространенные побочные эффекты 3-ММС в отношении симптомов, вызванных менструальным циклом, у пациенток

