

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS)

Anna Madej*, Bronisława Pietrzak**

* Student kieloto Nauko we

**** I Kate drai Klini kaPołoż nic twa Gine ko lo gWarszaw skie gdUniwer sy te tMedycz ne go**
kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

Słowa kluczowe: zespół napięcia przedmiesiączkowego, przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne, cykl miesięczkowy, depresja, tkliwość piersi, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI).

Streszczenie

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS) jest cyklicznie występującym zaburzeniem, powszechnym wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym. Etiologia PMS nie jest do końca wyjaśniona. PMS charakteryzuje się objawami somatycznymi i afektywnymi, występującymi konsekwentnie podczas fazy lutealnej cyklu miesiączkowego. Objawy takie jak: nastrój depresyjny, wybuchy gniewu, drażliwość, niepokój, splątanie, wycofanie społeczne, tliwość piersi, wzdęcia, bóle głowy i obrzęki ustępują w kilka dni po rozpoczęciu krwawienia miesięcznego. Najczęstszą postacią PMS określamy mianem przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PMDD).

W pierwszej kolejności kobietom z rozpoznaniem PMS lub PMDD powinny być zalecane: zmiana stylu życia oraz aktywność fizyczna. U kobiet z ciężkim PMS oraz z PMDD, u których konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego, lekami pierwszego rzutu są selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI). Terapia hormonalna hamująca owulację jest alternatywą w razie nieskuteczności SSRI. Leki przeciwłękowe, spironolaktone oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne są stosowane jako leczenie wspomagające w łagodzeniu objawów PMS.

Key words: Premenstrual syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, menstrual cycle, depression, breast tenderness, selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRI).

Abstract

Premenstrual syndrome (PMS) is widespread cyclic disorder affecting women during their reproductive years. Aetiology of PMS is unknown. PMS is characterized by emotional and physical symptoms that consistently occur during the luteal phase of the menstrual cycle. The symptoms of PMS, like a depression, angry outbursts, irritability, anxiety, confusion and social withdrawal, breast tenderness, abdominal bloating, headache and swelling resolve quickly after a few days of the onset of menstruation. The severe form of PMS is called Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). Lifestyle modifications and exercise are first-line recommendations for all women with PMS/PMDD. Nevertheless pharmacotherapy is necessary with serious cases of the syndrome and as first the selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRI) are recommended. When SSRI are ineffective, suppression of ovulation triggered by hormonal therapies is introduced as an alternative approach to treating PMS/PMDD. Anxiolytics, spironolactone, and non-steroidal antiinflammatory drugs can be used as a supportive care to relieve the symptoms.

Wprowadzenie

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (*Pre-menstrual syndrome, PMS*) dotyka miliony kobiet w wieku rozrodczym na całym świecie. PMS charakteryzuje się cyklicznym występowaniem objawów afektywnych i somatycznych w trakcie trwania fazy lutealnej oraz szybkim ich ustąpieniem wkrótce po wystąpieniu krwawienia miesięcznego. Jest to przewlekłe schorzenie, które może nega-

tywnie wpływać na relacje interpersonalne, zachowania społeczne oraz wydajność w pracy.

Pierwszy formalny opis ze społu napięcia przedmiesiączkowego i jego najcięższej postaci – przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (*Premenstrual dysphoric disorder, PMDD*) został przedstawiony około 70 lat temu przez Roberta T. Franka w pracy pod tytułem *Hormonal Cause of Premenstrual Tension*.

American Collage of Obstretics and Gynecology (ACOG) opublikowało dziesięć kryteriów rozpoznawania PMS (tab. 1). W celu potwierdzenia rozpoznania należy odnotować przynajmniej jeden z sześciu afektywnych i jeden z czterech somatycznych objawów pojawiających się w ciągu pięciu dni przed początkiem miesiączki. Objawy te muszą ustąpić w ciągu czterech dni od wystąpienia krwawienia miesięcznego i powtórzyć się w trzech kolejnych cyklach.

Tabela 1. Objawy wchodzące w skład kryteriów rozpoznawczych wg ACOG [1]

Objawy afektywne	Objawy somatyczne
wybuchy gniewu	bóle głowy
depresja	wzdęcia
drażliwość	tkliwość piersi
splątanie	obrzęki kończyn
niepokój	
wycofanie społeczne	

Tabela 2. Kryteria rozpoznania PMDD

A	W większości cykli miesięczkowych w ciągu ostatniego roku minimum 5 z następujących objawów, które obecne były przez większość czasu w ciągu ostatniego tygodnia fazy lutealnej i ustąpiły w tydzień po miesiączce. W tym co najmniej jeden z objawów 1, 2, 3 lub 4.
1.	Wyraźne obniżenie nastroju, poczucie beznadziejności
2.	Lęk, napięcie i poczucie bycia „na krawędzi”
3.	Chwiejność afektywna (np. uczucie smutku lub wybuchy płaczu, zwiększona wrażliwość na odrzucenie)
4.	Stałe uczucie gniewu, drażliwość lub konfliktowość
5.	Spadek zainteresowania zwykłymi czynnościami (np. praca, szkoła, przyjaciele, hobby)
6.	Subiektywne poczucie trudności z koncentracją
7.	Letarg, łatwe męczenie się lub brak energii
8.	Zmiany apetytu, przejadanie się lub jadłowstręt
9.	Hypersomnia lub bezsenność
10.	Subiektywne poczucie przytłoczenia lub utraty kontroli
11.	Inne objawy fizyczne, takie jak obrzęk lub tkliwość piersi, bóle głowy, bóle stawów lub mięśni, uczucie „wzdęcia”, przyrost masy ciała
B	Objawy wyraźnie przeszkadzają w pracy, w szkole czy w zwykłej działalności społecznej i relacjach z innymi (np. unikanie działań społecznych, zmniejszenie produktywności i wydajności pracy).
C	Objawy wyraźnie przeszkadzają w pracy lub szkole czy w zwykłej działalności społecznej i relacjach z innymi (np. unikanie działań społecznych, zmniejszenie produktywności i wydajności pracy).
D	Kryteria A, B i C muszą być potwierdzone przez codzienną ocenę, przez co najmniej dwa kolejne cykle (diagnoza może być tymczasowa, przed tym potwierdzeniem).

Ze względu na natężenie objawów można wyróżnić łagodną, umiarkowaną oraz ciężką postać PMS. Mimo że objawy PMS wpływają negatywnie na funkcjonowanie kobiety, to nie są na tyle poważne, żeby spowodować inwalidztwo.

Natomiast objawy przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PMDD) powodują znaczne obniżenie jakości życia, w stopniu porównywalnym z depresją lub zaburzeniami lękowymi. PMDD jest definiowany za pomocą czterech kryteriów, które muszą być spełnione, aby potwierdzić rozpoznanie (tab. 2 s. 35) [2].

Etiologia

Etiologia PMS jest złożona i wieloczynnikowa, a mechanizmy jej powstawania nie zostały jeszcze do końca poznane. Najprawdopodobniej znaczącą rolę odgrywają interakcje pomiędzy hormonami płciowymi a neuroprzekaznikami.

Hormony wytwarzane przez ciało żółte są uznawane za czynniki wywołujące objawy PMS, więc jeśli cykl jest bez owulacyjny, a ciało żółte i jego hormony nie powstają, to nie występują także objawy PMS [3]. Zahamowanie cyklu hormonalnego przez ablację jajników, podanie analogów GnRH (hormon uwalniający gonadotropiny) lub wejście w menopauzę także powoduje ustąpienie objawów [4,5].

Serotonina, jeden z podstawowych neuroprzekazników, ma również istotny wpływ na rozwój objawów PMS. Zauważono, że niski poziom serotoniny zwiększa wrażliwość tkanek na progesteron [6,7]. Skuteczność leczenia PMS za pomocą SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) potwierdza związek tego neuroprzekaznika z etiologią zespołu.

W osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentek z objawami PMS wykryto niski poziom *kwasu γ -aminomastłowego (GABA)*, najważniejszego neurotransmitera hamującego w mózgu. Taka zmiana może prowadzić do zwiększenia pobudzenia i odpowiedzi na stres kobiety dotkniętej PMS [8]. U tych pacjentek stwierdzono również zaburzenie syntezy allopregnenolonu, modulatora receptorów GABA, który działa przeciwlękowo, uspokajająco, przeciwpadaczkowo oraz zmniejsza poziom odczuwanej agresji [9,10].

Niedobór *prostaglandyn*, związany z niezdolnością konwersji kwasu linolowego do prekursorów prostaglandyn, może również mieć wpływ na rozwój PMS [11]. Istnieje także odwrotna teoria mówiąca, że objawy PMS są wywołane przez nadmiar prostaglandyn [12].

Wydaje się również, że PMS ma silne podłoże genetyczne. Wykazano, że wskaźnik zgodności wystąpienia PMS jest dwa razy wyższy u bliźniąt jednojajowych niż u dwujajowych [13].

Prawdopodobnie na rozwój PMS wpływają również zaburzenia równowagi płynowej, dieta zawierająca wołowinę, aktywność ruchowa, a także używki: papierosy, alkohol, napoje zawierające kofeinę [14].

Epidemiologia

Większość kobiet w wieku rozrodczym ma co najmniej jeden afektywny lub somatyczny objaw napięcia przedmiesiączkowego, ale tylko część z nich, wg niektórych autorów 19-30%, spełnia kryteria rozpoznania PMS [15], a u 5,8% rozpoznało przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PMDD) [16]. PMS zazwyczaj rozpoznaje się wcześniej (tj. w 2. dekadzie życia); często jest chorobą przewlekłą trwającą do menopauzy, a natężenie i częstotliwość jego objawów wydają się dość zmienne. Wykazano, że objawy somatyczne (wzdęcia, bóle głowy i tęsknota w piersi) dominują w grupie z łagodnym i umiarkowanym PMS, podczas gdy objawy związane z nastrojem przeważają w ciężkich postaciach [17].

Wiele badań podkreśla kulturowy kontekst – stosunek społeczny oraz interpretacje skutków menstruacji, wpływający na częstość rozpoznawania PMS. Badanie prowadzone w czternastu różnych grupach kulturowych w dziesięciu krajach wykazało większą częstość występowania PMS w zachodnim kręgu kulturowym (71-73%) niż w innych krajach (23-34%) [18].

Trudności diagnostyczne

Ustalenie rozpoznania PMS/PMDD może być trudne ze względu na szeroki i zmienny zakres objawów oraz brak badań laboratoryjnych potwierdzających diagnozę.

Stężenia hormonów, prawdopodobnie odpowiedzialnych za rozwój choroby, są u większości pacjentek w normie. Nie zostało także ściśle określone, jakie badania należy wykonać w celu diagnostyki PMS/PMDD. Pomocne w rozpoznanie PMS może być do kładne ustalenie ram czasowych, realizowane za pomocą dziennika objawów prowadzonego przez pacjentkę. Charakterystyczną cechą PMS/PMDD jest ustąpienie objawów tuż po wystąpieniu krwawienia.

Pomocne również okazuje się wykluczenie innych chorób somatycznych i psychicznych, które mogłyby nasilać lub wywoływać objawy występujące w PMS/PMDD [19]. Przykładowo 50% kobiet chorych na depresję zauważa nasilenie depresyjnego nastroju w okresie przedmiesiączkowym [20]. Z drugiej strony historia przebytych schorzeń nie może wykluczyć rozpoznania PSM/PMDD.

Leczenie

Celem leczenia pacjentek cierpiących na zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS) jest wyeliminowanie lub złagodzenie objawów afek-

tywnych oraz somatycznych, a co za tym idzie – poprawa komfortu życiowego. Jednocześnie należy pamiętać o minimalizacji negatywnych skutków leczenia. Dobór metody leczenia stanowi indywidualną kwestię każdej pacjentki. Należy

rozważyć stopień ciężkości i rodzaj prezentowanych objawów oraz uwzględnić stosowaną antykoncepcję [21].

Zmiana stylu życia, ćwiczenia fizyczne oraz inne nefarmakologiczne metody leczenia, mimo braku konkretnych dowodów ich

skuteczności, powinny być zalecane w pierwszej kolejności wszystkim kobietom z rozpoznanym PMS lub PMDD. Takie postępowanie często okazuje się wystarczające u kobiet z łagodnymi oraz umiarkowanymi objawami [22]. Leczenie farmakologiczne jest uzasadnione u pacjentek z ciężkim PMS oraz spełniających kryteria PMDD.

Uważa się, że lekami pierwszego rzutu w leczeniu PMS są selektywne *inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)*. Są to leki o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, które wpływają na stężenie serotoniny, prawdopodobnie odpowiedzialnej za rozwój PMS.

Leczenie farmakologiczne nie jest uzasadnione u pacjentek z ciężkim PMS oraz spełniających kryteria PMDD.

Tabela 3. Podsumowanie leczenia PMS i PMDD

Wszystkie kobiety z PMS i PMDD

Leczenie nefarmakologiczne	edukacja, leczenie objawowe, odpoczynek, ćwiczenia, modyfikacja diety, dziennik objawów
----------------------------	---

Leczenie poszczególnych objawów fizycznych

Wzdęcia	spironolakton
Bóle głowy	dostępne bez recepty leki przeciwbólowe, takie jak: paracetamol, ibuprofen, sól sodowa naproksenu
Zmęczenie i bezsenność	właściwa higiena snu, ograniczenie kofeiny
Tkliwość piersi	niepokalanek mniszy, olej z wiesiołka, spironolakton lub danazol, witamina E

Leczenie objawów afektywnych

Objawy PMDD	terapia ciągła z zastosowaniem SSRI
-------------	-------------------------------------

Nieprowadzenie terapii

Hormonalna manipulacja cyklem miesięcznym

Terapia hormonalna – hamująca owulację jest metodą drugiego rzutu, jednak liczne działania niepożądane z nią związane ograniczają jej powszechne stosowanie.

Leki przeciwłukowe, moczopędne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne są stosowane jako leczenie wspomagające w celu złagodzenia objawów. Stosuje się też *leki pochodzenia naturalnego, suplementy diety* oraz inne metody alternatywne.

Leczenie chirurgiczne z oczywistych powodów jest trudne do zaakceptowania i rzadko stosowane. Podsumowanie metod leczenia stosowanych w PMS i PMDD przedstawia tab. 3 (s 37).

Postępowanie niefarmakologiczne

Do technik leczenia niefarmakologicznego można zaliczyć:

- edukację pacjentki
- ćwiczenia aerobowe
- odpowiednią dietę
- terapię poznawczo-behawioralną oraz relaksacyjną.

Metody te mogą być stosowane samodzielnie w przypadku PMS o łagodnym nasileniu lub w połączeniu z leczeniem farmakologicznym. Zasadność edukacji pacjentek wykazał raport ACOG, w którym udowodniono, iż pacjentki znające biologiczne podstawy PMS odczuwają łagodniejsze objawy niż pacjentki niewyedukowane [23].

Lekarze często zalecają *ćwiczenia fizyczne* w celu zmniejszenia niektórych objawów PMS: zaburzeń nastroju, zmęczenia, dysfunkcji poznawczych czy wzdęć. Zalecenia te w dużej mierze są intuicyjne, oparte na przeświadczeniu o dobroczynnym wpływie aktywności fizycznej na ogólny stan zdrowia. Także American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) oraz National Health Service na swoich stronach internetowych (www.acog.org/publications/patient_education/bp057.cfm, www.nhsdirect.nhs.uk/articles/article.aspx?articleId=578§ionId=11) zalecają aktywność fizyczną jako skuteczną metodę w zwalczaniu objawów PMS.

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) oraz National Health Service zalecają aktywność fizyczną jako skuteczną metodę w zwalczaniu objawów PMS.

Nie ma natomiast wiarygodnych danych, które udowodniłyby skuteczność takiego postępowania. Jedynie w nielicznych nierandomizowanych badaniach, w których badano krótko- i długoterminowy wpływ ćwiczeń fizycznych w ograniczaniu objawów PMS, wykazano zmniejszenie ich nasilenia objawów [24,25].

W leczeniu PMS zalecana jest także *dieta z ograniczeniem sodu i kofeiny*. Zmniejszenie podaży sodu ma na celu minimalizację obrzęków, tkliwości piersi oraz wzdęć, natomiast spożywanie kofeiny nie jest wskazane ze względu na jej wpływ na drażliwość i bezsenność.

Przeprowadzone badania wykazały pewne korzyści z zastosowania *interwencji psychologicznych*, takich jak terapia relaksacyjna czy poznawczo-behawioralna, obejmująca m.in. prowadzenie dziennika objawów oraz odpowiedni odpoczynek, jednak badaniami objęte były niewielkie liczebne grupy [26,27].

Farmakoterapia

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)

SSRI są obecnie uważane za najbardziej skuteczną grupę leków w leczeniu zarówno objawów somatycznych, jak i behawioralnych ciężkiego PSM oraz jego najpoważniejszej formy – PMDD [7,8]. Takie przekonanie dowodzi teorii powiąza-

nia układu serotoniner-gicznego z drażliwością, depresją i pragnieniem węglowodanów, które to objawy występują w PMS i PMDD [28].

Nirav R. Shah i wsp. przeprowadzili meta-

analizę 29 badań, w których brało udział łącznie 2964 kobiet, mającą na celu ocenić skuteczność pięciu leków: *citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny*. Wszystkie z wyjątkiem fluwoksaminy powodowały istotne złagodzenie objawów (fluwoksaminę oceniono w tylko jednym małym badaniu, na podstawie którego nie można potwierdzić jej skuteczności).

Wykazano również, iż ciągły schemat dawkowania może być bardziej skuteczny niż schemat terapii przerywanej [29].

Najszerzej stosowanymi lekami z grupy SSRI są **fluoksetyna** i **sertralina**. Skuteczny zakres dawek tych leków w leczeniu PMS/PMDD wydaje się być nieco niższy niż dawek stosowanych w depresji czy zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych.

Badanie (objęło 405 kobiet) analizujące skuteczność dwóch dawek fluoksetyny (20 mg i 60 mg) wykazało podobną skuteczność obu dawek, ale dawka 60 mg była źle tolerowana przez pacjentów, dlatego zdecydowano, że *dawka terapeutyczna fluoksetyny w leczeniu PMS/PMDD wynosi 20 mg/dobę* [30]. *Dawką terapeutyczną sertraliny jest 25 mg/dobę* [31].

Charakterystyczną cechą obu leków jest szybka odpowiedź na leczenie, która jest zauważalna już po paru dniach [32].

/// Zahamowanie owulacji

Zahamowanie owulacji powoduje ustąpienie objawów PMS; w tym celu można wykorzystać analogi GnRH, estrogeny oraz doustne środki antykoncepcyjne.

Analogi GnRH, blokując receptor dla GnRH w przysadce, zmniejszają wydzielanie LH (hormon luteinizujący) i FSH (hormon folikulotropowy), co ostatecznie powoduje brak owulacji. Istnieją dowody na to, że stosowanie analogów GnRH jest bardziej skuteczne w zwalczaniu objawów fizycznych niż afektywnych PMS [33].

Ponieważ analogii GnRH mają działanie antyestrogenne, ich długotrwałe stosowanie może skutkować między innymi utratą masy kostnej oraz zanikowym zapaleniem pochwy. Jeżeli leczenie trwa dłużej niż sześć miesięcy, zaleca się zastosowanie tibolonu (leku wykorzystywanego w hormonalnej terapii zastępczej). Dodanie tibolonu zmniejsza działania niepożądane GnRH i nie zmniejsza skuteczności leczenia [26].

Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność **terapii estrogenami** w łagodzeniu objawów PMS [12,19], wykorzystujące ich zdolność hamowania owulacji. Estrogeny mogą być stosowane w formie implantów, plastrów lub żelu. Ponieważ podawanie samych estrogenów w sposób ciągły może prowadzić do rozrostu błony śluzowej macicy, należy łączyć je z progesteronem, który niestety może spowodować nawrót objawów napięcia przedmiesiączkowego. Niektórzy zalecają zamiast progesteronu zastosowanie miejscowo progestagenu (lewonogestrolu uwalnianego z systemu wewnątrzmacicznego) [19].

Doustne środki antykoncepcyjne zapobiegają wystąpieniu owulacji, powinny być więc skuteczne w leczeniu PMS.

Dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna, zawierająca małą dawkę etynyloestradiolu i nowoczesny gestagen (*drospirenon*), wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu PMS [34]. Właści-

wości antyandrogenne drospirenonu wpływają na zmniejszenie trądziku i łojotoku, a właściwości antymineralokortykoidowe na zmniejszenie obrzęków.

Są także dowody, że trójfazowe środki antykoncepcyjne mają wpływ na nie które objawy PMS, przede wszystkim tklność piersi i wzdęcia, nie mają natomiast wpływu na objawy emocjonalne [34].

Znaleziono doniesienie o braku skuteczności w leczeniu PMS tabletki zawierającej 19-nortestosteron [35].

W mechanizmie zahamowania owulacji działa również **danazol**. Ma on właściwości androgenne i antygonadotropowe, do niedawna był dość szeroko stosowany w ginekologii, m.in. w leczeniu endometriozy i mięśniaków macicy. Danazol stosowany w dawce 200 lub 400 mg okazał się skuteczny w znoszeniu objawów MPS [36,37,38]. Ze względu na wiele objawów ubocznych, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu (ryzyko wystąpienia znacznej maskulinizacji – hirsutyzm,

SSRI są obecnie uważane za najbar dziejskuteecz ną grupę leków w leczeniu zarówno obja wów soma tycznych, jak i beha wio alnych ciężkiego PSM oraz jego najpo ważniej szej formy – PMDD.

wzrost masy ciała, obniżenie tonu głosu), nie jest on wykorzystywany w leczeniu PMS [39].

Hormony mają istotny wpływ na rozwinięcie się objawów PMS, dlatego ważnym elementem leczenia jest **modulacja hormonalna**. W jednym z badań klinicznych [40] wykazano statystycznie istotną poprawę (z wyjątkiem pierwszego cyklu) po zastosowaniu *progesteronu*, natomiast w innym [41] nie odnotowano znamiennych różnic między grupami badanymi a grupą kontrolną. Autorom przeglądu statystycznego wykonanego w 2006 r. [42] nie udało się ustalić, czy progesteron jest skuteczny w leczeniu PMS. Przyjmowanie progesteronu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, paradoksalnie będących jednocześnie objawami PMS (wzdęcia, bóle brzucha, nudności, tkliwość piersi). Podejmowano próby stosowania w terapii PMS progestagenów, z uwagi na podobieństwo ich działania do progesteronu, nie wykazano jednak ich skuteczności [43].

/// Leczenie objawowe

Stosowanie **niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)** do zwalczania objawów opiera się na teorii, według której objawy PMS są wywołane przez nadmiar prostaglandyn [12]. Najczęściej stosowane to ibuprofen i naproksen sodu. Zmniejszają one natężenie wielu objawów PMS, w tym bólów głowy i bólów menstruacyjnych, ale nie wpływają na tkliwość piersi. Należy również pamiętać o wzmożonej czujności przy podawaniu NLPZ pacjentkom z chorobami przewodu pokarmowego i nerek. Także często stosowanym lekiem w łagodzeniu objawów PMS jest paracetamol [22].

Spironolakton jest jedynym lekiem moczopędnym, który okazał się być skuteczny w łagodzeniu objawów PMS, takich jak tkliwość piersi i objawy retencji płynów [26,23]. Prawdopodobnie wpływa on także na poprawę nastroju [44]. Niektóre badania nie wykazały jednak większej skuteczności spironolaktonu niż *placebo* [45], na skutek czego stosowanie go w leczeniu jest kontrowersyjne.

W odniesieniu do **leków przeciwlękowych** istnieje pewne dowody, że *alprazolam*, podany w czasie

fazy lutealnej, może być skuteczny w leczeniu objawów PMS [46,47]. Objawy niepożądane w postaci osłabienia pamięci i zdolności poznawczych, wycofania oraz uzależnienia fizycznego ograniczają jego zastosowanie tylko do leczenia PMDD.

Buspiron działający w mechanizmie serotoninynergicznym ma znacznie lepszy profil psychomotoryczny niż *alprazolam*, ale jego skuteczność w obniżaniu poziomu lęku w PMDD nie jest jeszcze potwierdzona.

/// **Bromokryptyna** – agonista dopaminy, doprowadza do spadku stężenia prolaktyny (sugeruje się, że prolaktyna może mieć związek z zatrzymaniem wody w piersiach, co powoduje ich tkliwość). Okazała się skuteczna w walce z bólem piersi będącym objawem PMS [48], niektóre badania przypisują jej także skuteczność w zwalczaniu obrzęków, wzdęć, depresji, rozdrażnienia, przyrostu masy ciała, bezsenności i niepokoju [49,50]. Jednak działania te nie zostały konsekwentnie wykazane we wszystkich badaniach.

/// Ziołowe produkty lecznicze

Część produktów roślinnych stosowanych w łagodzeniu objawów PMS ma skuteczne działanie poparte wiarygodnymi badaniami. Skuteczność *Castus Agnus* (niepokalanek mnisi) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego PMS potwierdziły randomizowane badania. Okazał się on szczególnie skuteczny w łagodzeniu objawów negatywnych oraz objawów związanych z retencją wody w organizmie [53,57,58]. Preparaty zawierające owoce *Castus Agnus*, prawdopodobnie za sprawą zmniejszenia stężenia prolaktyny w surowicy, mogą łagodzić tkliwość piersi [59].

Badania dowiodły również, że dziurawiec powoduje znaczne złagodzenie objawów ciężkiego PMS [53]. Olej z wiesiołka jest skuteczny w łagodzeniu cyklicznych bólów piersi występujących w PMS, natomiast nie wpływa na inne objawy napięcia przedmiesiączkowego [54]. Japońskie zioło, tradycyjnie używane w celu zmniejszenia objawów napięcia przedmiesiączkowego – *Splendes elsholtzia* okazało się znacznie łagodzić depresję,

niepokój i niestabilność emocjonalną, będące składową PMS. Na podstawie badań stwierdzono, że substancjami czynnymi wywołującymi ten efekt są zawarte w jego liściach i kwiatach flawonoidy oraz apigeniny. Substancje te, choć w nieco mniejszej ilości znajdują się też w *Cirsium japonicum* (ostrożeń japoński) [55]. Skuteczna w łagodzeniu objawów PMS okazała się być także *Cimicifuga racemosa* (pluskwica groniasta) [56]. Istnieją dane wskazujące na pewne korzyści z ze stosowania *Kampo* (tradycyjne japońskie zioło), *Ginkgo biloba* (mitorząd japoński) szafranu, soi.

Suplementy diety

Skuteczność **suplementacji wapnia** w zwalczaniu objawów PMS została poparta wiarygodnymi badaniami [51] i jej stosowanie u kobiet z PMS jest zalecane przez ACOG [23].

ACOG zaleca także suplementację **witamin E** ze względu na potwierdzoną w randomizowanym badaniu skuteczność w zwalczaniu objawów somatycznych i behawioralnych PMS i jej działanie antyoksydacyjne [23].

Natomiast **witamina B6** [26,23,52], **witamina A** [12,23] oraz **magnez** [23] nie powinny być rutynowo stosowane u kobiet z PMS.

Szeroko dostępne **napoje bogate w węglowodany**, poprzez zwiększenie dostępności tryptofanu oraz – w następstwie tego – zwiększenie syntezy serotoniny, zmniejszają zaburzenia nastroju towarzyszące PMS [9].

Leczenie chirurgiczne

Histerektoomia z obustronnym usunięciem jajników jest niewątpliwie skuteczną metodą w terapii PMS, ale z uwagi na swoją inwazyjność i w dużej mierze okaleczający charakter, zarezerwowana jest dla ciężkich przypadków zespołu napięcia przedmiesiączkowego, w których inne zabiegi lecznicze nie były skuteczne.

Obecnie istnieje wiele metod leczenia PMS, niestety tylko nieliczne z nich zostały należycie ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych. Dalsze badania są niezbędne do poprawy poziomu opieki medycznej nad ogromną grupą kobiet w wieku rozrodczym, cierpiących z powodu objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego.

Piśmiennictwo:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Premenstrual Syndrome. Washington, DC: ACOG, April 2000: 15.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
3. Backstrom T., Andreen L., Birzniece V. et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. CNS Drugs 2003; 17: 325-342.
4. Hussa in SY, Massil JH, Matta WH et al. Buse n lin premenstrual syndrome me. J Gynaecol Endo cri nol 1992; 57-64.
5. Hammarback S., Backstrom T., Holst J. et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential treatment with progestins or progestins plus a antidepressant. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64: 393-397.
6. Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein S. et al. The prevalence and impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). Psycho neu ro en do cri nol 2003; 28 (Supplement 3): 1-23.
7. Dickerson LM, Mazyck PJ & Hunter MH. Premenstrual syndrome. Am Fam Physician 2003; 67: 1743-1752.
8. Brambilla P., Perez J., Barale F. et al. GABAergic dysfunction in mood disorders. Mol Psychiatry 2003; 8: 721-737.
9. Rapkin AJ, Morgan M., Goldman L. et al. Progestins and the premenstrual syndrome in women with premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 1997; 90: 709-714.
10. Miczek KA, Fish EW & De Bold JF. Neurosteroids, GABA receptors, and escalated aggressive behaviour. Horm Behav 2003; 44: 242-257.
11. Daugherty JE. Treatment of premenstrual syndrome. Am Fam Physician 1998; 58:183-92.
12. Moline ML, Zende SM. Evaluation of premenstrual syndrome. Medscape Womens Health 2000; 5: 1-16.
13. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal twin study of the role of genetic and environmental factors in the etiology of premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1998; 155:1234-40.
14. Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet. 2008 Apr 5;371(9619):1200-10.
15. Dean BB, Borenstein J., Knight K, Yonkers K. Evaluation of the criteria used for identification of PMS. J Womens Health (Larchmt). 2006; 15(5):546-55.
16. Wittchen HU, Becker E., Lieb R., Krause P. Prevalence and course of premenstrual dysphoric disorder in the community. Psychol Med 2002;32:119-32.
17. Magdy Hassan Bala ha L, Mostafa El Monem Amr, Mohamed Saleh Al Moghan num, Nouria Saab Al Muha idab. The prevalence of premenstrual syndrome in female medical students: a cross sectional study. Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract) 2010; 4(4): 290-294.
18. World Health Organization. The World Health Organization Study of Women's Health: Prevalence of reproductive and reproductive health problems. Studies in Family Planning. 1981; 12: 3-16.
19. Ismail KMK, Crome I & O'Brien PMS. Psychological Disorders in Obstetrics and Gynaecology for the MRCOG and Beyond. London: RCOG Press, 2006: 29-40.
20. Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. J Affect Disord 1993; 29: 193-200.
21. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Ann Pharmacother 2008; 42(7): 967-78.
22. Lori M. Dicker son, Pharm. D., Pamela J. Mazyck, Pharm. D. and Melis sa H. Hunter, M.D. Premenstrual syndrome. American Family Physician 2003; 67(8): 1743-52.
23. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premenstrual syndrome. Obstet Gynecol 2000;95:1-9.
24. Prior JC, Vigna Y., Aloja da N. Condi tioning exercise and premenstrual symptoms. A prospective controlled three month trial. Eur J Appl Physiol 1986; 55: 349-355.
25. Prior JC, Vigna Y., Sciarret tab., et al. Condi tioning exercise and premenstrual symptoms: a prospective controlled 6-month trial. Fertil Steril 1987; 47(3): 402-408.
26. Wyatt K., Dimmock PW, O'Brien PM. Premenstrual syndrome. In: Barton S, ed. Clinical evidence. 4th issue. London: BMJ Publishing Group, 2000: 1121-33.
27. Blake F., Salkovskis P., Gath D., Day A., Garrod A. Cognitive therapy for premenstrual syndrome: a controlled trial. J Psychosom Res 1998; 45:307-18.
28. Backstrom T., Andreen L., Birzniece V. et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. CNS Drugs 2003; 17: 325-342.
29. Nirav R. Shah, MD, MPH, J. B. Jones, MBA, Jaclyn Aperi, MA, Rachel Shemtov, MD, Anita Karne, MD, MSc, and Jeff Borenstein MD, MPH. Selection of premenstrual dysphoric disorder for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. A Meta-Analysis of the literature. Gynecol. 2008 May; 111(5): 1175-1182.
30. Steiner M., Steinberg S., Stewart D., et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. N Engl J Med 1995; 332:1529-1534.
31. Kornstein S., Pearlstein S., Farfel G., et al. Efficacy of sertraline in the treatment of premenstrual syndrome [poster]. Presented at the 41st annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, 2001.

32. Halbreich U., Bergeron R., Yonkers KA, et al. Efficacy of oral contraceptives in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1219-1229.
33. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail MMK et al. The effectiveness of GnRH-a with or without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 585-593.
34. Freeman EW, Kroll R., Rapkin A. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 561-569.
35. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Supplement 3): 39-53.
36. Hahn PM, Van Vt DA & Reid RL. A randomised, placebo-controlled crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 193-209.
37. Halbreich U., Rojanasakul W. & Palter S. Efficacy of danazol in the treatment of premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1991; 56: 1066-1069.
38. Wetzis NR. Mastalgia: a 3-year Australian study. *Aust NZ J Surg* 1994; 64: 329-331.
39. O'Brien PMS & Aukha ILIED. Randomised controlled trial of danazol in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol* 1999; 180: 18-23.
40. Magill PJ. Investigation of the efficacy of progesterone in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 589-593.
41. Veneslow W., Dennerstein L., Greenwood KM et al. Effect of progesterone and its 5 alpha and 5 beta metabolites on symptoms of premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol* 1996; 17: 29-38.
42. Ford O., Lethaby A., Mol B. et al. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003415.
43. Wyatt K., Dimmock P., Jones P. et al. Efficacy of progesterone and progestogens in the management of premenstrual syndrome: a systematic review. *BMJ* 2001; 323: 776-80.
44. Aslaksen K. & Falk V. Spiro lactone in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind study of spiro lactone versus bendroflumethiazide placebo. *Curr Ther Res* 1991; 49: 120-130.
45. Burnett RB, Radden HS, Easterbrook EG et al. Premenstrual syndrome and spiro lactone. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 366-368.
46. Berger CP, Presser B. Alprazolam in the treatment of patients with late luteal phase disorder: double-blind, placebo-controlled trial. *Obstet Gynaecol* 1994; 84: 379-385.
47. Diegoli MS, da Fonseca AM, Diegoli CA, et al. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62: 63-67.
48. Kaleli S., Aydin Y., Erel CT et al. Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia in premenstrual women with lisinopril: a double-blind, placebo-controlled trial. *Leandro mi sed study. Fertil Steril* 2001; 75: 718-723.
49. Ylostalo P., Kauppi I.A., Puolakka K.J. et al. Bromocriptine in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 292-298.
50. Meden-Vrtovec D. & Vujic D. Bromocriptine (Bromergon, Lek) in the management of premenstrual syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19: 242-248.
51. Thys-Jacobs S., Starkey P., Bernstein D. et al. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444-452.
52. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *BMJ Publishing Group* 1999; 318: 1375-81.
53. Panay N. Management of premenstrual syndrome. *Women's Health Med* 2005; 2: 1-4.
54. Yonkers KA, O'Brien S., Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371: 1200-10.
55. Mi-Sook and Gun-Hee Kim. Effects of Elsholtzia splendens and Cirsium japonicum on premenstrual syndrome. *Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract)* 2010; 4(4): 290-294.
56. Girman A., Lee R., Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May; 188(5 Suppl): S56-65.
57. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Opin Pharma Ther*. 2010 Dec; 11(17): 2879-89.
58. Ma L., Lin S., Chen R., Zhang Y., Chen F., Wang X. Aust NZ J. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus (BN01095) in Chinese women. *Obstet Gynaecol* 2010 Apr; 50(2): 189-9.
59. Doll M. The premenstrual syndrome: efficacy of Vitex agnus castus. *Med Monatschr Pharm*. 2009 May; 32(5): 186-91.

Adres Autorki:

dr hab. n. med. Bronisława Pietrzak

bpietrzak@wum.edu.pl