

Ilona Siuda, Jolanta Rabe-Jabłońska

## Zespół napięcia przedmiesiączkowego i zaburzenie dysforyczne przedmiesiączkowe – diagnostyka i leczenie

Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder  
– diagnosis and treatment

Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Ilona Siuda, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 71, e-mail: sinda@interia.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PMDD) stanowią najbardziej nasiloną postać zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS), charakteryzują się występowaniem objawów afektywnych oraz somatycznych w drugiej (lutealnej) fazie cyklu miesięcznego i powodują zaburzenia funkcjonowania społecznego. Kryteria diagnostyczne zawarte w ICD-10 są mniej precyzyjne niż w DSM-IV i zdecydowanie mniej restrykcyjne. W postawieniu diagnozy pomocne są: dokładny wywiad oraz specjalne skale oceniające nasilenie poszczególnych objawów w czasie trwania co najmniej dwóch cykli. Leczenie rozpoczyna się od działań nefarmakologicznych, takich jak zmiana trybu życia i diety. Etiologia i patogeneza tych zaburzeń nie są dokładnie poznane, postuluje się udział czynników hormonalnych oraz zaburzeń transmisji serotoninowej. Najdokładniej przebadaną grupą leków stosowanych w terapii PMS/PMDD są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak: fluoksetyna, sertralina, paroksetyna (zalecane w USA przez Food and Drug Administration dla tej jednostki chorobowej). Wykazano również skuteczność wenlafaksyny (SNRI). Stosowanie leków tylko w fazie lutealnej jest równie skuteczne jak codzienne ich przyjmowanie, a zmniejsza ekspozycję na leki, ogólne koszty leczenia oraz objawy niepożądane związane z długotrwałym leczeniem, takie jak dysfunkcje seksualne czy przyrost masy ciała. Dopiero w przypadku nieskuteczności tych leków stosuje się inne środki (np. spironolakton, bromokryptyna, alprazolam, agoniści GnRH, danazol, doustne środki antykoncepcyjne). Duże nadzieje pokłada się w środkach zawierających drospirenon, który oprócz właściwości antyandrogenowych posiada właściwości antymineralokortykoidowe.

**Słowa kluczowe:** zespół napięcia przedmiesiączkowego, dysforyczne zaburzenie przedmiesiączkowe, terapia nefarmakologiczna, SSRI

### Summary

PMDD, a severe form of PMS, is characterized by affective and somatic symptoms in luteal phase of menstrual cycle, and cause social impairment. ICD-10 diagnostic criteria of PMS are less precise and less strict than DSM-IV. In diagnostic process very important is taking carefully a history. Helpful may be also special scales estimating symptoms during at least two menstrual cycles. Etiology and pathogenesis are unknown but evidence suggests that serotonergic activity and gonadal steroids influence on PMDD. At the beginning, non-pharmacological therapy, like lifestyle and diet changes, is advisable. SSRI are the first-line drugs for PMDD for example: fluoxetine, sertraline, paroxetine (recommended by FDA). The efficacy of venlafaxine has been also reported.

Intermittent treatment, e.g. only in luteal phase, is as effective as continuous therapy and minimizes exposure to drugs, costs of therapy, long-term adverse effects like sexual dysfunctions and weight gain. The second-line therapy included: spironolactone, bromocriptine, alprazolam, GnRH agonist, danazol, oral contraceptives. Promising seems to be drospirenone, which have not only antiminerlocorticoid but also antiandrogenic activity.

**Key words:** premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, non-pharmacological management, SSRI

## WSTĘP

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (*premenstrual syndrome*, PMS) występuje aż u 75% kobiet w wieku rozrodczym, trudno go więc rozpatrywać w ramach zjawiska chorobowego, jest raczej dowodem na wpływ hormonów płciowych na czynność OUN. Objawy tego zespołu pojawiają się w drugiej (lutealnej) fazie cyklu miesięcznego i ustępują w pierwszych dniach menstruacji, nie obserwuje się ich również w fazie folikularnej. Dolegliwości somatyczne, zaburzenia nastroju i behawioralne są nieznacznie nasilone, tak że nie zaburzają codziennego funkcjonowania. Najczęściej przejawiają się chwiejnością emocjonalną, obniżeniem nastroju, napięciem, rozdrażnieniem, trudnościami koncentracji uwagi, uczuciem braku energii oraz dolegliwościami somatycznymi. Przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne (*premenstrual dysphoric disorder*, PMDD) występuje zaledwie u 4-8% kobiet i różni się od zespołu napięcia przedmiesiączkowego nasileniem objawów, dominacją zaburzeń nastroju oraz dysfunkcją szczególnie w kontaktach interpersonalnych i relacjach w rodzinie oraz w pracy. Ponieważ objawy w istotny sposób obniżają jakość życia kobiet i pojawiają się cyklicznie przez znaczną część życia, powinny być leczone. Lekami pierwszego rzutu są SSRI, które mogą być podawane w sposób ciągły lub przerywany.

## RYS HISTORYCZNY

W 1931 r. Frank opisał zespół objawów o różnym nasileniu występujący u kobiet w wieku rozrodczym, używając terminu „przedmiesiączkowe napięcie”<sup>(1)</sup>. W latach pięćdziesiątych terminu „zespół napięcia przedmiesiączkowego” używano na określenie objawów somatycznych i psychologicznych pojawiających się w ciągu dwóch tygodni przed miesiączką i wycofujących się w trakcie menstruacji<sup>(2)</sup>. PMDD pierwszy raz zdefiniowano w 1987 r. i umieszczono kryteria jego rozpoznawania w DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, III Edition, Revision*), kładąc szczególny nacisk na zaburzenia nastroju jako główne kryterium rozpoznawcze w DSM-VI (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, IV Edition*)<sup>(3)</sup>. W kwietniu 2000 r. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG practice bulletin) opublikował biuletyn zatytułowany „PMS” zawierający kryteria diagnostyczne i rekomendacje leczenia<sup>(4)</sup>.

## CZYNNIKI RYZYKA

U pewnej grupy kobiet ryzyko wystąpienia PMDD jest większe niż u pozostałych. Do czynników ryzyka zaliczamy: wiek (pomiędzy 20. a 30. rokiem życia), zaburzenia psychiczne (u ponad 70% kobiet z PMDD współwystępują lub wcześniej występowały zaburzenia depresyjne – łącznie z dużą depresją, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości lub nadużywanie/uzależnienie od substancji psychoaktywnych), uwarunkowania genetyczne – w dwóch badaniach sugeruje się udział tego czynnika, wywiad położniczy (kobiety z gorączką ciężarnych mają wyższy wskaźnik występowania PMDD), czynniki psychologiczne (traumatyczne, silne przeżycia, narażenie na stresory)<sup>(5)</sup>.

## KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Leczenie PMS różni się od leczenia PMDD, dlatego należy je różnicować, dokładnie ustalając obecność poszczególnych objawów i ich natężenie. Aby można było rozpoznać PMS wg ACOG, pacjentka powinna zgłaszać co najmniej jeden z afektywnych i somatycznych objawów występujący przez pięć dni przed miesiączką w co najmniej trzech kolejnych cyklach. Do objawów afektywnych zalicza się: obniżenie nastroju (depresja), złość, drażliwość, lęk, zażenowanie i izolację społeczną, natomiast objawami somatycznymi są: bóle głowy, nudności/wymioty, bolesność piersi i wzdęcie brzucha. Objawy PMS powinny zniknąć w ciągu czterech pierwszych dni krwawienia i nie powracać przez kolejnych 13 dni cyklu. Oczywiście należy wykluczyć osoby, u których wyżej wymienione objawy są spowodowane nadużywaniem narkotyków i/lub alkoholu, wynikiem hormonoterapii lub innej kuracji farmakologicznej. Decyzję o postawieniu diagnozy podejmuje się na podstawie wywiadu oraz dwumiesięcznej prospektywnej obserwacji wykresu objawów. Kryteria zawarte w ICD-10 są mniej restrykcyjne, wystarczy jeden objaw z listy, utrzymujący się pięć dni przed menstruacją: bolesność piersi, wzdęcie/zmiana masy ciała, ból głowy, pocenie stóp/rąk, objawy afektywne (depresja, złość, drażliwość, zażenowanie, nieprzystosowanie społeczne), trudności z koncentracją, zaburzenia snu, zmiana apetytu<sup>(6)</sup>.

Zarówno kryteria diagnostyczne dla PMDD zawarte w ACOG, jak i w DSM-IV wymagają obecności przynajmniej jednego afektywnego objawu o natężeniu umiarkowanym lub silnym oraz poważnego zaburzenia

funkcjonowania w pracy, domu, ograniczenia w życiu społecznym i towarzyskim. Kryteria diagnostyczne dla PMDD są bardziej restrykcyjne i jednoznaczne; musi występować pięć z 11 symptomów z listy, z czego przynajmniej jeden musi dotyczyć zaburzeń nastroju (depresyjny nastrój/zamartwianie się, lęk/napięcie, zmienność nastroju/płaczliwość, drażliwość/złość). Pozostałe objawy to: zaburzenia koncentracji uwagi, brak energii, zmniejszenie zainteresowania codzienną aktywnością, wycofanie z kontaktów towarzyskich, zmiana apetytu, zmiana wzorca snu, poczucie utraty kontroli, dolegliwości somatyczne. Wyżej wymienione objawy powinny występować przez większość cykli w ciągu roku i zostać potwierdzone w dwumiesięcznej obserwacji za pomocą specjalnych skal i wykresów. Narzędziami, które są pomocne w przygotowywaniu prospektywnych list objawów depresyjnych, behawioralnych i fizycznych, są: Daily Record of Severity of Problems (DRSP)<sup>(7)</sup>, Premenstrual Record of Impact and Severity of Menstruation (PRISM)<sup>(8)</sup>, Calendar of Premenstrual Experiences (COPE)<sup>(9)</sup>, Daily Symptom Report (DSR)<sup>(10)</sup>, Visual Analog Scale (VAS)<sup>(11)</sup>. Wszystkie kwestionariusze są podobne, a ich zadaniem jest zobiektywizowanie i kwalifikowanie (normalizowanie) danych dotyczących PMDD. PMDD powinno różnicować się z innymi zaburzeniami psychicznymi, ulegającymi zaostrzeniu w okresie przedmenstruacyjnym. Niestety, nie wiadomo u jakiego odsetka kobiet zaostrzeniu ulegają zaburzenia depresyjne i lękowe w fazie lutealnej. Nie tylko zaburzenia psychiczne nasilają się przed menstruacją, zjawisko to dotyczy prawdopodobnie również chorób somatycznych, takich jak: anemia, endometrioza, choroby tarczycy, migrena, cukrzyca, astma, epilepsja, alergia, zespół jelita drażliwego i choroby autoimmunologiczne.

### LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Jeszcze w trakcie diagnozowania, kiedy pacjentka po pierwszej wizycie jest proszona o prowadzenie obserwacji nasilenia poszczególnych objawów każdego dnia cyklu przez okres dwóch miesięcy, powinno się wdrożyć i restrykcyjnie przestrzegać niefarmakologicznych metod leczenia PMS i PMDD. Zaleca się modyfikację diety: zmniejszenie spożywania soli (szczególnie w drugiej połowie cyklu), ograniczenie napojów gazowanych oraz zawierających kofeinę i alkohol, znaczne zmniejszenie spożywania prostych węglowodanów (słodycze). Pacjentki powinny prowadzić zdrowy tryb życia, dbać o kondycję fizyczną (joga, aerobik, relaks, pływanie, tenis itp.), regularnie ćwiczyć, unikać stresujących sytuacji, udzielać się towarzystwu, dbać o dobre samopoczucie. Wyżej wymienione zabiegi mają na celu zmniejszenie liczby i nasilenia objawów somatycznych w przebiegu PMS. Badania dowodzą skuteczności terapii behawioralno-poznawczej (CBT), suplementacji wapnia w dawce 1200 mg/dobę

oraz stosowania L-tryptofanu w dawce 6 g/dobę od momentu owulacji do menstruacji.

W kilku opublikowanych badaniach dowiedziono, że CBT poprawia ogólne funkcjonowanie oraz zwiększa tolerancję objawów psychicznych i fizycznych<sup>(2)</sup>. Zdecydowanie lepsze wyniki osiągnęły grupy kobiet z niewielką wiedzą, nieuświadomione. Pozytywne rezultaty występowały również przy stosowaniu treningu umiejętności (Morse, 1991)<sup>(12)</sup> i terapii relaksacyjnej stosowanej dwa razy dziennie (Goodale, 1990)<sup>(13)</sup>.

Udowodniono również, że węglan wapnia w dawce 1200 mg/dobę redukuje symptomy PMS (dwa kontrolowane badania Thys-Jacobs – 1989, 1998)<sup>(14,15)</sup>. L-tryptofan w dawce 6 mg/dobę przyjmowany od dnia owulacji do trzeciego dnia menstruacji również częściowo zmniejszał objawy (Steinberg, 1999)<sup>(16)</sup>.

Suplementacja magnezem okazała się skuteczna w jednym kontrolowanym placebo badaniu (Facchinetti, 1991)<sup>(17)</sup>. Kobiety z PMS mają obniżony poziom magnezu w erytrocytach i leukocytach przy prawidłowym stężeniu w osoczu. Sądzono, że niedobór magnezu, będący kofaktorem różnych reakcji enzymatycznych, może nasilać pewne objawy. Stosowane dawki od 200 do 400 mg/dobę jednorazowo zmniejszały retencję płynów w organizmie i tym samym zmniejszały nasilenie dolegliwości somatycznych (bolesność piersi, wzdęcia).

Uzyskano sprzeczne wyniki na temat skuteczności witaminy B<sub>6</sub> w dawce 50-100 mg/dobę<sup>(18,19)</sup> oraz witaminy E w dawce 400 IU/dobę<sup>(20)</sup>. Witamina B<sub>6</sub> jest kofaktorem w syntezie neurotransmiterów, mogłaby zatem wpływać na objawy afektywne, jednak dawka większa niż 100 mg/dobę może powodować obwodową polineuropatię, a mniejsze dawki nie są skuteczne. Witamina E teoretycznie zmniejsza liczbę i nasilenie objawów afektywnych (obniżenie nastroju, lęk) oraz bolesność piersi poprzez wpływ na syntezę prostaglandyn i na neurotransmisję w OUN.

### MECHANIZM POWSTAWANIA PMS/PMDD

Działania niefarmakologiczne łagodzą objawy w przebiegu PMS, ale nie w przypadku PMDD. Lekami stosowanymi w leczeniu ostrego PMS i PMDD są SSRI, SNRI, klomipramina, anksjolityki, buspiron, leki wpływające na gospodarkę hormonalną (danazol, hormonalne środki antykoncepcyjne, GnRH analogi, bromokryptyna), diuretyki (spironolakton). Skuteczność SSRI świadczy o tym, że dominującą rolę w rozwoju PMDD odgrywa układ serotoninowy. W różnych badaniach pozytywne rezultaty działania SSRI dotyczyły od 52% do 69% badanych, podczas gdy po placebo dotyczyły one od 15% do 47% badanych<sup>(21)</sup>. Wyniki te są podobne do uzyskiwanych w trakcie leczenia dużej depresji i innych zaburzeń afektywnych wynikających z dysfunkcji układu serotoninowego. Istnieją jednak różnice między PMDD a innymi zaburzeniami depresyjnymi. Po pierwsze efek-

ty leczenia SSRI pojawiają się bardzo szybko po wdrożeniu leczenia (już po kilku dniach, a nie tygodniach, jak to ma miejsce w przypadku leczenia depresji)<sup>(21)</sup>. Po drugie leki te są skuteczne, gdy podaje się je w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego, tzn. w sposób przerywany, jak i w trakcie systematycznego, codziennego ich stosowania<sup>(22)</sup>. Te różnice sugerują, że mechanizm powstania PMDD jest inny niż w przypadku zaburzeń nastroju, choć żaden z nich nie został dokładnie poznany. Zostały opisane pewne odmienności w zaburzeniach układu serotonergicznego u kobiet z PMDD, jednak ich kliniczna prezentacja wydaje się spekulacyjna i nie do końca zrozumiała. Do odmienności tych należą: zmniejszenie płytkowego czynnika wiążącego imipraminę w fazie lutealnej, zmniejszenie płytkowej serotoniny związanej i wychwyconej oraz obniżenie ogólnego poziomu serotoniny we krwi przed menstruacją, gorsza odpowiedź na tryptofan w drugiej połowie cyklu, mniejsza aktywność MAO w płytkach w fazie lutealnej w porównaniu z fazą folikularną<sup>(21)</sup>. W innym badaniu zaobserwowano zwiększoną liczbę miejsc wiązania paroksetyny w folikularnej fazie w porównaniu z grupą kontrolną. Zjawisko to zniknęło po zastosowaniu buszereliny, agonisty GnRH<sup>(23)</sup>. Odkrycia te przyczyniają się do postawienia hipotezy, że dysfunkcja transmisji serotonergicznego jest przyczyną powstania PMDD. Objawy PMDD, które wycofały się w trakcie leczenia fluoksetyną, powracają 24 godziny po podaniu metergoliny (antagonisty receptora serotoninowego), natomiast u zdrowych kobiet z grupy kontrolnej nie obserwowano zmian nastroju po zastosowaniu metergoliny<sup>(24)</sup>.

Przyczyn PMDD upatruje się również w działaniu hormonów płciowych. W dominującej obecnie teorii mówi się o nadwrażliwości i nadmiernej odpowiedzi serotoninowej w odpowiedzi na prawidłowe stężenia hormonów produkowanych przez jajniki. Dowodem na ogromną rolę hormonów płciowych w powstawaniu PMDD jest remisja objawów pod wpływem stosowania agonisty GnRH – leuprolidu i ponowne ich pojawienie się po odstawieniu leku<sup>(25)</sup>. W jednym z badań wysunięto hipotezę, że progesteron i estradiol są czynnikami inicjującymi wystąpienie objawów u kobiet z PMS. Dwóm grupom: chorym z PMDD i zdrowym kobietom podano leuprolid, by wywołać stan menopauzy, następnie kobiety z PMDD, u których wystąpiła poprawa, i kobiety zdrowe z próby kontrolnej zostały poddane badaniu krzyżowemu z podwójnie ślepą próbą przez podanie progesteronu i estradiolu lub placebo. Znaczący był powrót objawów po podaniu progesteronu i estradiolu u osób z PMDD, którego nie obserwowano w grupie kontrolnej. Objawy PMDD nie wystąpiły u kobiet z PMDD, które przyjmowały nadal leuprolid i otrzymały placebo. Allopregnanolon jest metabolitem progesteronu, który moduluje działanie GABA receptorów w sposób podobny do benzodiazepin i barbituranów, zmniejszając nasilenie lęku. Kobiety z PMDD mają prawdopodobnie

zmniejszoną wrażliwość receptorów GABA i nieprawidłowe stężenie allopregnanolonu. Niektórzy badacze zwracają uwagę na różnice w stężeniu beta-endorfin w okresie okołoolulatoryjnym i przed menstruacją, lecz zależność ta nie została jeszcze udowodniona.

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Najdokładniej przebadaną grupą leków w leczeniu PMDD są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – SSRI. Leki te pozytywnie wpływają na objawy nie tylko emocjonalne (drażliwość, napięcie, lęk, obniżenie nastroju), ale również somatyczne (wzdęcia, bolesność piersi, zmiany apetytu, dolegliwości bólowe). Ważny jest też fakt, że poprawiają psychospołeczne funkcjonowanie, jakość życia i wykonywanie pracy. Pozytywne efekty terapii obserwowane są bardzo wcześnie, już w trakcie pierwszego cyklu. Mechanizm nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że może być związany ze zwiększeniem stężenia allopregnanolonu. Istnieją różne metody podawania SSRI: system przerywany, półprzerywany i ciągły. Terapia ciągła polega na codziennym przyjmowaniu leków w tej samej dawce. Ten sposób leczenia jest polecany kobietom ze współistniejącymi zaburzeniami nastroju czy lękowymi, kobietom, które mają poronne objawy w fazie folikularnej, oraz tym, które mają problemy z zapamiętaniem, kiedy powinny zacząć brać leki, a także pacjentkom, u których pojawiły się objawy po nagłym odstawieniu SSRI. Dawki leków stosowane w tym modelu leczenia są takie same jak w przypadku leczenia depresji (fluoksetyna w dawce 20-60 mg/dobę, sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, paroksetyna w dawce 10-30 mg/dobę, citalopram w dawce 5-20 mg/dobę). Forma przerywanego stosowania leków ogranicza się do dwóch tygodni przed menstruacją i kończy pierwszego, drugiego dnia krwawienia. Stosowana jest u kobiet regularnie miesiączkujących, zdyscyplinowanych, pamiętających o terminie rozpoczęcia i zakończenia farmakoterapii, u kobiet, u których pojawiają się objawy niepożądane (np. zaburzenia seksualne, snu, bóle głowy), oraz u tych, które nie mają zaburzeń nastroju w fazie folikularnej. Randomizowane kontrolowane badania wskazują na efektywność fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny i citalopramu podawanych tylko w fazie lutealnej<sup>(22)</sup>.

Półprzerywany sposób polega na codziennym przyjmowaniu leków ze zwiększeniem dawki w fazie lutealnej. Ten sposób leczenia stosuje się sporadycznie, gdy pacjentki mają objawy niepożądane w trakcie codziennego stosowania leku, a w trakcie leczenia przerywanego w fazie folikularnej występują objawy PMDD lub współistniejących zaburzeń. Inne leki serotoninowe również znalazły zastosowanie kliniczne, np. wenlafaksyna (SNRI) czy klomipramina (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny). Pozostałe leki znajdują zastosowanie w drugim rzucie, np. alprazolam, buspiron, doustne środki anty-

konieczne (drospirenon), agoniści GnRH, danazol, bromokryptyna, spironolakton<sup>(26)</sup>.

Alprazolam jest GABA agonistą, wykazuje skuteczność w łagodzeniu lub usuwaniu takich dolegliwości, jak: napięcie, lęk, drażliwość, wrogość<sup>(27)</sup>. W nielicznych badaniach wykazano również skuteczność buspironu (5HT agonista)<sup>(28)</sup>.

Objawy PMDD nie pojawiają się u kobiet po menopauzie, które nie stosują HTZ, ani u dziewcząt przed pokwitaniem. Zauważono również, że objawy PMDD znikają u kobiet poddanych ooforektomii (obustronne usunięcie jajników). Tej ostatniej metody nie stosuje się ze względu na dużą inwazyjność i wiele objawów niepożądanych (bezpłodność, osteoporoza, objawy okresu przekwitania)<sup>(29)</sup>.

Farmakologiczną menopauzę można wywołać, stosując agonistów GnRH. W wielu badaniach wykazano ich skuteczność, jednak u części kobiet występują uciążliwe objawy hipostrogenizmu, np. uderzenia gorąca, bóle głowy, suchość błony śluzowej pochwy, bóle mięśniowe i stawowe<sup>(30)</sup>. Terapię tę powinno się stosować, gdy inne metody nie są skuteczne, a czas jej trwania nie przekracza sześciu miesięcy.

W celu zmniejszenia ryzyka chorób układu krążenia można stosować suplementację małymi dawkami estrogenów i progesteronu, ale istnieje ryzyko, że nawet małe dawki tych preparatów mogą inicjować objawy PMDD. W ciągu ostatnich 10 lat badano również skuteczność androgenów i ich pochodnych w leczeniu PMDD. Danazol jest słabą syntetyczną pochodną androgenową blokującą sekrecję FSH (folitropina) i LH (lutropina), a co za tym idzie powodującą spadek produkcji hormonów jajnikowych. W dawce 200 mg/dobę częściowo redukuje objawy emocjonalne i somatyczne, zwłaszcza migrenę i mastalgię. Niektóre kobiety przy takiej dawce leku mają owulacyjne cykle, a należy pamiętać, że danazol powoduje wrylizację płodu. W większych dawkach (600-800 mg/dobę) blokuje owulację i powoduje objawy uboczne, np. utratę miesiączki, wzrost masy ciała, retencję płynów w organizmie, trądzik, hirsutyzm<sup>(31,32)</sup>.

Doniesienia o wpływie doustnej antykoncepcji (OCP) bywają sprzeczne. Szczególnie trudno jest ocenić jej wpływ na objawy PMS, gdyż hormonalne środki antykoncepcyjne mogą powodować takie objawy, jak: bolesność piersi, wzdęcia, zatrzymanie wody, zaburzenia nastroju. Niektórzy badacze twierdzą, że trzymiesięczna przerwa w stosowaniu OCP jest niezbędna do oddzielenia objawów związanych z ich stosowaniem i objawów PMDD wynikających z naturalnych hormonów płciowych<sup>(33,34)</sup>.

Elias Eriksson w 1992 r. ogłosił, że kobiety z PMS mają wyższe stężenie wolnego testosteronu we krwi w późnej fazie lutealnej, i zasugerował, że może on być przyczyną przedmenstruacyjnej drażliwości i dysforii, a czasami również impulsywności. Zaburzenia nastroju występujące u części kobiet stosujących OCP mogą wynikać z faktu, iż zawarte w nich progestageny są pochodny-

mi testosteronu (pochodna 19-nortestosteronu), natomiast wzdęcia i bolesność piersi są efektem części estrogenowej OCP<sup>(35)</sup>.

W ciągu ostatnich 40 lat zawartość pigułek antykoncepcyjnych zmieniała się: zawartość estradiolu zmniejszyła się ze 100 do 20-30 µg, również dawki progestagenów uległy redukcji, a także pojawiły się pochodne o różnym profilu działania. Jednym ze stosowanych obecnie progestagenów jest drospirenon, pochodna spironolaktonu. Substancja ta ma właściwości antymineralokortykoidowe, antyandrogenowe i progestagenowe. Środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon zamiast 19-nortestosteronu powinny dzięki działaniu podobnemu do spironolaktonu zmniejszać retencję wody w organizmie, wzdęcia, wzrost masy ciała i bolesność piersi, a dzięki właściwościom antyandrogenowym zmniejszać napięcie, drażliwość, labilność, trądzik i hirsutyzm.

Parsey i Pong (2000) prowadzili badania wieloosrodkowe nad skutecznością, bezpieczeństwem i regulacją cyklu preparatu Yasmin składającego się z 3 mg drospirenonu i 30 µg estradiolu<sup>(36)</sup>. Objawy PMS miało 261 kobiet, w tym 82 spełniały kryteria PMDD (COPE), preparat stosowano przez sześć kolejnych cykli. Yasmin okazał się skuteczną i bezpieczną metodą antykoncepcji. Uzyskano również redukcję większości objawów związanych z cyklem menstruacyjnym, jednak tylko kilka parametrów uległo istotnej statystycznie zmianie: zwiększony apetyt, chęć izolacji społecznej, zamartwianie się i trądzik. Brak znamienności statystycznej pozostałych parametrów spowodowany był wysoką odpowiedzią na placebo.

Brown (2001), prowadząc badania nad tym samym preparatem, uzyskał znaczną redukcję objawów związanych z retencją wody w organizmie oraz objawów afektywnych mierzonych skalą WHAQ (Women's Health Assessment Questionnaire)<sup>(37)</sup>. Pozytywne zmiany w zakresie witalności, redukcji lęku i poprawy ogólnego samopoczucia (Psychological General Well-Being Index) stwierdził Apter (2003) u kobiet między trzecim a szóstym miesiącem stosowania preparatu Yasmin<sup>(38)</sup>.

Bromokryptyna – agonista dopaminy – zmniejsza stężenie prolaktyny, a tym samym działa korzystnie na dolegliwości związane z gruczołem piersiowym<sup>(39)</sup>.

Spironolakton, substancja moczopędna, ma dodatkowo niewielkie właściwości antyandrogenowe. Stosuje się ją przez 7-10 dni fazy lutealnej w dawkach 50-100 mg/dobę. Zmniejsza uczucie wzdęcia, obrzęki, bolesność piersi i trądzik. W trakcie kuracji należy monitorować poziom potasu, ponieważ spironolakton powoduje jego retencję w organizmie.

## PODSUMOWANIE

Leki z grupy SSRI są lekami pierwszego rzutu w leczeniu PMDD, są dobrze tolerowane, a efekt ich działania pojawia się już w trakcie pierwszych dwóch tygodni stosowania. Terapia przerywana jest równie skuteczna

jak codzienne przyjmowanie leków. Inne leki, buspiron czy benzodiazepiny, również mogą być stosowane do leczenia objawów przedmenstruacyjnych, ale efekt ich działania jest tylko częściowy. Duże nadzieje wiąże się z drospironem, jednak brak badań kontrolowanych placebo potwierdzających jednoznacznie jego działanie zarówno na objawy somatyczne, jak i związane z zaburzeniami nastroju.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Frank R.T.: The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1931; 26: 1053-1057.
2. Rapkin A.: A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 suppl. 3: 39-53.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. 4, American Psychiatric Association, Washington, DC 1996.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Premenstrual syndrome. Washington, DC, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin nr 15, 2000.
5. Kaur G., Gonsalves L., Thacker H.L.: Premenstrual dysphoric disorder: a review for the treating practitioner. *Cleve. Clin. J. Med.* 2004; 71: 303-321.
6. Mental, behavioral and developmental disorders. W: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). World Health Organization, Geneva 1996.
7. Endicott J., Nee J., Harrison W.: Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch. Womens Ment. Health* 2006; 9: 41-49.
8. Reid R.L.: Premenstrual syndrome. *Curr. Probl. Obstet. Gynecol. Fertil.* 1985; 8: 1-57.
9. Mortola J.F., Girton L., Beck L., Yen S.S.: Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76: 302-307.
10. Freeman E.W., DeRubeis R.J., Rickels K.: Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res.* 1996; 65: 97-106.
11. Steiner M., Streiner D.L., Steinberg S. i wsp.: The measurement of premenstrual mood symptoms. *J. Affect. Disord.* 1999; 53: 269-273.
12. Morse C.A., Dennerstein L., Farrell E., Varnavides K.: A comparison of hormone therapy, coping skills training, and relaxation for the relief of premenstrual syndrome. *J. Behav. Med.* 1991; 14: 469-489.
13. Goodale I.L., Domar A.D., Benson H.: Alleviation of premenstrual syndrome symptoms with the relaxation response. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 649-655.
14. Thys-Jacobs S., Ceccarelli S., Bierman A. i wsp.: Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J. Gen. Intern. Med.* 1989; 4: 183-189.
15. Thys-Jacobs S., Starkey P., Bernstein D., Tian J.: Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 444-452.
16. Steinberg S., Annable L., Young S.N., Liyanage N.: A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 313-320.
17. Facchinetti F., Borella P., Sances G. i wsp.: Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78: 177-181.
18. Kleijnen J., Ter Riet G., Knipschild P.: Vitamin B6 in the treatment of the premenstrual syndrome – a review. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 847-852.
19. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Jones P.W., Shaughn O'Brien P.M.: Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318: 1375-1381.
20. London R.S., Murphy L., Kitlowski K.E., Reynolds M.A.: Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 1987; 32: 400-404.
21. Freeman E. W.: Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs* 2004; 18: 453-468.
22. Steiner M., Pearlstein T., Cohen L.S. i wsp.: Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J. Womens Health (Larchmt.)* 2006; 15: 57-69.
23. Bixo M., Allard P., Bäckström T. i wsp.: Binding of [<sup>3</sup>H] paroxetine to serotonin uptake sites and of [<sup>3</sup>H] lysergic acid diethylamide to 5-HT<sub>2A</sub> receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 551-564.
24. Roca C.A., Schmidt P.J., Smith M.J. i wsp.: Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1876-1881.
25. Schmidt P.J., Nieman L.K., Danaceau M.A. i wsp.: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 209-216.
26. Johnson S.R.: Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric Disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104: 845-859.
27. Harrison W.M., Endicott J., Nee J.: Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 270-275.
28. Brown C.S., Ling F.W., Farmer R.G., Stone B.: Buspiron in the treatment of premenstrual syndrome. *Drug Ther.* 1990; 20 suppl.: S112-S121.
29. Casper R.F., Hearn M.T.: The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 105-109.
30. Mortola J.F., Girton L., Fischer U.: Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 252A-252F.
31. Halbreich U., Rojansky N., Palter S.: Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 1066-1069.
32. O'Brien P.M.S., Abukhalil I.E.H.: Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180: 18-23.
33. Freeman E.W., Kroll R., Rapkin A. i wsp.: PMS/PMDD Research Group: Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001; 10: 561-569.
34. Sulak P.J., Scow R.D., Preece C. i wsp.: Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 261-266.
35. Eriksson E., Sundblad C., Lisjo P. i wsp.: Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 195-204.

36. Parsey K.S., Pong A.: An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000; 61: 105-111.
37. Brown C., Ling F., Wan J.: Effect of a new monophasic oral contraceptive on perimenstrual symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97 (supl. 1): S9.
38. Apter D., Borsos A., Baumgartner W. i wsp.: Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2003; 8: 37-51.
39. Andersch B.: Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1983; 38: 643-646.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.  
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.  
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.  
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.  
Druk zamówienia znajduje się na stronie [www.psychiatria.com.pl](http://www.psychiatria.com.pl)