

Leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

Guidelines Committee, Green-top Guideline, numer 48, grudzień 2007

1. Cel i zakres

Celem tych wytycznych jest przegląd metod rozpoznawania i leczenia zespołu napięcia przedmiesiączkowego (premenstrual syndrome, PMS), a zwłaszcza dowodów dotyczących leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego.

2. Wprowadzenie

U około 5% kobiet występują ciężkie objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego, takie jak: depresja, lęk, drażliwość, utrata pewności siebie oraz objawy przedmiotowe, w tym wzdęcia i bolesność piersi. Obecnie nie ma jednomyślności w kwestii leczenia PMS, a liczba dostępnych metod jest duża.

2.1. Definicja PMS

Według roboczej definicji PMS to: „objawy fizyczne, behawioralne i psychologiczne, bez choroby organicznej lub psychicznej, które regularnie powracają w fazie lutealnej każdego cyklu miesiączkowego (jajnikowego) i ustępują lub znacznie słabną wraz z końcem miesiączki”.¹ Nasilenie i rodzaj objawów mogą być znacząco różne u różnych kobiet. Objawy PMS powodują znaczne upośle-

dzenie codziennej aktywności i dlatego odróżnia się je od objawów zwykle występujących przed miesiączką (tab. 1).

2.2. Etiologia i częstość występowania

Dokładna etiologia PMS pozostaje nieznana, jednak kluczowe znaczenie wydaje się mieć cykliczna aktywność jajników oraz wpływ estradiolu i progesteronu na neurotransmitery, takie jak serotonina i kwas gammaaminomasłowy (GABA). Niewystępowanie PMS przed okresem dojrzewania, w czasie ciąży i po menopauzie przemawia za teorią o istotnym znaczeniu cyklicznej aktywności jajnika. Częstość występowania ciężkiego PMS jest zmienna i wynosi 3-30%.^{2,3} PMS występuje częściej u kobiet otyłych, mniej aktywnych fizycznie i gorzej wykształconych. Rzadziej występuje u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną.

3. Identyfikacja dowodów i ich ocena

Wytyczne RCOG zostały napisane zgodnie ze standardami metodologii tworzenia RCOG Green-top Guidelines. Przeszukano Cochrane Library (obejmującą Cochrane Database of Systemic Reviews, DARE i EMBASE), TRIP, Medline (1966-2006), PsychINFO (1960-2006), CINAHL (1992-2006), BNI (1985-2006). Bazy danych, z włączeniem wszystkich podtytułów, zostały przeszukane z zastosowaniem terminów MeSH i słów kluczowych: „zespół napięcia przedmiesiączkowego”, „napięcie przedmiesiączkowe”, „zaburzenie dysforyczne późnej fazy lutealnej”, „PMDD”, „PMS”, „LLPDD”, „PMT”. Poszukiwania zostały ograniczone do badań dotyczących ludzi opublikowanych w języku angielskim. Przeszukano również Na-

tional Library for Health i National Guidelines Clearing House w celu znalezienia odnoszących się do PMS wytycznych i artykułów przeglądowych. Skierowano również pytania do przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego i badaczy dotyczące braku badań oraz dyskusji z grupami wsparcia dla pacjentek, np. National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS).

4. Jak rozpoznaje się PMS?

Badając kobietę z PMS, należy przeanalizować dzienniczek zawierający prospektywny zapis objawów występujących w ciągu dwóch cykli miesiączkowych, ponieważ retrospektywna ocena objawów jest niewiarygodna. [✓]

Dostępna są różne dzienniczki, ale Daily Record of Severity of Problems (codzienny zapis nasilenia objawów, DRSP) jest dobrze zaprojektowany i prosty do stosowania przez pacjentki (zobacz dodatek 1).⁴

Typowe objawy psychologiczne to: wahania nastroju, drażliwość, depresja, poczucie utraty kontroli; objawy przedmiotowe: tkliwość piersi, wzdęcia i bóle głowy; objawy behawioralne: zmniejszenie zdolności wzrokowo-przestrzennych i poznawczych oraz zwiększenie liczby wypadków.

5. Jak należy leczyć PMS?

W trakcie leczenia PMS:

- przed włączeniem leczenia należy rozważyć udzielenie informacji na temat aktywności fizycznej, diety, ograniczenia stresu

Jest to pierwsze opracowanie wytycznych. Poniższe wytyczne w imieniu Guidelines and Audit Committee Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotował Dr N Panay MRCOG, London i zrecenzowali:

Ms G Andrews, National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS); Dr LE Caird FRCOG, Inverness, Scotland; Dr VJ Kay MRCOG, Dundee, Scotland; RCOG Consumers' Forum; Professor JWW Studd FRCOG, London; Dr CP West FRCOG, Edinburgh, Scotland. Z ramienia Guidelines and Audit Committee głównymi recenzentami byli: Mrs CE Overton MRCOG, Bristol; Dr E Mavrides, London; Professor PMS O'Brien FRCOG, Stoke-on-Trent; Dr TA Mahmood FRCOG, Kircaldy, Scotland.

Za ostateczną wersję odpowiada Guidelines and Audit Committee RCOG.

TABELA 1

Definicje różnych typów zespołu przedmiesiączkowego

Typ	Definicja
Zespół przedmiesiączkowy	Objawy PMS trwające do miesiączki i całkowicie ustępujące wraz z końcem krwawienia
Łagodny	Nie wpływa na życie osobiste, społeczne, zawodowe
Umiarkowany	Wpływa na życie osobiste, społeczne, zawodowe, ale pacjentka jest w stanie funkcjonować i współdziałać z innymi, chociaż nie w pełni możliwości
Ciężki	Brak możliwości funkcjonowania osobistego, społecznego i zawodowego – wycofanie się z aktywności społecznych i zawodowych (oporność na leczenie)
Przedmiesiączkowe zaostrezenie	Współistnienie zaburzeń psychopatologicznych, fizycznych lub innych chorób z niecałkowitym ustąpieniem objawów po zakończeniu miesiączki
Przedmiesiączkowy zespół dysforyczny	Są to kryteria stosowane w badaniach naukowych, nie są powszechnie używane poza USA. Ta definicja ciężkiego PMS została przyjęta przez American Psychiatric Association

- kobiety, u których stwierdza się chorobę psychiczną oraz PMS, należy skierować do psychiatry
- należy postugiwać się dzienniczkami miesiączek (DRSP) dla oceny skuteczności leczenia. [✓]

Nie zbadano dokładnie skuteczności zmiany stylu życia obejmującej zwiększenie dbałości o siebie, stosowanie diety ubogowęglowodanowej oraz zmniejszenie stresu, ale jest to dobra porada służąca poprawie ogólnego stanu zdrowia i należy rozważyć zastosowanie tej metody przed włączeniem leczenia. Istnieją dowody pochodzące z badań nierandomizowanych, że aktywność fizyczna zmniejsza nasilenie objawów PMS.⁵ Ważne, aby na wstępie nie stosować złożonych interwencji ginekologicznych i hormonalnych.

6. Włączanie leczenia

6.1. Jaki jest najodpowiedniejszy schemat leczenia kobiet z ciężkim PMS?

Na początkowym etapie leczenia PMS konsultacja ginekologiczna jest niezbędna, jeśli zawiodły proste metody postępowania lub jeśli nasilenie objawów PMS wymaga zastosowania interwencji ginekologicznej. [✓]

Większość pacjentek z PMS powinna być leczona przez lekarzy rodzinnych. Ważne, aby mieć wiedzę o istnieniu tej choroby i być przygotowanym do jej leczenia. Najlepiej, aby kobieta z ciężkimi objawami PMS była leczona przez zespół interdyscyplinarny, w skład którego mógłby wchodzić ginekolog pracujący w szpitalu lub w przychodni, psychiatra lub psycholog, dietetyk i terapeuta. Chociaż taka opieka rzadko jest zapewniana przez National Health Service (NHS), to skierowanie do ginekologa powinno być zarezerwowane dla kobiet z rozpoznanym PMS, które nie uzyskały poprawy w wyniku stosowania prostych metod leczenia. Jeśli pacjentka ma dostęp do opieki wielospecjalistycznej, to z diagnostycznego i terapeutycznego punktu widzenia jest to korzystne dzięki możliwości zastosowania szerokiego wachlarza interwencji, począwszy od zmian stylu życia, poprzez terapię behawioralną, a na rzadko koniecznych interwencjach ginekologicznych skończywszy.⁶

6.2. Jakie znaczenie ma oferowanie przez zespół leczący PMS szerokiego zakresu metod leczenia (tradycyjnych i uzupełniających)?

W leczeniu kobiet z PMS korzystne jest podejście zintegrowane, które uwzględnia medycynę alternatywną,

choć stosowanie jej nie zostało oparte na dowodach naukowych. [✓]

Chociaż wiele terapii alternatywnych w PMS nie jest opartych na dowodach naukowych, generalnie lekarze są zgodni, że zintegrowane podejście jest skuteczne u większości chorych.⁷ Rycina podsumowuje oparte na dowodach naukowych farmakologiczne metody leczenia kobiet z umiarkowanymi do ciężkich objawami PMS lub tych, u których zawiodły proste metody postępowania. Dostęp do specjalistów medycyny alternatywnej i psychologii klinicznej oraz do specjalistycznych poradni zajmujących się leczeniem PMS jest ograniczony zarówno w NHS, jak i w sektorze prywatnym.

6.3. Stosowanie niezarejestrowanych metod leczenia PMS

Leczenie PMS za pomocą niezarejestrowanych metod jest akceptowalne, jeśli istnieją dowody potwierdzające ich skuteczność. [✓]

Najbardziej skuteczne metody leczenia PMS nie zostały zarejestrowane w tym wskazaniu.

7. Medycyna alternatywna

Czy istnieją jakiegokolwiek przesłanki do stosowania terapii alternatywnych?

Podczas leczenia PMS uzupełniające leki mogą przynosić korzyści, ale lekarze muszą sobie zdawać sprawę, że:

- dane pochodzące z badań klinicznych są ograniczone i mają niewystarczającą moc statystyczną
- lekarz kierujący ponosi odpowiedzialność prawną za dobrostan pacjentki, którą kieruje na terapię alternatywną.
- mogą wystąpić interakcje z konwencjonalnymi lekami [✓]

Trudno ocenić prawdziwą wartość większości tych terapii, ponieważ to leczenie jest dostępne bez recepty i bez zalecenia przez lekarza oraz nie ma kontroli nad jego skutecznością i bezpieczeństwem. Większość z nich

nie została zarejestrowana w leczeniu PMS.

Pewne obawy budzą fototerapia jasnym światłem i możliwość wystąpienia retinopatii⁸ oraz interakcje z innymi lekami. Szczególnie dziurawiec charakteryzuje się długą listą interakcji.

8. Terapia behawioralna w leczeniu ciężkiego PMS

W leczeniu kobiet z ciężkim PMS należy rutynowo rozważyć zastosowanie terapii behawioralnej jako jednej z możliwości leczenia. [A]

Ta grupa pacjentek powinna mieć dostęp do opieki psychologa klinicznego. [✓]

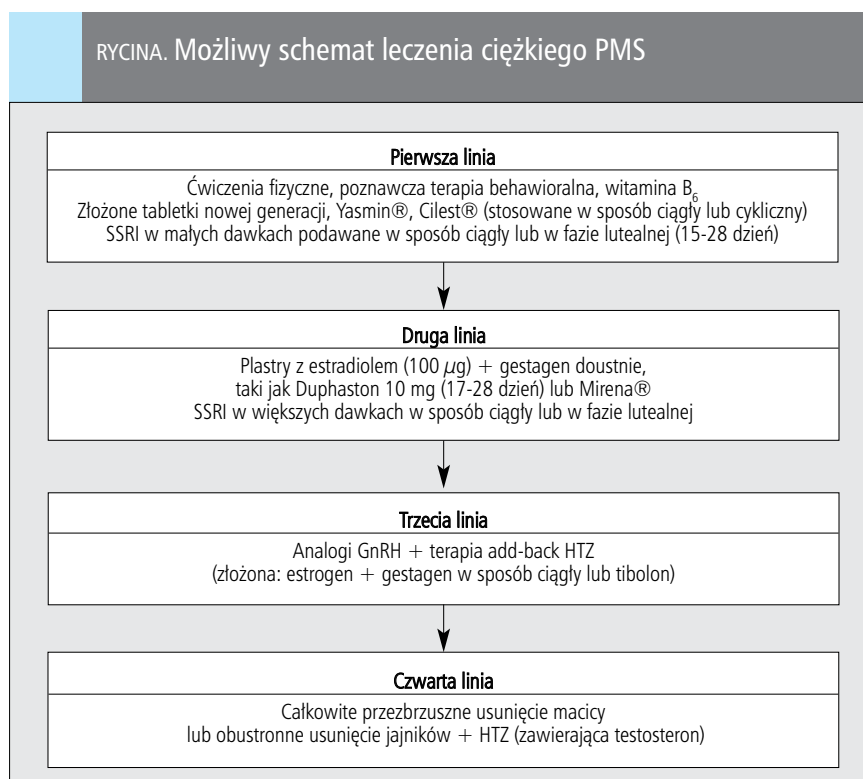
W najnowszym 6-miesięcznym badaniu randomizowanym porównano względną skuteczność fluoksetyny (20 mg/24 h), 10 sesji terapii behawioralnej (cognitive behavioural therapy, CBT) i terapii łączonej (fluoksetyna + CBT) u kobiet z przedmiesiączkowym zespołem dysforycznym (premenstrual dysphoric disorder, PMDD).⁹ Po roku od zakończenia porównywanych terapii okazało się, że przyjmowanie fluoksetyny pozwalało uzyskać szybszą poprawę niż uzyskana w wyniku terapii behawioralnej, ale CBT gwarantowała dłuższe utrzymywanie się wyniku leczenia. Nie uzyskano dodatkowych korzyści ze stosowania złożonego schematu leczenia ani nie stwierdzono różnic w skuteczności między ocenianymi grupami. [Poziom dowódów Ib]

9. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w leczeniu PMS

9.1. Jakie są dowody skuteczności SSRI w leczeniu PMS?

Powyższe leki łagodzą przedmiotowe i psychologiczne objawy PMS. [B]

Wobec udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa SSRI/SNRI u doro-



stych należy stosować je jako terapię pierwszego wyboru w ciężkim PMS. [A]

Leki te mogą przepisywać jedynie klinicyści (ginekolodzy, psychiatry, lekarze rodzinni) będący ekspertami w tej szczególnej dziedzinie. [✓]

Commission of Human Medicines (wcześniej Committee on Safety of Medicines) akceptuje pogląd, że SSRI są skuteczne w leczeniu depresji i niepokoju, a w zarejestrowanych wskazaniach u dorosłych korzyści przewyższają ryzyko. [✓]

Coraz większa liczba dowodów wskazuje, że serotonina może odgrywać ważną rolę w patogenezie PMS. W leczeniu ciężkiego PMS/PMDD stosowano różne SSRI. Jedno z badań składało się dwóch faz: ze wstępnego okresu wypłukiwania z pojedynczą ślepą próbą, po którym następowało badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo, trwające sześć cykli miesięczkowych. Na podstawie analizy analogowej skali

wzrokowej (visual analogue scale, [VAS]) stwierdzono, że fluoksetyna w dawce 20 lub 60 mg w porównaniu z placebo istotnie zmniejszała nasilenie takich objawów, jak napięcie, drażliwość i dysforia, oraz objawów przedmiotowych ($p < 0,001$).¹⁰ W grupie z fluoksetyną średni wskaźnik poprawy odnotowanej w fazie lutealnej w porównaniu ze stanem wyjściowym był 4-6 razy większy niż w grupie placebo. Liczba działań niepożądanych zależała od dawki i była znacząco mniejsza w grupie placebo oraz w grupie otrzymującej 20 mg/24 h fluoksetyny niż w grupie leczonej 60 mg fluoksetyny na dobe ($p < 0,001$). Metaanaliza wszystkich dostępnych kontrolowanych badań randomizowanych ze SSRI stosowanych w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego potwierdziła ich większą skuteczność w porównaniu z placebo.¹¹

Oceniono również objawy przedmiotowe związane z PMDD, w tym tkliwość piersi, wzdęcia i bóle głowy.^{10,12} Na podstawie analizy skali VAS, PMTS-SR i PMTS-O potwierdzono

TABELA 2

Posumowanie alternatywnych metod leczenia

Rodzaj terapii uzupełniającej	Korzyści	Rodzaj badań	Liczba pacjentek w badaniu	Uwagi
Zmiany stylu życia (zmniejszenie spożycia alkoholu, kofeiny i rafinowanych węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym)	Nieznane	–	Niedostępna	Niedostępne
Refleksologia ⁴³⁻⁴⁵	Pewne korzyści	Małe badania bez grupy kontrolnej	38	–
Witamina B ₆ ⁴⁶⁻⁴⁷	Nie	Metaanaliza	940 (9 opublikowanych badań)	Przy stosowaniu dużych dawek obwodowa neuropatia. Department of Health and MCH ograniczył dzienną dawkę do 10 mg
Magnez ^{48,49}	Tak	Kontrolowane z podwójnie ślełą próbą	70 (2 opublikowane badania)	Stosowany przed miesiączką
Suplementy diety (preparaty multiwitaminowe) ⁵⁰⁻⁵³	Nieznane	–	400 (kilka opublikowanych badań)	Niejasne, które składniki są aktywne
Wapń/witamina D ⁵⁴⁻⁵⁷	Pewne korzyści	Badania kliniczno-kontrolne	30 (badania z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo)	–
Izoflawony ⁵⁸	Tak	Randomizowane z podwójnie ślełą próbą	49	Przed zaleceniem potrzebna jest większa liczba danych
Niepokalank pospolity ⁵⁹	Tak	Randomizowane z grupą kontrolną placebo	170	Nie ma standaryzowanych preparatów podlegających kontroli jakości
Dziurawiec ^{60,61}	Nieznane	Obserwacyjne	Mała	Istotne interakcje z konwencjonalnymi lekami. Brytyjski Lekospis radzi nie stosować jednocześnie SSRI
Ginkgo biloba ⁶²	Tak	Z grupą kontrolną placebo	143	Przed zaleceniem potrzebna jest większa liczba danych
Wyciągi kwiatowe ⁶³	Tak	Z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo	32	Przed zaleceniem potrzebna jest większa liczba danych
Olejek z pierwiosnka ⁶⁴⁻⁶⁶	Nie	Randomizowane z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo	156 z 3 randomizowanych badań kontrolnych	Skuteczny tylko w przypadku cyklicznej mastalgii
Terapia światłem ⁶⁷	Nieznane	Z podwójnie ślełą próbą randomizowane przekrojowe	14	Obawy dotyczące bezpieczeństwa ³⁹

Niniejsza tabela podsumowuje dostępne dane dotyczące uzupełniających metod leczenia. Wydaje się, że najlepsze dane dotyczą stosowania witaminy D/wapnia, magnezu i niepokalanika pospolitego.

istotne zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych u kobiet z PMDD przyjmujących fluoksetynę codziennie. Mechanizm działania pozostaje niejasny, jednak autorzy twierdzą, że percepcja objawów przedmiotowych poprawiła się dzięki korzystnemu wpływowi SSRI na nastrój. [Poziom dowodów Ib]

9.2. Czy dowody dotyczące stosowania SSRI w fazie lutelanej (od 2-4 tygodnia cyklu) są tak silne jak te dotyczące terapii ciągłej?

W leczeniu PMS rekomenduje się podawanie SSRI zarówno w fazie lutealnej cyklu, jak i sposobem ciągłym. [B]

Zwiększa się liczba dowodów dotyczących skuteczności leczenia kobiet z objawami przedmiesiączkowymi i dane wydają się być wiarygodne. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównano odpowiedź na sertralinę dawkowaną w schemacie lutealnym i sposobem ciągłym u 31 kobiet spełniających

kryteria ciężkiego zespołu napięcia przedmiesiączkowego, które ukończyły 3-miesięczne badanie podwójnie zaślepienie. Dane wskazują, że całkowite wskaźniki dziennego nasilenia objawów przedmiesiączkowych (daily symptom report, DSR) były mniejsze w grupie otrzymującej lek w fazie lutealnej każdego z 3 cykli, ale różnice nie były istotne statystycznie w porównaniu z grupą otrzymującą lek przez cały cykl. Dalsza analiza nasilenia każdego z 17 objawów notowanych w DSR wykazała znamienne złagodzenie wahań nastroju, napięcia nerwowego, uczucia utraty kontroli i dezorientacji podczas podawania leku w fazie lutealnej ($p < 0,05$).¹³ Istnieją też dane pozwalające przypuszczać, że lutealny schemat podawania leku wpływa korzystnie również na objawy, które utrzymują się po miesiączce.¹⁴ [Poziom dowodów Ib]

9.3. Czy istnieją jakiegokolwiek dowody wskazujące, kiedy należy zakończyć leczenie PMS selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)?

Zaleca się, aby SSRI stosowane metodą ciągłą odstawiać stopniowo w celu uniknięcia objawów odstawienia. Nie ma takiej konieczności, jeśli SSRI były stosowane w małych dawkach jedynie w fazie lutealnej. [✓]

Najczęściej występującymi objawami odstawienia lub znacznego zmniejszenia dawki SSRI są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, niepokój, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia snu, zmęczenie, objawy grypopodobne oraz potliwość, dlatego dawka powinna być zmniejszana przez kilka tygodni, aby uniknąć tych objawów.

9.4. Czy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych?

Kobiety z PMS leczone za pomocą SSRI należy uprzedzić o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nudności, bezsenność oraz spadek libido. [✓]

SSRI i SNRI powinny być przepisywane przez psychiatrów i lekarzy specjalizujących się w leczeniu kobiet z PMS, ponieważ u młodych osób z depresją opisano kilka przypadków samobójstw. [✓]

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) ostrzegła ostatnio, że tylko psychiatry i lekarze specjalizujący się powinni być uprawnieni do przepisywania SSRI i SNRI, ponieważ zanotowano próby samobójcze w bardzo małej grupie młodych ludzi leczonych z powodu depresji.¹⁵ Nie zaobserwowano tego zjawiska u osób leczonych z powodu PMS i PMDD.

9.5. Czy istnieją dowody, że inne schematy stosowania SSRI/SNRI poprawiają skuteczność?

W leczeniu kobiet z PMS skuteczność i występowanie działań niepożądanych SSRI można zoptymalizować, stosując schemat podawania w fazie lutelanej i wybierając nowsze preparaty. [A]

Stosowanie nowszych SSRI, takich jak cytalopram może spowodować ustąpienie objawów w przypadku, gdy inne SSRI zawiodły.¹⁶ Nasilenie objawów ciężkiego PMS zmniejsza się wtedy, gdy podaje się escitalopram w fazie lutealnej lub rozpoczyna wraz z pojawieniem się objawów, a tolerancja leku jest dobra.¹⁷ Kobiety z ciężkim PMS mogą lepiej reagować na schemat podawania leku w fazie lutealnej niż na schemat „w razie potrzeby”. Istnieją również dane popierające stosowanie SNRI w PMDD.¹⁸ [Poziom dowodów Ib]

9.6. Czy istnieją dane porównujące stosowanie SSRI z lekami blokującymi owulację lub dane na temat jednoczesnego podawania SSRI i stosowania metod hamowania owulacji?

Chociaż istnieją powody, aby przypuszczać, że terapia złożona może przynosić korzyści, nie ma żadnych danych potwierdzających tę możliwość.

10. Leczenie PMS za pomocą leków hormonalnych wpływających na cykl miesięczkowy

Czy leki hamujące owulację odgrywają rolę w leczeniu PMS?

Istnieje wiele leków, które hamują owulację, ale powodują poważne działania niepożądane, które mogą wpływać na skuteczność leczenia oraz okres, przez jaki mogą być stosowane.

10.1. Złożone doustne tabletki antykoncepcyjne

W trakcie leczenia pacjentek z PMS należy rozważyć zastosowanie nowszych rodzajów tabletek antykoncepcyjnych jako metody interwencji farmakologicznej pierwszego rzutu będącej bardziej skuteczną metodą leczenia PMS. [B]

Chociaż złożone tabletki antykoncepcyjne hamują owulację i często zmniejszają nasilenie objawów PMS, początkowo w randomizowanych badaniach prospektywnych nie wykazano korzyści z ich stosowania.¹⁹ Prawdopodobnie dlatego, że codzienne stosowanie progestagenu zawartego w tabletkach drugiej generacji (np. lewonorgestrelu, noretysteronu) powoduje ponowne pojawienie się objawów podobnych do PMS. Nowsze złożone tabletki antykoncepcyjne (Yasmin®, Schering Healthcare) zawierają gestagen o działaniu antymineralokortykoidowym i antyandrogenowym, drospirenon. Wyniki wstępnych badań wskazują, że ma on korzystne działanie. Istnieją dane z badań obserwacyjnych oraz małych randomizowanych potwierdzających jego skuteczność.²⁰

Randomizowane badanie kontrolowane obejmujące 450 kobiet wykazało, że wersja niskodawkowa Yasmin (Yaz®, zawierająca 20 µg etynyloestradolu i 3 mg drospirenonu) jest skuteczna w leczeniu PMDD.²¹ Ta doustna tabletki antykoncepcyjna nie jest jednak jeszcze dostępna w Wielkiej Brytanii, a do stosowania w PMDD została zarejestrowana tylko w Stanach Zjednoczonych.

10.2. Czy złożone tabletki antykoncepcyjne należy stosować w schemacie ciągłym, czy cyklicznym?

Pojawiające się dane pozwalają przypuszczać, że lecząc kobiety z PMS należy raczej rozważyć stosowanie tabletek antykoncepcyjnych w schemacie ciągłym niż cyklicznym. [✓]

Logiczne przesłanki wskazują, że terapia ciągła wydaje się właściwsza, jednak istnieją ograniczone dane na potwierdzenie tej tezy. Najnowsze badanie wykazało, że 168-dniowy schemat podawania drospirenonu z etynyloestradiolem spowodował znaczne zmniejszenie nasilenia objawów charakterystycznych dla zespołu napięcia przedmiesiączkowego w porównaniu ze standardowym schematem 21/7 dni.²² Konieczne są dalsze dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, aby umożliwić zalecenie tego schematu.

10.3. Estradiol stosowany przezskórnie (plaster, implant)

Jaka jest idealna dawka i droga podania?

Wykazano, że estradiol podawany przezskórnie, w postaci implantu lub plastra, w połączeniu z progestagenem podawanym cyklicznie, jest skuteczny w leczeniu objawów przedmiotowych i psychicznych ciężkiego PMS. [A]

Podczas stosowania estradiolu (plaster lub implant) u kobiet z PMS w celu zahamowania owulacji, należy zalecić alternatywne metody barierowe lub wewnątrzmaciczne antykoncepcji. [✓]

Podczas stosowania preparatów dostępnych stężenia estradiolu są niewystarczające do zahamowania aktywności jajników. W badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, że implant z 17β estradiolem stosowany razem z progestagenem cyklicznie jest skuteczny w leczeniu przedmiotowych i psychicznych objawów ciężkiego PMS. Gdy stosowano implant 100-mikrogramowy, był on znacznie skuteczniejszy w porów-

naniu z placebo.²³ Zarówno implanty, jak i plastry oceniono w badaniach kontrolowanych. Odkąd dostępne są plastry, implanty stosowane są znacznie rzadziej.

W badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo obejmującym 20 kobiet, w którym po 3 miesiącach dokonano zamiany grup, oceniono przezskórne plastry z estradiolem (200 µg) i stwierdzono, że są one bardzo skuteczne.²⁴ Kobiety w grupie leczonej aktywnie otrzymywały dwa plastry po 100 µg z estradiolem, a następnie placebo, a 20 kobiet leczono w odwrotnej kolejności. Istotną poprawę zaobserwowano w zakresie pięciu z sześciu negatywnych objawów z grupy objawów miesięczkowych Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) oraz sześciu z dziesięciu z grupy objawów przedmiesiączkowych Premenstrual Distress Questionnaire (PDQ). Istniały obawy, że 200 µg estradiolu w tygodniu to za duża dawka, aby stosować ją długo. W kolejnym badaniu randomizowanym²⁵ wykazano, że plastry zawierające 100 µg estradiolu stosowane dwa razy w tygodniu były tak samo skuteczne jak 200 µg w zmniejszeniu nasilenia objawów w ciężkim zespole napięcia przedmiesiączkowego, a ta dawka była lepiej tolerowana. [Poziom dowódów Ib]

Jak można zminimalizować nietolerancję progesteronu, aby zmaksymalizować skuteczność?

W leczeniu kobiet z PMS zaleca się stosowanie możliwie najmniejszej dawki progestagenu, aby zminimalizować działania niepożądane. [A]

Kobiety należy poinformować, że małe stężenie lewonorgestrelu w krążeniu uwalniane przez system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrellem (LNG-IUS) może początkowo wywołać działania niepożądane podobne do PMS (oraz krwawienia). [✓]

Stosowanie estradiolu w terapii ciągłej wymaga dodania progesteronu w schemacie cyklicznym (10-12 dni),

aby zapobiec rozrostowi endometrium u kobiet, które mają macicę. W badaniu dotyczącym leczenia dawką 100 µg z podawanym cyklicznie octanem noretysteronu (NETA) (1 mg) (10 dni/cykl), po ośmiu cyklach wykazano poprawę, w porównaniu z placebo, która utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy.²⁶ Wewnątrzmaciczne podawanie progestagenu pozwala uniknąć wchłaniania go do krwiobiegu, a przez to działań niepożądanych progestagenu. LNG-IUS, jako metoda suplementacji progestagenu, może maksymalnie poprawić skuteczność, minimalizując działania niepożądane podobne do objawów PMS. Niewielkie stężenie lewonorgestrelu w krążeniu uwolnione przez LNG-IUS początkowo może wywołać działania niepożądane podobne do PMS (oraz krwawienie) u kobiet, które nie tolerują progestagenu. Stosowanie LNG-IUS lub progesteronu dopochwowo (pessariów z cyklogestem lub 8% żelu Crinone – niezarejestrowanych w tym wskazaniu w tej grupie wiekowej) wciąż jednak może przynosić korzyści kobietom z nietolerancją progestagenu. [Poziom dowódów Ib]

10.4. Jaki wpływ wywiera estradiol przed menopauzą na endometrium i tkankę piersi?

Podczas leczenia kobiet z PMS za pomocą estradiolu należy je poinformować, że dysponujemy niewystarczającymi danymi, aby określić odległy wpływ na tkankę piersi i endometrium. [C]

Istnieją niewystarczające dowody, aby określić, czy występuje zwiększone ryzyko raka endometrium lub raka piersi u kobiet przed menopauzą stosujących przezskórne plastry oraz progestagen cyklicznie lub LNG-IUS. Brakuje danych pochodzących z randomizowanego badania kontrolowanego placebo, przeprowadzonego w dużej populacji, sprawdzających główne wyniki uzyskane po długim czasie. [Poziom dowódów IV]

10.5. Danazol

Jakie są dowody skuteczności działania danazolu w leczeniu PMS?

Chociaż leczenie małymi dawkami danazolu (200 mg dwa razy na dobę) jest skuteczne, to jego zastosowanie u kobiet z PMS należy rozważyć z punktu widzenia potencjalnego nieodwracalnego działania wirylizującego. [A]

Kobietom leczonym danazolem z powodu PMS należy zalecić stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia. [✓]

Cykliczną supresję można osiągnąć, stosując danazol – androgenowy steroid. Mansel i wsp. jako pierwsi ocenili wpływ danazolu na objawy PMS w badaniu randomizowanym na podstawie występowania bolesności piersi.²⁸ Wykazali korzystny wpływ na piersi, ale nie na objawy PMS. Inne badania wykazały większe korzyści.^{29,30} W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i skrzyżowaniem grup porównano trzy kolejne cykle stosowania danazolu w dawce 200 mg dwa razy na dobę z trzema cyklami stosowania placebo.³⁰ Spośród 31 kobiet 28 zakończyło co najmniej jeden cykl leczenia, w trakcie którego występowały objawy. W tym badaniu autorzy wykazali, że danazol w dawce 200 mg dwa razy na dobę był skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu nasilenia objawów ciężkiego PMS przed miesiączką. Ale ta wyższość zmniejsza się lub nawet odwraca, jeśli weźmie się pod uwagę cały cykl miesięczkowy. Można to tłumaczyć faktem, że leczenie danazolem powoduje pewne uciążliwe objawy, które u kobiet z PMS mogą zakłócać zwykle bezobjawową późną fazę folikularną. Jednym z sugerowanych rozwiązań tego problemu może być ograniczenie stosowania danazolu do fazy lutealnej. W jednym badaniu dotyczącym stosowania danazolu tylko w fazie lutealnej wykazano zmniejszenie nasilenia tylko objawów związanych z piersiami, ale przy występowaniu minimalnych działań niepożądanych.³¹ [Poziom dowodów Ib]

10.6. Analogi uwalniające gonadotropiny

Jak skuteczne są analogi GnRH w leczeniu ciężkiego PMS?

Nie zaleca się włączania analogów GnRH w pierwszej kolejności, a ich przedłużone stosowanie powinno być zarezerwowane dla kobiet z najcięższymi objawami. [✓]

Leczenie analogami GnRH powoduje głęboką supresję cyklu i eliminację objawów przedmiesiączkowych. Brak skuteczności pozwala raczej przypuszczać, że rozpoznanie jest dyskusyjne, niż że skuteczność terapii jest ograniczona. [A]

Terapia za pomocą analogów GnRH u kobiety z ciężkim PMS:

- powinna być zalecana jako leczenie drugiej, a nawet trzeciej linii
- nie należy jej stosować w pierwszej linii poza przypadkami z najcięższymi objawami PMS z powodu ich działania hipoestrogenowego
- zaleca się stosowanie hormonalnej terapii add-back
- nie zaleca się stosowania terapii niskodawkowej. [A]

Analogi GnRH stosowano z powodzeniem do zahamowania wytwarzania steroidów jajnikowych. Ostatnia metaanaliza dotycząca analogów GnRH potwierdziła ich skuteczność w porównaniu z placebo.³² Znalezione 71 kobiet aktywnie leczonych w siedmiu badaniach. Ogólna standaryzowana średnia różnica (SMD) dla wszystkich badań wynosiła -1,19 (PU -1,88 do -0,51) (kryteria Cohena: 0,3 – mały, 0,5 – średni, 1,0 – duży wpływ). Iloraz szans uzyskania korzyści wynosił 8,66 (95% PU 2,52-30,26). Kiedy wzięto pod uwagę dane z badań bezowulacyjnych, SMD wynosiła -1,43 a OR 13,38 (PU 3,9-46,0). Zmniejszenie nasilenia było większe w zakresie objawów przedmiotowych niż behawioralnych: przedmiotowe – SMD -1,16 (PU -1,53 do -0,79), behawioralne – SMD -0,68 (PU -1,11 do -0,25), ale różni-

ce nie były istotne ($p=0,484$). [Poziom dowodów Ia]

Czy posiadamy jakiegokolwiek dowody dotyczące niskodawkowej terapii analogami GnRH?

W jednym badaniu stosowano GnRH w małych dawkach, aby wyeliminować objawy bez hamowania owulacji. Nie wykazano jednak żadnych korzyści w porównaniu z placebo.³³ [Poziom dowodów Ib]

Jaki jest najlepszy rodzaj terapii add-back i czy stosowanie hormonalnej terapii add-back powoduje ograniczenie skuteczności?

Podczas leczenia kobiet z PMS, które wymagają stosowania hormonalnej terapii add-back, należy zalecić ciągłą złożoną HTZ lub tibolon, co spowoduje zmniejszenie nasilenia objawów menopauzalnych bez nawrotu podobnych do PMS objawów działania progestagenu. [A]

Dane wskazują, że objawy związane z hipoestrogenizmem praktycznie można wyeliminować oraz utrzymać gęstość mineralną kości dzięki stosowaniu HTZ. Preferowane jest stosowanie ciągłej złożonej terapii lub tibolonu, a nie sekwencyjnej terapii złożonej, co umożliwiłoby zminimalizowanie ryzyka nawrotu podobnych do PMS objawów działania progestagenu.^{34,35} Ogólne SMD nie przemawia na korzyść ani samych GnRH, ani GnRH z terapią add-back (PU -0,34 do 0,59) pokazując, że nie obserwuje się odwracania korzystnego wyniku działania GnRH stosowanych łącznie z terapią add-back.³⁴ [Poziom dowodów Ia]

Jak długo można bezpiecznie stosować leczenie z/bez terapii add-back?

U kobiet z PMS otrzymujących analogi GnRH:

- Leczenie w monoterapii powinno być kontynuowane tylko przez 6 miesięcy. [✓]
- Leczenie powinno być kontynuowane z HTZ, aby zmniejszyć utratę gę-

stości kości beczkowej. U kobiet leczonych długotrwale należy co roku wykonać ocenę gęstości kości (najlepiej z wykorzystaniem absorpcjometrii o podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego, DEXA). Leczenie należy przerwać, jeśli w dwóch badaniach wykonanych w odstępie roku stwierdzi się istotne zmniejszenie gęstości kości. [A]

- Pacjentce należy udzielić ogólnych informacji na temat ćwiczeń fizycznych, diety i wpływu palenia tytoniu na gęstość mineralną kości. [B]

Ponieważ wraz z powrotem czynności jajników objawy nawracają, może istnieć konieczność (czasami) kontynuowania leczenia w nieskończoność. Uniemożliwia to istotna utrata gęstości kości beczkowych, która może wystąpić nawet po leczeniu trwającym 6 miesięcy. Należy zauważyć, że analogi GnRH są zarejestrowane do stosowania w monoterapii tylko przez 6 miesięcy i w ogóle nie są zarejestrowane do stosowania w PMS. Stosowanie analogów GnRH z estrogenową terapią add-back lub tibolonem zmniejsza utratę gęstości kości beczkowej. U kobiet stosujących analogi dłużej niż 6 miesięcy należy monitorować gęstość kości, skoro jej utrata może występować u niektórych pacjentek.³⁶ [Poziom dowodów Ia]

11. Progesteron i progestageny

11.1. Czy progesteron i progestageny są skuteczne w leczeniu PMS?

Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać rutynowe stosowanie progesteronu lub progestagenów u kobiet z PMS. [A]

Najnowsza metaanaliza dotycząca wszystkich opublikowanych badań na temat stosowania progesteronu i progestagenów w leczeniu PMS nie wykazała żadnych korzyści.³⁷ Ten systematyczny przegląd miał na celu ocenę skuteczności progesteronu i progestagenów w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Do-

konano przeglądu dziesięciu badań dotyczących leczenia progesteronem (531 kobiet) i czterech badań dotyczących leczenia progestagenami (378 kobiet). Głównym ocenianym wynikiem było zmniejszenie nasilenia objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego. W żadnym badaniu dotyczącym progesteronu (obu dróg podania) nie wykazano istotnej klinicznie różnicy między progesteronem i placebo. W przypadku progestagenów całkowita SMD zmniejszenia nasilenia objawów menopauzalnych wykazała niewielką nieistotną różnicę na korzyść progestagenu, średnia różnica wynosiła -0,036 (95% PU -0,059 do -0,014). Metaanaliza tego systematycznego przeglądu pozwala przypuszczać, że nie ma opublikowanych dowodów popierających stosowanie zarówno egzogenego progesteronu, jak i progestagenów w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego.³⁸ [Poziom dowodów Ia]

Gestageny, takie jak noretysteron i lewonorgestrel mogą wywoływać objawy podobne do PMS, zależne od konkurencyjnego działania z mineralokortykoidami, androgenami i receptorami w OUN. Zatem nie jest zaskakujące, że posiadamy niewiele danych dotyczących ich skuteczności. Chociaż preparaty progestagenów zawierające większe dawki, takie jak octan medroksyprogesteronu w postaci depot, hamują cykl jajnikowy, często zastępują cykliczny PMS objawami dodatkowymi o niewielkim nasileniu. Progesteron naturalny, taki jak mikronizowany doustny, jest też naturalnym diuretykiem i anksjolitykiem działającym ośrodkowo. Wobec tego istnieje pewna logika w stosowaniu tego preparatu w leczeniu ciężkiego PMS, ale konieczne jest wykonanie większych badań.²⁶ [Poziom dowodów IIa]

11.2. Czy istnieją jakieś dowody na skuteczność progesteronu w PMS?

Wyniki tylko jednego z wielu badań dotyczących progesteronu pozwala-

ją przypuszczać, że przynosi on korzyści.³⁹ Kobiety zostały losowo przydzielone do grupy, która otrzymywała tabletki dopochwowe z progesteronem (400 mg dwa razy na dobę) lub placebo dopochwowe lub doodbytniczo przez 14 dni przed spodziewanym początkiem miesiączki przez cztery kolejne cykle. Czterdziestu pięciu lekarzy rodzinnych zgłosiło 281 kobiet. Główne oceniane zmienne to zmiana nasilenia najcięższych objawów u każdej z kobiet i średnie nasilenie objawów u wszystkich. Odpowiedź na progesteron była lepsza niż na placebo w każdym cyklu. Różnica była klinicznie i statystycznie istotna. [Poziom dowodów Ib]

12. Leczenie operacyjne (histerektomia i obustronne usunięcie przydatków)

12.1. Czy chirurgiczne leczenie PMS kiedykolwiek jest usprawiedliwione?

Wykazano, że usunięcie macicy z przydatkami przynosi korzyści w leczeniu kobiet z PMS. [C]

Całkowite przezbrzuszne usunięcie macicy z przydatkami (TAH-BSO) jest jedną z metod trwałego zahamowania owulacji. Ta operacja jest rzadko wykonywana z tego wskazania, można ją zwykle znaleźć w spisie metod alternatywnych. Dane obserwacyjne uzyskiwane z ankiet pozwalają przypuszczać, że u wybranych kobiet, u których wykonuje się usunięcie macicy z przydatkami, operacja jest bardzo skuteczna, a większość z nich jest bardzo z niej zadowolona.⁴⁰ [Poziom dowodów III]

12.2. Czy przewidywaną skuteczność leczenia zawsze należy ocenić na podstawie wcześniejszej odpowiedzi na leczenie analogami GnRH?

Podczas leczenia kobiet z PMS nie należy rozważać wykonania operacji bez przedoperacyjnego zastosowania analogów GnRH jako próby wyleczenia oraz w celu upewnienia się, że

pacjentka będzie tolerować HTZ. Ta metoda leczenia powinna być zarezerwowana dla pacjentek ze skrajnie ciężkimi przypadkami PMS, u których zawiodły inne metody leczenia. [✓]

Przedoperacyjne podanie analogów wydaje się mieć znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na usunięcie jajników, chociaż ta metoda postępowania nigdy nie została zbadana naukowo. Nie jest to obowiązkowe, ale wydaje się ważne, zwłaszcza jeśli operację wykonuje się u kobiet w młodszej grupie wiekowej (poniżej 45 lat).³²

12.3. Na ile niezbędne jest kontynuowanie terapii hormonalnej?

Zastosowanie HTZ należy rozważyć u kobiet z PMS po usunięciu jajników przed 50 rokiem życia. [✓]

Bez zastosowania właściwej terapii hormonalnej objawy PMS są zastępowane przez objawy menopauzalne. Należy również zwrócić uwagę na uzupełnienie testosteronu, ponieważ jajniki są głównym miejscem wytwarzania tego hormonu (50%), a jego niedobór mógłby wywołać będące problemem niskie libido (hipoaktywne zaburzenie pożądania seksualnego).⁴¹ U kobiet po usunięciu macicy bez przydatków należy się spodziewać cyklicznych objawów PMS pomimo braku miesiączkowania (zespół cyklu jajnikowego).⁴²

13. Podsumowanie

Etiologia i leczenie zespołu napięcia przedmiesiączkowego wciąż są słabo poznane i w wielu przypadkach nie jest on leczony w wystarczającym stopniu. Jest przyczyną istotnej chorobowości, a obciążenie dla zdrowia wciąż nie jest właściwie ocenione. Konieczne jest dalsze finansowanie właściwie przeprowadzanych badań naukowych. Tylko dzięki tej pracy lekarze będą mogli praktykować na podstawie dowodów opartych na badaniach naukowych, aby skutecznie leczyć tę chorobę. Ważne, aby właściwa opieka interdyscyplinarna była dostępna w całym kraju.

© 2007 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Management of Premenstrual Syndrome, Green-top Guideline No. 48 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

- Magos AL, Studd JWW. The premenstrual syndrome. In: Studd J, editor. Progress in Obstetrics and Gynaecology. Volume 4. London: Churchill Livingstone; 1984. p. 334–50.
- Reid RL. Premenstrual syndrome. N Eng J Med 1991; 324:1208–10.
- Sadler C, Inskip H, Smith H, Panay N. A study to investigate the relationship between lifestyle factors and premenstrual symptoms. J Br Menopause Soc 2004;10 Suppl 2:15.
- Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of severity of problems (DRSP): reliability and validity. Arch Womens Ment Health 2006;9:41–9.
- Prior JC, Vigna Y, Sciarretta D, Alojado N, Schulzer M. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms: a prospective, controlled 6-month trial. Fertil Steril 1987;47:402–8.
- Ng C, Panay N. Management of premenstrual syndrome. In: Barter J, Hampton N, editors. The Year in Gynaecology. Oxford: Clinical Publishing; 2002. p. 181–96.
- Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188(5 Suppl):556–65.
- Vanselow W, Dennerstein L, Armstrong S, Lockie P. Retinopathy and bright light therapy. Am J Psychiatry 1991;148: 1266–7.
- Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. A randomized comparison of psychological (cognitive behaviour therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. J Psychosom Obstet Gynaecol 2002;23:193–9.
- Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. New Engl J Med 1995;23:1529–34.
- Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 2000; 356:1131–6.
- Steiner M, Romano SJ, Babcock S, Dillon J, Shuler C, Berger C, et al. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. BJOG 2001;108:462–8.
- Freeman E, Rickels K, Arredondo F, Kao LC, Pollack S, Sondheim S. Full or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. J Clin Psychopharmacol 1999;19:3–8.
- Yonkers K, Pearlstein T, Fayyad R, Gillespie J. Luteal phase treatment of premenstrual dysphoric disorder improves symptoms that continue into the postmenstrual phase. J Affect Disord. 2005;85:317–21.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Selective serotonin Re-uptake inhibitors (SSRIs) [www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=SS_GET_PAGE&nodeld=242].
- Freeman EW, Jabara S, Sondheim SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI treatment failure: a preliminary study. J Women's Health Gend Based Med 2002; 11:459–64.
- Freeman EW, Sondheim SJ, Sammel MD, Ferdousi T, Lin H. A preliminary study of luteal phase versus symptom-onset dosing with escitalopram for premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:769–73.
- Cohen LS, Soares CN, Lyster AB, Cassano P, Brandes M, Leblanc G. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol 2004;24:540–3.
- Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. J Psychosom Res 1992;36:257–66.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Wom Health Gend Based Med 2001; 10:561–9.

- Perlstein TB, Bachmann GA, Zaccaro HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drosiprone-containing oral contraceptive formulation. Contraception 2005;72:414–21.
- Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1311–19.
- Magos AL, Brincat M, Studd JWW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. BMJ 1986;292:1629–33.
- Watson NR, Studd JW, Savvas M, Garnett T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with estradiol patches and cyclical oral norethisterone. Lancet. 1989;ii: 730–2.
- Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 mg and 200 mg twice weekly doses of transdermal estradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:475–84.
- Panay N, Studd J. Progesterone intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. Hum Reprod Update 1997;3:159–71.
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Clinical Effectiveness Unit. The levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health care. J Fam Plann Reprod Health Care 2004;30:99–109.
- Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. Lancet 1982;ii(8278):928–30.
- Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:30–4.
- Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomised, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. Psychoneuroendocrinology 1995;20: 193–209.
- O'Brien PM, Abukhalil IE. 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.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRH with and without "add-back" therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. BJOG 2004;111:585–93.
- Sundstrom I, Nyberg S, Bixo M, Hammarback S, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:891–9.
- Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add back" estrogen therapy. Obstet Gynecol 1993;81:104–7.
- Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, Guida M, Di Spio Sardo S, Nappi C. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. Fertil Steril 2001;75:380–4.
- Sagsveen M, Farmer J, Prentice A, Breeze A. Gonadotropin-releasing analogues for endometriosis: bone mineral density. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD001297.
- Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ 2001;323:1–8.
- Ford O, Lethaby A, Mol B, Roberts H. Progesterone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006(4): CD003415 [DOI: 10.1002/14651858].
- Magill PJ, Progesterone Study Group. Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. Br J Gen Pract 1995;45:589–93.
- Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. Hum Reprod 2005;19:2125–5.
- Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2006; 22:318–23.
- Studd JWW, Panay N. Hormones and depression in women. Climacteric 2004;7:338–46.
- Hernandez-Reif M, Martinez A, Field T, Quintero O, Hart S, Burman I. Premenstrual symptoms are relieved by massage therapy. J Psychosom Obstet Gynaecol 2000;21:9–15.

44. Oleson T, Flocco W. Randomized controlled study of premenstrual symptoms treated with ear, hand, and foot reflexology. *Obstet Gynecol* 1993;82:906–11.
45. Walsh MJ, Polus BI. A randomized, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of chiropractic therapy on premenstrual syndrome. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22:582–5.
46. Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:847–52.
47. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, O'Brien P. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375–81.
48. Facchinetti F, Bolzella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177–81.
49. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998;7:1157–65.
50. Christie S, Walker AF, Hicks SM, Abeyasekera S. Flavonoid supplement improves leg health and reduces fluid retention in pre-menopausal women in a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2004;11:11–17.
51. London RS, Bradley L, Chiamori NY. Effect of a nutritional supplement on premenstrual symptomatology in women with premenstrual syndrome: a double-blind longitudinal study. *J Am Coll Nutr* 1991;10:494–9.
52. Stewart A. Clinical and biochemical effects of nutritional supplementation on the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987;32:435–41.
53. Chakmakjian ZH, Higgins CE, Abraham GE. The effect of a nutritional supplement, Optivite® for women, on premenstrual tension syndromes: II. Effect on symptomatology, using a double-blind, cross-over design. *J Appl Nutr* 1985;37:12–17.
54. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1246–52.
55. Alvir JM, Thys-Jacobs S. Premenstrual and menstrual symptom clusters and response to calcium treatment. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:145–8.
56. Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med* 1989;4:183–9.
57. 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;179:444–52.
58. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002;56:283–8.
59. Schellenberg R. for the study group. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo-controlled study. *BMJ* 2001;322:134–7.
60. Stevinson C, Ernst E. A pilot study of *Hypericum perforatum* (St John's wort) for the treatment of premenstrual syndrome. *BJOG* 2000;107:870–6.
61. Huang KL, Tsai SJ. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) as a treatment for premenstrual dysphoric disorder: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:295–7.
62. Tamborini A, Taurelle R. Value of standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome [translated from French]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:447–57.
63. Winther K, Hedman C. Assessment of the effects of the herbal remedy *Femal* on the symptoms of premenstrual syndrome. *Curr Ther Res* 2002;63(5).
64. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990.20;153:189–92.
65. Budieri D, Li-Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials* 1996;17:60–8.
66. Cheung KL. Management of cyclical mastalgia in oriental women: pioneer experience of using gamolenic acid (Efamast) in Asia. *Aust N Z J Surg* 1999;69:492–4.
67. Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1999;86:185–92.

Dodatek 1

Dzienniczek nasilenia objawów (daily record of severity of problems)
Proszę wydrukować i użyć tak dużo kopii, jak to konieczne, przez co najmniej dwa pełne miesiące
Imię lub inicjały
Miesiąc/rok

Co wieczór zanotuj stopień nasilenia objawów wymienionych poniżej. Umieść znak „X” w kratce odnoszącej się do stopnia nasilenia:
 1 – brak; 2 – minimalne; 3 – łagodne; 4 – umiarkowane; 5 – ciężkie; 6 – skrajnie ciężkie.

Wpisz dzień tygodnia (poniedziałek „P”, wtorek „W” itd.)

Zaznacz płamienie „P”

Zaznacz miesiączkę „M”

Rozpocznij ocenianie od właściwego dnia kalendarzowego	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
1. Nastrój depresyjny, smutek, poczucie beznadziejności, brak poczucia własnej wartości, poczucie winy	6																															
2. Niepokój, napięcie, zdenerwowanie lub podminowanie	6																															
3. Huśtawki nastroju (nagle uczucie smutku, napad płaczu) lub bycie wrażliwym na odrzucenie bądź łatwe urażenie uczuć	6																															
4. Złość i poirytowanie	6																															
5. Mniejsze zainteresowanie codziennymi czynnościami (pracą, szkołą, przyjaciółmi, hobby)	6																															
6. Trudności z koncentracją	6																															
7. Ospalność, znużenie, zmęczenie lub brak energii	6																															
8. Zwiększenie apetytu, przejadanie się, zachcianki na niektóre pokarmy	6																															
9. Wzmrożona senność, drzemka w ciągu dnia, trudności z obudzeniem się, zaśnięciem lub utrzymaniem aktywności	6																															
10. Poczucie przytłoczenia, nieradzenia sobie, utarty kontroli	6																															
11. Tłkliwość i obrzęk piersi, uczucie wzdęcia, przyrost masy ciała, bóle głowy, mięśniowo-stawowe lub inne objawy przedmiotowe	6																															
W trakcie czynności dnia codziennego co najmniej jeden z powyższych problemów zmniejszył wydajność i efektywność	6																															
Co najmniej jeden z powyższych problemów spowodował unikanie lub mniej czynny udział w hobby lub aktywności społecznej	6																															
Co najmniej jeden z problemów wymienionych powyżej miał wpływ na relacje z innymi osobami	6																															

Dodatek 2

Wytyczne kliniczne są „systematycznie opracowanymi stanowiskami, które ułatwiają klinicytom i pacjentom podejmowanie decyzji dotyczących właściwego leczenia określonych stanów”. Wszystkie wytyczne są opracowywane systematycznie z wykorzystaniem standaryzowanej metodologii. Szczegóły tego procesu przedstawiono w dokumencie Clinical Governance Advice No. 1: Guidance for the Development of RCOG Green-top Guidelines (dostępnym na stronie internetowej RCOG pod adresem: www.rcog.org.uk/clingov1). Tych wytycznych nie opracowano z zamiarem dyktowania jedynego sposobu postępowania lub leczenia. Muszą one być oceniane w odniesieniu do potrzeb poszczególnych pacjentek, zasobów i ograniczeń swoistych dla danego ośrodka, a także charakterystyki lokalnych populacji. Można mieć nadzieję, że ten proces lokalnych adaptacji ułatwi wykorzystywanie tych wytycznych w rutynowej praktyce. Należy zwrócić uwagę na obszary wymagające głębszej analizy klinicznej, w których mogą się okazać potrzebne dalsze badania prowadzone w odpowiednich ośrodkach opieki zdrowotnej.

Dowody wykorzystane w niniejszych wytycznych zostały usystematyzowane za pomocą schematu przedstawionego poniżej, a zalecenia sformułowano podobnie, posługując się standaryzowanym schematem stopni zaleceń. W sytuacji przystosowania ich do lokalnej praktyki RCOG odstępuje od ich autoryzacji.

Klasyfikacja poziomu dowodów	Stopnie zaleceń
Ia Dowody uzyskane z metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych	A Wymagane co najmniej jedno randomizowane badanie kontrolowane w ogólnie dobrej jakości spójnym piśmiennictwie dotyczącym danej rekomendacji. (Poziom dowodów Ia, Ib)
Ib Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego	B Wymagane dobrze kontrolowane badania kliniczne, ale nie randomizowane. (Poziom dowodów IIa, IIb, III)
IIa Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji	C Wymagane raporty lub opinie komisji ekspertów lub doświadczenie kliniczne uznanych ekspertów. Wskazuje na brak odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości. (Poziom dowodów IV)
IIb Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego innego typu badania quasi-eksperymentalnego	
III Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania opisowego, jak badanie porównawcze, korelacyjne, przypadków chorobowych	
IV Dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów lub doświadczeń klinicznych uznanych ekspertów	
	Zasady dobrej praktyki
	✔ Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne

Uwaga. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) opracowuje wytyczne jako pomoc edukacyjną dla celów dobrej praktyki klinicznej. W wytycznych przedstawione są znane metody i techniki stosowane w postępowaniu klinicznym zgodnie z opublikowanymi danymi mające pomagać położnikom, ginekologom oraz innym specjalistom w podejmowaniu decyzji. Ostatecznego rozstrzygnięcia o wdrożeniu konkretnej procedury medycznej lub planu leczenia dokonuje lekarz lub osoba sprawująca opiekę medyczną, opierając się na danych klinicznych konkretnego pacjenta oraz dostępnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Oznacza to, że wytyczne RCOG, w przeciwieństwie do rekomendacji i protokołów opracowanych przez ośrodki, nie są pomyślane jako dokument, w którym zaleca się jedyny sposób postępowania. Odstępstwo od lokalnych normatywnych protokołów lub wytycznych powinno być szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta w chwili podejmowania takiej decyzji