



## Zespół napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne: rozpoznawanie i leczenie

*Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: diagnosis and treatment*

GABRIELA BODZAK-OPOLSKA

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawienie czynników ryzyka, obrazu klinicznego oraz leczenia zespołu napięcia przedmiesiączkowego (ZNP) i przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (PZD) – z uwzględnieniem odniesień do zespołu depresyjnego.

**Poglądy.** ZNP i PZD występują u ponad 60% kobiet w wieku prokreacyjnym. Stany te zaburzają funkcjonowanie kobiet i destabilizują ich życie. Koncepcje patomechanizmów ZNP i PZD nie są spójne, stąd wynika różnorodność metod leczenia. Wyniki badań sugerują potrzebę znaczącej indywidualizacji leczenia. Metodą najlepiej zbadaną, a w niektórych krajach zarejestrowaną, jest zastosowanie leków z grupy SSRI. Brak efektywności tego leczenia prowadzi do innych metod, w tym: leczenia hormonalnego, suplementacji diety, ćwiczeń fizycznych, mieszanek ziół i zmiany stylu życia.

**Wnioski.** Niespójne koncepcja patomechanizmów ZNP i PZD prowadzą do wykorzystania różnorodnych metod leczenia.

### SUMMARY

**Objective.** The aim of the paper is to outline risk factors, clinical picture, and treatment of the premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD), especially in the context of depressive symptoms.

**Views.** PMS/PMDD affect over 60% women of reproductive age. The importance of these conditions, disturbing and destabilizing active life, is underestimated. Hypotheses concerning PMS and PMDD pathomechanisms are discrepant, leading to very different treatment approaches. Research findings suggest that a considerable individualization of treatment is needed. The relatively best investigated method of pharmacological treatment, registered in some countries, involves SSRIs. However, due to a low efficacy of antidepressants in general, other treatments are introduced, including hormones, diet supplements, physical exercise, herbal drugs, and lifestyle modification.

**Conclusion.** Inconsistent conceptualization of pathomechanisms underpinning PMS and PMDD results in diverse treatment approaches.

**Słowa kluczowe:** zespół napięcia przedmiesiączkowego / przedmiesiączkowe zespół dysforyczny

**Key words:** premenstrual syndrome / premenstrual dysphoric disorder

U większości kobiet w okresie poprzedzającym miesiączkę występuje co najmniej jeden lub więcej objawów psychopatologicznych lub somatycznych zespołu napięcia przedmiesiączkowego/przedmiesiączkowego zespołu dysforycznego. Zwykle objawy te są słabo nasilone, lecz u 5–8% ich nasilenie jest umiarkowane lub znaczne, powodując znaczące dolegliwości oraz pogorszenie funkcjonowania. W niniejszej pracy staramy się zebrać najczęściej wymieniane przyczyny zaburzeń, ich uwarunkowania, podjęcie próby wyselekcjonowania najbardziej narażonych kobiet, prewencji, a także leczeniem dolegliwości.

### EPIDEMIOLOGIA I ROZPOZNAWANIE

Zespół objawów występujący w okresie okołomiesiączkowym obecny jest w piśmiennictwie pod różnymi nazwami: zespół napięcia przedmiesiączkowego (ZNP), zespół przedmiesiączkowy (ZP), zespół zaburzeń nastroju w późnym okresie lutealnym, przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PZD), lecz opisy jego charakterystyki klinicznej są spójne – tabl. 1 [1].

Zespół charakteryzuje się dolegliwościami fizycznymi oraz psychopatologicznymi, które występują w drugiej części cyklu, zwykle w ciągu 10 dni poprzedzających mie-

siączkę. Dolegliwości ustępują w momencie wystąpienia miesiączki. Przeciętnie w ciągu życia, kobiety przeżywają 460 okresów menstruacyjnych, co oznacza, że kobiety z ZNP przez około 8 lat gorzej funkcjonują. Zespół napięcia przedmiesiączkowego obserwuje się szczególnie często w czwartym dziesięcioleciu życia i później, aż do okresu menopauzy [2]. Częstość występowania ZNP wynosi 50–80% [2, 3], co oznacza, że np. w USA występuje u 45–55 milionów kobiet w ciągu roku [4], a przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PZD) u 3–8% [2, 3].

Zgodnie z kryteriami DSM-IV, w populacji kobiet w wieku rozrodczym, PZD występuje u 5% kobiet, co oznacza, że jego występowanie powoduje zaburzenia funkcjonowania u 2–5 milionów kobiet w ciągu roku [4].

PZD jest definiowany w DSM-IV jako zespół objawów somatycznych i psychopatologicznych, które rozpoczynają się w tygodniu poprzedzającym menstruację, a ustępują krótko po jej wystąpieniu. Nasilenie objawów jest tak duże, że upośledza funkcjonowanie chorej [tabl. 2].

Aby rozpoznać to zaburzenie, objawy powinno się rejestrować na bieżąco, ponieważ wykazano, że retrospektywne dane dotyczące objawów nie okazały się wiarygodne.

Aż 80% kobiet zgłaszających objawy zespołu PZD nie spełnia kryteriów diagnostycznych w sytuacji, kiedy objawy

nie są rejestrowane w okresie występowania zespołu. Większość kobiet zgłaszających objawy zespołu PZD nie podanych obserwacji prospektywnej, wykazuje zaburzenia afektywne, zaburzenia lękowe lub zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych [5].

Wobec trudności w ocenie klinicznej zarówno ZNP, jak i PZD podejmowane są próby tworzenia skal samoobserwacji pomagających zobiektywizować nasilenie objawów zespołu, oraz w pewnym stopniu przewidzieć ich progresję i zaplanować aktywność. Do najczęściej stosowanych narzędzi oceny należą: PSST (*Premenstrual Symptoms Screening*

*Tool*) – kwestionariusz złożony z 19 podskal, zgodnych z kategoriami objawów zawartych w DSM-IV [6], COPE (*Calendar of Premenstrual Experiences*) – kwestionariusz złożony z 22 podskal zawierający psychopatologiczne i somatyczne objawy zespołów [7], DSR (*Penn Daily Symptom Report*) – skala do prowadzenia samoobserwacji zawierająca cechy dotyczące emocji, funkcjonowania, dolegliwości bólowych oraz inne objawy somatyczne [8] – tabl. 3.

Testy biochemiczne (ocena poziomu hormonów regulujących cykl miesięczny, funkcjonowania tarczycy, poziomu prolaktyny) są niespecyficzne i kosztowne, w związku

Tablica 1. Rodzaje zaburzeń premenstrualnych i występowanie  
Table 1. Types and prevalence of premenstrual disorders.

Nazwa	Charakterystyka	Szacowane rozpowszechnienie
Przedmiesiączkowa molimina	Lekki dyskomfort	Ponad 60% kobiet zgłasza uczucie nabrzmienia lub opuchnięcia [Lee]
Zespół napięcia przedmiesiączkowego	Kłopotliwe, niepożądane objawy fizyczne i/lub afektywne podczas fazy lutealnej	19–30% [Ginsburg]
Zespół przedmiesiączkowych zaburzeń nastroju	Znaczące pogorszenie funkcjonowania społecznego i zawodowego	3–8% [Hallbreich]

Tablica 2. Kryteria rozpoznawania przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego wg DSM-IV  
Table 2. DSM-IV diagnostic criteria for the premenstrual dysphoric disorder.

- A. Występowanie co najmniej pięciu z niżej wymienionych objawów (jeden z nich musi być objawem opisanym w punktach 1–4), podczas przeważającej liczby cykli miesięcznych w ciągu ostatniego roku. Dolegliwości muszą występować przez większość czasu w ciągu ostatniego tygodnia fazy lutealnej cyklu miesięcznego, powinny ustępować w pierwszych dniach fazy folikularnej, a w tygodniu po zakończeniu krwawienia miesięczkowego objawy nie powinny występować.
1. Znaczne obniżenie nastroju, poczucie beznadziejności i zmniejszenia samoakceptacji
  2. Nasilony lęk, napięcie, nadmierna sensytywność lub odczuwanie że obciążenia przerastają możliwości.
  3. Znaczna niestabilność afektu (nagle występowanie poczucia smutku, nadmierna reakcja na odrzucenie)
  4. Utrzymująca się, nasiloną wrogość lub zwiększona drażliwość, albo narastanie konfliktów interpersonalnych.
  5. Zmniejszenie zainteresowania codziennymi zajęciami (szkołą, pracą, kontaktami interpersonalnymi)
  6. Poczucie utrudnionej koncentracji i uwagi.
  7. Łatwe męczenie się, zauważalny brak energii.
  8. Zauważalne zmiany apetytu, przejadanie się, napady niepożądanej głodu dotyczące określonych pokarmów.
  9. Zauważalne zmiany w zwyczajach związanych ze snem (skrócenie lub wydłużenie snu)
  10. Subiektywnie odczuwane bycia przytłoczonym lub utraty kontroli
  11. Objawy somatyczne, takie jak tkliwość piersi lub zwiększenie ich objętości, bóle głowy, bóle stawów lub mięśni, wzdęcia, zwiększenie masy ciała
- B. Dolegliwości w znacznym stopniu zakłócają pracę, naukę w szkole, codzienną społeczną aktywność, lub stosunki interpersonalne (unikanie kontaktów społecznych, zmniejszona wydajność w pracy i szkole)
- C. Przyczyną dolegliwości nie może być obecność innej choroby, takiej jak: zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, choroby z krótkotrwałymi zmianami nastroju typu depresyjno-maniakalnego (np. napady dystymiczne u chorych na padaczkę) lub schorzenia objawiające się zaburzeniami osobowości (przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne może nakładać się na każdą z wymienionych chorób)
- D. Kryteria A, B, C muszą być potwierdzone codzienną oceną w czasie co najmniej dwóch następujących po sobie cyklów z dolegliwościami – jest to warunek rozpoznania (wstępne rozpoznanie można jednak postawić przed ustaleniem ostatecznej diagnozy)

Tablica 3. Walidowane narzędzia badawcze do oceny objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych.

Table 3. Validated tools used in the study to assess the premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD).

Narzędzie oceny	Akronim	Opis
<i>Daily Record of Severity of Problems</i>	DRSP	Formularz 24-punktowy zawierający informacje PMDD wg DSM-IV
<i>Premenstrual Symptoms Screening Tool</i>	PSST	Kwestionariusz 19-punktowy. Przekłada kryteria DSM-IV na skalę oceny.
<i>Visual Analog Scale</i>	VAS	Zawiera 100 mm linię. Ocena: objawy, nasilenie: żadne-znaczne
<i>Penn Daily Symptom Report scale</i>	DSR	Mierzy emocje, funkcjonowanie, ból i objawy somatyczne
<i>Calendar of Premenstrual Experiences</i>	COPE	Dziennik 22-punktowy oceniający objawy behawioralne i somatyczne w ciągu kolejnych 2 miesięcy

z czym ich stosowanie wydaje się dyskusyjne [9]. W badaniu nad wpływem zespołu napięcia przedmiesiączkowego na funkcjonowanie codzienne i potrzebę rozpoczęcia leczenia u 1000 kobiet z trzech krajów, stwierdzono, że blisko 80% kobiet zgłaszało drażliwość, złość, zmęczenie fizyczne, uczucie nabrzmienia i obrzęku oraz zwiększenie masy ciała. Połowa kobiet potwierdziła, że obecność objawów wpływa na ich pracę, ale tylko 25% pragnęło rozpocząć leczenie [10].

## CZYNNIKI RYZYKA I OBJAWY

Większość kobiet odczuwa dyskomfort w drugiej fazie cyklu miesięcznego, jednak tylko w nieznacznym procencie zaburza to ich funkcjonowanie. Występujące dolegliwości można zdefiniować jako objawy psychopatologiczne (obniżenie nastroju, chwiejność afektu, lęk, drażliwość, zaburzenia koncentracji i snu) oraz somatyczne (mastodynia, bóle brzucha, wzdęcia, stany zastoju żylnego w miednicy mniejszej, obrzęki, zwiększenie masy ciała, bóle głowy, migreny, wzmożona potliwość w godzinach nocnych oraz zmiany temperatury).

Czynniki predysponujące do wystąpienia ZNP i PZD można podzielić na:

- biologiczne: wiek po 35 r.ż., obecność w wywiadzie chorób afektywnych, typ osobowości, wcześniejsze występowanie zaburzeń cyklu miesięczkowego, uwarunkowania genetyczne [11] oraz
- społeczne (życia, sytuacja socjalna, stosowanie używek – palenie papierosów, nadużywanie alkoholu oraz kofeiny, substytucja mikroelementów w diecie, doustna antykoncepcja, stres, poziom wykształcenia [12]).

Od wielu lat brakuje odpowiedzi na pytanie czy jest to określona jednostka chorobowa, czy jeden z wzorców zachowań kulturowych, czy może pochodna innych zaburzeń szczególnie zaburzeń afektywnych? W hipotetycznych rozważaniach uwzględnia się możliwość, że dolegliwości związane z fazą lutealną cyklu są fizjologią, a nasilenie ich wyłączające kobiety z pełnienia ról społecznych podlegać powinno interwencji medycznej. Przesłanką przemawiającą za tym poglądem jest hipoteza ewolucyjna ZNP/PZD, wg której poowulacyjna niechęć seksualna zmniejsza możliwość odbycia stosunku w okresie niepełnym, a tym samym zwiększa szanse przeżycia gatunku [13].

## ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Etiologia ZNP/PZD nie jest ostatecznie wyjaśniona, istnieje wiele hipotez etiopatogenetycznych.

1. Wpływ żeńskich hormonów płciowych na układ monoaminergiczny o.u.n. szczególnie na układ serotoninergiczny [3, 5].
2. Etiopatogeneza wewnątrzwydzielnicza zwraca uwagę na niedobór progesteronu, brak równowagi między stężeniem estrogenów a progesteronu, podniesienie poziomu aldosteronu podczas fazy lutealnej, podwyższenie poziomu prolaktyny i nadmierne wytwarzanie ACTH z propiomelanokortyny powodujące niedobór endorfin. Jednak w wielu przypadkach profil wewnątrzwydzielniczy jest prawidłowy [13].

3. Zatrzymanie płynów spowodowane cyklicznymi zmianami stężeń hormonów sterydowych. Zatrzymanie płynów jest składową najczęściej występującą i najłatwiej dającą się zmierzyć (zmiany wagi o 1,5 kg od rana do wieczora lub z dnia na dzień). Chwiejność afektywna może zależeć od nadmiernego nawodnienia mózgu [13].
4. U niektórych kobiet spełniających kryteria rozpoznania ZNP zaobserwowano zaburzenia czynności gruczołu tarczycy [5].
5. Wpływ podwyższenia stężenia aldosteronu w okresie przedmiesiączkowym (zatrzymanie wody w organizmie) oraz prostaglandyn (zatrzymanie wody w organizmie oraz dolegliwości bólowe lub zachowania dysforyczne) [5].

Najlepiej udokumentowana jest hipoteza dotycząca zaburzeń regulacji hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu). Wielu autorów wskazuje na fakt, że skargi chorych w okresie premenstrualnym są związane ze zmniejszeniem stężenia progesteronu w późnej fazie lutealnej, co odpowiada zmianom stężenia neuroprzekąźnictwa w o.u.n., np. kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Większa istotność progesteronu w porównaniu z znaczeniem estrogenów nie została jednoznacznie potwierdzona. Zmiany nastroju u kobiet po okresie menopauzy, przyjmujących hormonalną terapię zastępczą sugerują, że progesteron jest w większym stopniu niż estrogeny odpowiedzialny za wywoływanie zaburzeń nastroju [14]. W o.u.n. sterydy płciowe wpływają na ekspresję genów, szybkość pobudzenia neuronalnego, układy przekąźnictwa (np. cAMP, homeostazę wapnia), ale także na ligandy kanałów jonowych (kanał chlorowy mediowany przez GABA) i receptory glutaminowe. W tym mechanizmie prawdopodobnie mają wpływ na środkową i boczną korę obwodu oczodołowo-czołowego, odpowiedzialnego za uczucie doznawania przyjemności i przykrości [15]. W badaniach neuroobrazowych (fMRI) potwierdzono neurobiologiczny model zwiększonego przetwarzania bodźców negatywnych oraz zmniejszonego przetwarzania bodźców pozytywnych w korze oczodołowo-czołowej u kobiet z PZD [16]. Wykazano, że estrogeny modulują przekąźnictwo serotoniny u zwierząt i naczelnych. Znaczący wpływ serotoniny na regulację nastroju i agresji oraz prawdopodobnie na zachowania seksualne sugeruje, że ma znaczenie w PMS. Wyniki badań dostarczają dowodów, że:

- nasilenie objawów przedmiesiączkowych jest znacząco zmniejszone w czasie stosowania leków zwiększających stężenie serotoniny (np. inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-SSRI, prekursorzy serotoniny, agoniści receptora serotonionowego) [17],
- wyzwalanie objawów spowodowane jest stosowaniem antagonistów receptora serotoninowego (lub diety ubogo tryptofanowej),
- oraz stwierdzono uogólnione zaburzenia przekąźnictwa serotoninergicznego u kobiet z PZD.

Stwierdzono także związek z PZD innego neuroprzekąźnika – kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego. W badaniach neuroobrazowych stwierdzono, że niektóre metabolity GABA wchodzi w interakcję z receptorem GABA-A. Reakcja receptora GABA-A jest odmienna u kobiet z ZNP/PZD i u kobiet bez objawów. Chociaż teoria ta nie jest w pełni wyjaśniona, należy zwrócić uwagę na fakt interakcji pomiędzy układem serotoninergicznym i GABA-ergicznym. Potwierdzeniem tej teorii może być wpływ niektórych leków

z grupy SSRI na enzymy wpływające na produkcję metabolitów GABA, które modułują receptor GABA-A [18].

### ZNP/PZD a depresja

W charakterystyce klinicznej przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PZD) podkreśla się większe nasilenie objawów niż w ZNP oraz występowanie charakterystycznych zaburzeń nastroju, związanych z wyraźnymi zaburzeniami procesów poznawczych. Występowanie zaburzeń nastroju, zaburzeń funkcji poznawczych i okresowość pojawiania się objawów (w fazie lutealnej) sugeruje możliwość powiązań ze stanami depresyjnymi, zwłaszcza trwającymi krótko (do 2 tygodni).

Częstość współwystępowania objawów przedmiesiączkowych i zaburzeń nastroju ocenia się na 30–70% populacji kobiet w wieku rozrodczym, a więc jest ono wyższe niż u kobiet, u których nie występują objawy ZNP (do 30%). Także ryzyko wystąpienia depresji po urodzeniu dziecka i w okresie około menopauzalnym jest znacząco wyższe u kobiet z objawami PZD [18, 19, 20]. U kobiet z ZNP i PZD obserwuje się częstsze występowanie w fazie lutealnej prób samobójczych (54% do 60% w grupie kontrolnej) [21].

Częstość współwystępowania PZD i depresji sugeruje, przynajmniej częściowy, wspólny patomechanizm. Być może związany jest z typem osobowości. Bjorn i wsp. przeprowadzili badanie u 106 kobiet, oceniając rodzaj reakcji na stosowane leczenie (estradiol z medroksyprogesteronem). Kobiety z ZNP wykazywały znacząco więcej objawów lęku, pośrednio wyrażanej agresji i brak kontroli nad zachowaniami impulsywnymi. U kobiet z nasilonymi zaburzeniami nastroju stwierdzono więcej objawów somatycznych lęku, mniejszą satysfakcję z życia, większą drażliwość [22].

Wśród czynników wskazujących na powiązania ZNP/PZD z depresją uwzględniane także są: wykorzystywanie seksualne w dzieciństwie lub okresie dojrzewania [23] i takie specyficzne cechy osobowości jak perfekcjonizm oraz niski poziom wsparcia ze strony matki [24].

Wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. Wyniki badania Ronchi i wsp. wskazują, że objawy depresji o nasileniu niewielkim są częste podczas fazy folikularnej, szczególnie objawy psychopatologiczne i wegetatywne okazały się niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń w późnej fazie lutealnej. Rodzaj osobowości i nasilenie wrogości nie miały związku z występowaniem PZD. Wynik badania sugeruje, że depresja o nasileniu niewielkim (subdepresja) występująca w późnym okresie fazy lutealnej jest podobna do typowego zespołu depresyjnego [25]. Sugestia ta potwierdzona została w badaniu Treloara i wsp. [26], w którym stwierdzono związek pomiędzy objawami przedmiesiączkowymi i mutacjami genetycznymi. Polimorfizm genetyczny, prawdopodobnie receptora serotoninowego 1A C(-1019)G lub genotyp VAL/VAL receptora estrogenowego alfa (ESR1) częściowo jest odpowiedzialny za występowanie cech neurotycznych i podatność na depresję [27, 28].

## LECZENIE ZNP/PZD

### Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne wpływające na neuroprzekaznictwo serotonergiczne w niektórych krajach (USA) zalecane

są jako leki pierwszego wyboru w terapii nasilonego ZNP/PZD [29, 30]. Skuteczność leków serotoninowych oceniana jest na 60–70%. W analizach skuteczności działań inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny najczęściej badań dotyczy fluoksetyny i sertraliny [31]. Jednak w leczeniu ZNP/PZD potwierdzono także skuteczność innych leków z grupy SSRI (paroksetyna, citalopram) oraz inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – wenlafaksyny. Fluoksetyna, sertralina i paroksetyna zostały zarejestrowane przez FDA (*Food and Drug Administration*) do stosowania w PZD [31].

W leczeniu ZNP/PZD sugeruje się stosowanie niższych dawek leków przeciwdepresyjnych niż w terapii depresji np. w przypadku stosowania fluoksetyny zalecana jest dawka 20 mg/die, próby podawania dawek wyższych (do 80 mg/die) nie wykazały znacząco większych efektów, a nasilenie działań niepożądanych częściej powodowało rezygnację z terapii [32, 33, 34]. W czasie stosowania sertraliny sugerowana jest dawka 50 mg/die z ewentualnym podwyższeniem jej do 100–150 mg/die w fazie lutealnej, lub dawka 100–150 mg/die jeśli zastosuje się lek tylko w fazie lutealnej [35, 36], natomiast zalecana dawka paroksetyny CR wynosi 25 mg/die [37, 38].

Wydaje się, że skuteczne są dwa schematy podawania leków przeciwdepresyjnych: ciągły – polegający na codziennym podawaniu leków w ciągu całego cyklu oraz cykliczny – polegający na codziennym podawaniu leków tylko w fazie lutealnej. Oba schematy są równoważne w redukcji objawów psychopatologicznych, natomiast objawy somatyczne szybciej wycofują się przy zastosowaniu terapii ciągłej. Zwolennicy leczenia cyklicznego (ograniczonego do 10–14 dni fazy lutealnej) podkreślają mniejszą ekspozycję na leki i co za tym idzie mniejszą liczbę działań niepożądanych i mniejsze koszty. Stwierdzono, że u kobiet z nasilonymi objawami ZNP/PZD poziom serotoniny w fazie lutealnej cyklu jest statystycznie istotnie niższy niż w fazie folikularnej [39]. W analizie zależności pomiędzy dawkami stosowanych preparatów a redukcją objawów somatycznych, w badaniach oceniającym skuteczność fluoksetyny w dawce 20 i 60 mg/die, sertraliny w dawce 50 i 150 mg/die oraz paroksetyny CR w dawce 12,5 i 50 mg/die stwierdzono, że wysokość dawki nie ma znaczenia w redukcji objawów psychopatologicznych, natomiast wyższa dawka leku w większym stopniu redukuje objawy somatyczne [32, 35, 37]. Swistość leków o działaniu serotonergicznym została potwierdzona w licznych badaniach: Freeman [40] porównywał skuteczność sertraliny (SSRI) i dezypraminy (TLPD), a Steiner i Perstein [41] porównywali skuteczność paroksetyny z maprotyliną oraz fluoksetyny (SSRI) z bupropionem (częściowy agonista receptora serotoninowego 5-HT<sub>1a</sub>). We wszystkich badaniach wykazano większą efektywność leków z grupy SSRI [31]. Badania uwzględniające występowanie objawów niepożądanych, koszty leczenia, niechęć do stosowania leków i próby stosowania różnorodnych schematów podawania SSRI (naprzemiennie cyklicznie i w sposób ciągły) w czasie trzech miesięcy, wskazują na konieczność indywidualnego podejścia terapeutycznego do chorych [42, 43, 39].

Szybkość działania SSRI w redukcji objawów psychopatologicznych w schemacie ciągłego, jak i okresowego podawania leków pozwala sądzić, że mechanizm ich dzia-

łania jest inny niż w depresji. Leki z grupy SSRI mogą zmniejszyć nasilenie objawów ZNP/PZD w wyniku zwiększenia syntezy neurosteroidu allopregnanolonu, który jest metabolitem progesteronu. Allopregnanolon pełni funkcję modulatora efektów zależących od kwasu  $\alpha$ -aminomasłowego (GABA). Wiążąc się z receptorami GABA-A działa przeciwlękowo, przeciwdrgawkowo i przeciwbólowo. W badaniu Griffin i wsp. [44] stwierdzono, że leki z grupy SSRI (fluoksetyna, sertralina i paroksetyna) zwiększają aktywność enzymu uczestniczącego w syntezie allopregnenolonu 10–30-krotnie. W badaniu Freemana [45] analizowano zależność między stężeniem allopregnanolonu a poprawą nastroju i zmniejszeniem zaburzeń behawioralnych po leczeniu przeciwdepresyjnym nasilonego ZNP. Stwierdzono, że stężenie allopregnanolonu w fazie lutealnej było znacznie mniejsze u kobiet, u których nastąpiła poprawa w porównaniu z osobami, u których poprawa nie wystąpiła. Świadczyć to może o pośrednim znaczeniu allopregnanolonu w reakcji na leczenie przeciwdepresyjne ZNP/PZD [41]. Badania dotyczące czynników pozwalających przewidzieć reakcję na leczenie nie dały jednoznacznych wyników. Niewielka liczba badań, wśród nich badanie Freemana i wsp. [45], nie potwierdziły większej skuteczności terapii w równoczesnym stosowaniu SSRI i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Tolerancja SSRI jest dobra, działania niepożądane są przeważnie łagodne i mają charakter przemijający. Objawy niepożądane w różnicowanym nasileniu występują u około 40% leczonych, a do odstawienia leków z powodu tych działań dochodzi u 10% leczonych [46]. Występujące objawy wiążą się z obwodowym i ośrodkowym działaniem serotonergicznym, co odbija się głównie na funkcji przewodu pokarmowego w postaci pogorszenia lub utraty łaknienia, nudności, rzadziej wymiotów. Spośród innych objawów najczęściej występują: zaburzenia snu w postaci nadmiernej senności lub bezsenności, nadmierna sedacja, bóle głowy, lęk, osłabienie potencji seksualnej, bradykardia, zmiany w układzie hemostatycznym (małopłytkowość). W zespołach spowodowanych odstawieniem SSRI wystąpić mogą: lęk, niepokój, drażliwość, obniżenie nastroju, wzmożona aktywność ruchowa, zaburzenia snu, drżenie mięśniowe, parestezje, nudności, wymioty objawy grypopodobne [46]. Najczęściej wyżej wymienione objawy występują w przypadku przerwania kuracji SSRI o krótkim okresie biologicznego półtrwania takich jak paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, rzadko po zakończeniu leczenia fluoksetyną, która ma bardzo długi okres biologicznego półtrwania.

Próbie określenia czasu stosowania terapii w PZD podjął w swoim badaniu Perlstein i wsp. [47]. Stwierdzono szybki nawrót objawów PZD po odstawieniu leków, lecz ich nasilenie było mniejsze niż przed rozpoczęciem leczenia. Podobna zależność stwierdzono także w innych badaniach [48].

W ostatnim okresie potwierdzono skuteczność działania w nasilonym ZNP/PZD citalopramu, klomipraminy, wenlafaksyny i duloksetyny [49, 50].

Sposób dawkowania leków przeciwdepresyjnych należy dobierać indywidualnie, biorąc pod uwagę preferencję pacjentki, tolerancję leku oraz koszty terapii. Trzeba ponadto pamiętać, że występowanie jakichkolwiek istotnych klinicznie objawów w fazie folikularnej wyklucza możliwość zastosowania leku tylko w fazie lutealnej [41].

## Terapia hormonalna

Hipoteza patomechanizmu ZNP/PZD, która zakładała zaburzenie równowagi między progesteronem a estrogenami była podstawą do stosowania leków z grupy agonistów gonadotropin. Agoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę (*gonadotrophin releasing hormone*, GnRH) w sposób odwracalny powstrzymują cykl miesięczkowy, efekt ten nazywany jest „farmakologiczną owarietomią”, lub „farmakologiczną menopauzą”. Substancje te okazywały się wyjątkowo skuteczne w testach klinicznych, powodując ustąpienie większości objawów somatycznych, jak i psychopatologicznych zaburzeń. Agoniści GnRH hamują owulację, powodując zmniejszenie liczby receptorów GnRH (w mechanizmie *down regulation*) w podwzgórzu, skutkiem czego jest zmniejszenie uwalniania hormonów stymulujących pęcherzyki (FSH) i hormonu luteinizującego (LH) z przysadki, co prowadzi do zmniejszenia stężeń estrogenów i progesteronu [51, 52]. Ich długotrwałe stosowanie jest ograniczone z powodu skutków ubocznych przypominających objawy menopauzy, a także możliwości wystąpienia hipoestrogenizmu i osteoporozy [53]. Wyniki wstępnych badań wskazują, że jednoczesne zastosowanie skojarzonej terapii polegającej na podawaniu niewielkich dawek estrogenu i progesteronu może zapobiegać niektórym z tych działań niepożądanych. Zalecane dawkowanie wynosi dla różnych agonistów GnRH: 400–900 mg/die busareliny donosowo, 50 mg/die D-Trp6-Pro9-NET-GnRH podskórnie, 100 mg/die histreliny podskórnie, co miesiąc podskórnie 3,6 mg gosereliny. Łączne stosowanie estrogenów (0,625 mg/die od poniedziałku do soboty) i octanu medroksyprogesteronu (10 mg/die) przez 10 dni co czwarty cykl miesięczkowy skuteczne jest w redukcji objawów PZD, a skojarzone zastosowanie progesteronu zapobiega przerostowi endometrium.

Innym skutecznym środkiem jest danazol (syntetyczny androgen działający supresyjnie na oś HPG), jednak nasilone objawy niepożądane wynikające zarówno z androgennej aktywności leku, jak i jego właściwości antyestrogenowych znacznie ograniczyły jego zastosowanie [3, 54].

Stosowanie progesteronu oraz doustnej antykoncepcji redukuje głównie objawy somatyczne PZD natomiast nie wykazują redukcji objawów psychopatologicznych w porównaniu z placebo [55, 56]. Dotychczas nie zatwierdzono stosowanie leków antykoncepcyjnych jedno- ani dwufazowych w PZD. W ostatnim okresie podejmowano próby badań prospektywnych nad związkiem pomiędzy nasileniem objawów ZNP/PZD i częstością wystąpienia objawów somatycznych i psychopatologicznych [57].

## Preparaty ziołowe i odżywcze, dodatki dietetyczne i witaminy

W ostatnim czasie wzrastające zainteresowanie tzw. „medycyną naturalną”, leczeniem dietetycznym, oraz narastający popyt na preparaty witaminowe spowodowało poszukiwanie alternatywy w stosunku do leczenia przeciwdepresyjnego i hormonalnego w łagodzeniu dolegliwości związanych z PMS/PMDD. Badań poprawnych metodologicznie jest niewiele. Wśród doniesień, zdaniem niektórych badaczy [58] na uwagę zasługuje niepokalanek pospolity (*Vitex agnus castus*), który w badaniu porównującym jego skuteczność z fluoksetyną wykazał skuteczność podobną w zakresie objawów somatycznych, mniejszą w redukcji

objawów psychopatologicznych [58]. Wyciąg z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) u niektórych kobiet skutecznie przeciwdziała zatrzymaniu płynów w ustroju, zmniejsza tkliwość piersi prawdopodobnie poprzez poprawę mikrokrążenia [46].

Dziurawiec podnosząc nieznacznie stężenie serotoniny, działać może przeciwdepresyjnie, jednak ze względu na możliwość interakcji z lekami powinien być stosowany ostrożnie.

Korzeń lukrecji prawdopodobnie zmniejsza objawy somatyczne ZNP/PZD. Zawiera on substancje przypominające kortykosteroidy.

Na normalizację snu w tym zaburzeniu wpłynąć mogą: kozłek lekarski, melisa lub wyciąg z łodyg owsa.

Zmniejszenie nasilenia objawów ZNP/PZD uzyskać można stosując mieszanki ziołowe o szerokim zakresie działania – uspokajające, odwadniające, przeciwbólowe [59].

Wśród witamin polecanych w tym schorzeniu wymienia się: witaminę B6 w dawce 50–200 mg/die, która jest kofaktorem w procesie wytwarzania serotoniny i melatoniny, oraz witaminę E, która prawdopodobnie poprzez połączenie z receptorami estrogenowymi zmniejsza tkliwość piersi.

Zastosowanie wapnia w dawce 1200 mg/die prowadzić może do ogólnego zmniejszenia dolegliwości podczas fazy lutealnej.

Fitoestrogeny zawarte w soi i roślinach strączkowych, ciecierzycy, różne odmiany fasoli, łącząc się z receptorami estrogenowymi przyczynić się mogą do zrównoważenia metabolizmu estrogenów.

Produkty zawierające niezbędne kwasy tłuszczowe ( $\omega$ -3), takie jak olej z siemienia lnianego, olej z nasion (pestek) czarnej porzeczki, olej z pestek winogron, olej z nasion wiesiołka dwuletniego prawdopodobnie zmniejszają dolegliwości bólowe, tkliwość piersi, wzdęcia oraz drażliwość. Kwasy tłuszczowe przyczyniają się do podwyższenia stężenia prostaglandyny PGE1 mającej działanie przeciwzapalne. Stosowanie diety obfitej w kwasy tłuszczowe  $\omega$ -3 ograniczać może dolegliwości bólowe towarzyszące krwawieniu miesiączkowemu. Według jednej z teorii takie objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego, jak bóle i bolesne skurcze brzucha spowodowane są zaburzeniami właściwych produkcji prostaglandyn wytwarzanych przez organizm [3].

### Modyfikacja stylu życia

Rozważane są: dieta, ćwiczenia fizyczne, redukcja stresu poprzez zastosowanie technik relaksacyjnych oraz terapii behawioralno-poznawczej [3, 51].

Zalecane zmiany dietetyczne – to zwiększenie spożycia owoców i warzyw ze szczególnym uwzględnieniem roślin strączkowych. Zwłaszcza zaleca się dietę ze zwiększoną ilością błonnika, zmniejszenie spożywania kofeiny, alkoholu, cukru rafinowanego i słodzików oraz ograniczenie spożycia soli, pokarmów bogatych w tłuszcze nasycone i czerwonego mięsa. Możliwe, że utrzymywanie wyrównanego stężenia glukozy we krwi dzięki spożyciu węglowodanów złożonych może zmniejszyć przedmiesiączkowe napady głodu i dostarczyć tryptofanu koniecznego do syntezy serotoniny.

Suplementacja witaminy B6 [60], wapnia [60], magnezu [61] porównywalna była z działaniem placebo.

Ćwiczenia fizyczne mogą u niektórych korzystnie wpływać na poprawę nastroju oraz łagodzenie objawów soma-

tycznych zaburzenia. Systematycznie stosowany aerobik minimum 20–30 minut trzy razy w tygodniu znacznie łagodzi w/w dolegliwości [11].

Trening relaksacyjny w okresie nasilonych dolegliwości poprawić może funkcjonowanie zawodowe i społeczne badanych [3, 51].

Badania wykazują korzyści terapii poznawczo-behawioralnej u kobiet cierpiących na ZNP i PZD. Terapia pomaga zrozumieć mechanizmy powodujące objawy psychopatologiczne, wybrać i przeciwżyć strategie zaradcze [39, 61, 66]. Skuteczność fluoksetyny, psychoterapii poznawczo-behawioralnej i obu metod łącznie stosowanych były porównywalne, jednak po roku stwierdzono, iż pacjentki uczestniczące w psychoterapii funkcjonowały lepiej.

### Inne metody

Fototerapia i deprywacja snu mogą zmniejszać dysforyę przedmiesiączkową przez wyrównywanie zaburzeń rytmów dobowych opisywanych u kobiet z PZD. Popołudniowe nąświetlanie światłem w fazie lutealnej zmniejszało depresję przedmiesiączkową i zaburzenia lękowe w większym stopniu niż placebo. Kontrolowane i randomizowane badania dotyczące stosowania homeopatii w leczeniu ZNP dawały niespójne wyniki – w niektórych były lepsze niż placebo, w innych nie stwierdzano różnic [51].

### Leczenie chirurgiczne

Stwierdzono, że u kobiet, które odczuwały nasilone dolegliwości ZNP/PZD a jednocześnie kwalifikowały się z innych powodów (mięśniaki macicy, torbiele, zmiany rozrostowe przydatków lub szyjki macicy) do chirurgicznego usunięcia narządu rodowego objawy ZNP/PZD ustępowały [41, 62].

W rozważaniach bierze się pod uwagę możliwość wykorzystania leczenia chirurgicznego jako sposobu alternatywnego u kobiet z nasilonymi objawami ZNP/PZD, które nie reagują na inne formy terapii. Skuteczność w eliminacji dolegliwości psychopatologicznych i somatycznych jest znaczna [41], lecz trwała bezpłodność jest kontrowersyjna etycznie, a w Polsce skutkuje konsekwencjami prawnymi.

### PODSUMOWANIE

Rozpowszechnienie zespołu napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych łącznie dotyczy ok. 80% kobiet w wieku rozrodczym. Nasilone objawy zespołów destabilizują funkcjonowanie zawodowe, społeczne w znacznym stopniu ograniczają aktywność. Wobec niejasnej etiologii podejmowane są różnorodne formy terapii. Począwszy od modyfikacji diety, wzbogacenia posiłków w preparaty witaminowe, wapń, zastosowanie preparatów ziołowych, poprzez zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI stosowanych w sposób ciągły lub tylko w fazie lutealnej cyklu. Należy zaznaczyć, iż leki z tej grupy są preferowaną grupą preparatów, a akceptację FDA zyskała tylko fluoksetyna, sertralina i paroksetyna [1, 63]. Najbardziej kontrowersyjną metodą leczniczą jest postępowanie chirurgiczne. Nadal zbyt mało jest danych na temat zastosowania fototerapii i terapii behawioralno-poznawczej. Zasadne wydaje się traktowanie każdej pacjentki

indywidualnie i uzależnienie proponowanego leczenia od stopnia nasilenia objawów, proporcji objawów somatycznych do psychopatologicznych a także możliwości zastosowania danego preparatu z racji na możliwe działania niepożądane i interakcje [49, 50, 64, 65]. Nie bez znaczenia jest także koszt terapii i preferencje pacjentki.

Aktualnie trwają badania nad zastosowaniem w ZNP/PZD citalopramu, wenlafaksyny, klomipraminy oraz ustalone są standardy postępowania.

## WNIOSKI

1. Leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) są uważane za leki pierwszego wyboru w przypadku nasilonego zespołu napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego.
2. Kolejną pod względem skuteczności w łagodzeniu objawów zaburzeń grupą są leki hormonalne hamujące owulację jak: agonści hormonu uwalniającego gonadotropiny, estradiol, danazol, progesteron, doustne środki antykoncepcyjne.
3. Redukcję dolegliwości dają preparaty ziołowe i odżywcze, dodatki dietetyczne i witaminy wśród których udowodniono w nielicznych badaniach skuteczność niepokalanika pospolitego (*Vitex agnus castus*), miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) oraz preparatów wapnia.
4. Udowodniono poprawę samopoczucia osiąganą dzięki modyfikacji stylu życia poprzez zmianę diety, ćwiczenia, redukcję stresu, poprzez zastosowanie technik relaksacyjnych w fazie lutealnej cyklu oraz terapii behawioralno-poznawczej.
5. Jako leczeniem ostatniego wyboru u kobiet z ciężkim ZNP/PZD nie reagujących na inne formy terapii rozważa się usunięcie macicy z obustronnym wycięciem jajników i jajowodów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ginsburg KA, Dinsay R. Premenstrual syndrome. W: Ransom SB. red. Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 2000. s. 684–694.
2. Pschyrembel W, Strauss G, Petri E. Ginekologia praktyczna. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1994. s. 597–598.
3. Steiner M, Yonkers K. Depresja u kobiet, zaburzenia nastroju związane z cyklem rozrodczym. Gdańsk: Via Medica; 1999. s. 3–29.
4. Ginsburg KA, Dinsay R. Premenstrual syndrome. W: Ransom SB Practical Strategies in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 2000. s. 684–694.
5. Scully JH. Psychiatria. Wrocław: Urban i Partner; 1998. s. 266–268.
6. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSSST) for clinicians. Arch Womens Ment Health. 2003; 6: 203–209.
7. Feurestein M, Shaw WS. Measurement properties of the calendar of premenstrual experience in patients with premenstrual syndrome. J Reprod Med. 2002; 47: 279–289.
8. Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual Dysphoric Disorder; Recognition and Treatment. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry. 2003; 30–39.
9. Mishell DR. Premenstrual disorders; epidemiology and disease burden. Am J Manag Care. 2005; 11: 473–479.
10. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from United States, United Kingdom and France. J Womens Health Gen Based Med. 1999; 8: 1043–1052.
11. ACOG Practice Bulletin. Premenstrual syndrome. Obstet Gynecol. 2000; 95: 4.
12. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. Arch Fam Med. 1999; 8: 122–128.
13. Govan A, Hart D, Callander R. Ginekologia ilustrowana. Gdańsk: Libramed; 1993. s. 148–151.
14. Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet. 2008; 371: 1200–1204.
15. Protopopescu X, Pan H, Altemus M, Tuescher O, Polanecsky M, McEwen B, Silbersweig Stern E. Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. PNAS. 2005; 102 (44): 160–165.
16. Protopopescu X, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Root J, Chang L, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Stern E, Silbersweig D. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder. J Affect Disord. 2008; 108: 87–94.
17. Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? CNS Drugs. 2006; 20 (7): 523–47.
18. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. Psychopharmacology. 2006; 186: 362–37.
19. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. Acta Psychiatr Scand. 1985; 71: 331–338.
20. Bloch M, Schmidt 45/J, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. Am J Psychiatry. 2000; 157: 924–930.
21. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Ceverino A, García Resa E, Oquendo MA, Saiz-Ruiz J, de Leon J. Premenstrual symptoms and luteal suicide attempts. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004; 254 (5): 326–329.
22. Björn I, Bäckström T, Lalos A, Sundström-Poromaa I. Adverse mood effects during postmenopausal hormone treatment in relation to personality traits. Climacteric. 2006; 9 (4): 290–297.
23. Golding JM, Taylor DL, Menard L, King MJ. Prevalence of sexual abuse history in a sample of women seeking treatment for premenstrual syndrome. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 2000; 21: 69–80.
24. Haywood A, Slade P, King H. Psychosocial associates of premenstrual symptoms and the moderating role of social support in a community sample. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. 2007; 62: 9–13.
25. De Ronchi D, Ujkaj M, Baron F, Muro A, Piselli M, Quartesan R. Symptoms of depression in late luteal phase dysphoric disorder: a variant of mood disorder? J Affect Disord. 2005; 86: 169–174.
26. Treloar SA, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. Psychol Med. 2002; 32 (1): 25–38.
27. Dhingra V, Magnay JL, O'Brien MS, Chapman G, Foyer AA, Ismail KMK. Serotonin Receptor 1A C(-1019)G Polymorphism Associated With Premenstrual Dysphoric Disorder. Obstetrics & Gynecology. 2007; 110: 788–792.
28. Huo L, Straub RE, Roca C, Schmidt PJ, Shi K, Vakkalanka R, Daniel R, Weinberger DR, Rubinow DR. Risk for Premenstrual Dysphoric Disorder Is Associated with Genetic Variation in ESR1, the Estrogen Receptor Alpha Gene. Biological Psychiatry. 2007; 62 (8): 925–933.

29. Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? *CNS Drugs*. 2006; 20 (7): 523–47.
30. Indusekhar R, Usman SB, O'Brien S. Psychological aspects of premenstrual syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21 (2): 207–20.
31. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. Management Strategies for Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 (7): 967–78.
32. Steiner M, Steinberg S, Steward D. for the Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. Fluoxetine the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med*. 1995; 332 (23): 1529–1534.
33. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, Moossazadeh F, Yen SS. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine; a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*. 1992; 80: 339–344.
34. Lilly. SARAFEM Prescribing Information. Available at: <http://us.gsk.com/products/assets/us-paxilcr.pdf>. Accessed. 2007.
35. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E. for the Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997; 278 (12): 983–988.
36. GlaxoSmithKline. Paxil CR Prescribing Information. Available at: <http://us.gsk.com/procuds/assets/us-paxilcr.pdf>. Accessed. 2007.
37. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellow KM, Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004; 66 (5): 707–713.
38. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellow KM, Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder; a double-blind, placebo controlled trial. *Psychosom Med*. 2004; 66: 707–713.
39. Inoue Y, Terao T, Iwata N, Okamoto K, Kojima H, Okamoto T, Yoshimura R, Nakamura J. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 190 (2): 213–9.
40. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 737–744.
41. Kornstein SG, Smith KC. Leczenie przeciwdepresyjne w zespole napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowym zaburzeniu dysforycznym. *Psychiatria po Dyplomie*. 2005; 2 (5): 39–44.
42. Yonkers KA, Pearlstein T, Fayyad R, Gillespie JA. Luteal phase treatment of premenstrual dysphoric disorder improves symptoms that continue into the postmenstrual phase. *J Affect Disord*. 2005; 85 (3): 317–21.
43. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, Farfel GM, Gillespie JA. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (10): 1624–1632.
44. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96 (23): 13512–13517.
45. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to anti-depressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (10): 932–939.
46. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. Warszawa: Biblioteka psychiatrii IPiN; 2005. s. 94–99.
47. Pearlstein T, Joliat MJ, Brown EB, Miner CM. Recurrence of symptoms of premenstrual dysphoric disorder after the cessation of luteal-phase fluoxetine treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188 (4): 887–895.
48. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (2): 343–351.
49. Mazza M, Harnic D, Catalano V, Janiri L, Bria P. Duloxetine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(4): 517–521.
50. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24 (5): 540–543.
51. Teri B, Pearstein MD. Hormonalne i niefarmakologiczne metody leczenia zespołu napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego *Psychiatria po Dyplomie*. 2005; 2 (5): 33–38.
52. Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K. Gadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria; a controlled study. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33: 303–309.
53. Ripps BA, VanGilder K, Minhas B, Welform M, Mamish Z. Alendate for the prevention of bone mineral loss during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Reprod Med*. 2003; 48: 761–766.
54. Deeny M, Hawthorn R, MacKay Hart D. Low dose of danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. *Postgrad Med J*. 1991; 67: 450–454 .
55. Yonkers KA, Brown C, Pearstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 492–501.
56. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD006586.
57. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M, Xiao S. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (2): 343–351.
58. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of Vitex agnus castus L extract ZE 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 264 (3): 150–153.
59. Janicki K, Rewerski W, Marianowski J, Połujański M. *Medycyna Naturalna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1994. s. 446–447, 662.
60. Quaranta S, Buscaglia MA, Meroni MG, Colombo E, Cella S. Pilot study of the efficacy and safety of a modified release magnesium 250 mg tabl for the treatment of premenstrual syndrome. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 51–58.
61. Taylor D. Effectiveness of professional—peer group treatment; symptom management for woman with PMS. *Res Nurs Health*. 1999; 22: 496–511.
62. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Amy J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 105–109.
63. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Saughn O'Brien PM. Premenstrual syndrome study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 444–452.
64. Limosin F, Ades J. Psychiatric and psychological symptoms of premenstrual syndrome. *Encephale*. 2001; 27: 501–508.
65. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD001396.
66. Christensen AP, Oei TP. The efficacy of cognitive behaviour therapy in treating premenstrual dysphoric changes. *J Affect Disord*. 1995; 33: 57–63.

*Wpłynęło: 28.01.2009. Zrecenzowano: 11.02.2009. Przyjęto: 11.02.2009.*

*Adres: Lek. Gabriela Bodzak-Opolska, II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 22-4582679*