

# Пременструален синдром – поглед към реалността

Д-р Иван Лазаров

УСБАЛЕ „Ак. Иван Пенчев“, София

Пременструалният синдром (ПМС) представлява ежесечна проява на по-малка или по-голяма група симптоми от соматичен и невropsychичен характер през втората фаза на менструалния цикъл<sup>1</sup>. Соматичните, вегетативните и менталните симптоми на ПМС засягат от 3 до 40% от жените, като степента им на изява е различна и варира от лека субклинична форма до тежък, засягащ сериозно качеството на живот вариант. Етиологията на заболяването е все още не добре проучена, но се предполага връзка със стероидните полови хормони, произвеждани от *corpus luteum*, тъй като пременструалният синдром не се изявява при пациентки с ановулаторен менструален цикъл, например при функционална хиперпролактинемия, хипогонадизъм и т.н. Симптомите на ПМС са изключително зависими както от серотонинергичната система и гама-аминомаслената киселина (ГАВА) в централната нервна система (ЦНС), така и от метаболитите на прогестерона – алопрегненолон.

Етиологията на ПМС е многофакторна и освен метаболитни промени включва такива характеристики на индивида като диета, консумация на алкохол, тютюнопушене, физическа активност и психо-социални фактори. Ето защо в терапията на заболяването се включват и не класически медицински-лечебни подходи, целящи промяна в хранителния и двигателния режим и трениращи автогенна релаксация при засегнатите пациентки. Поради мултиетимологичното естество на ПМС се оказва, че подходящите варианти за лекарствена терапия също са няколко и зависят от характера на хормоналните промени. Най-често прилаганите лекарствени стратегии са свързани основно с блокиране на три от предполагаемите метаболитни причини за изява на заболяването – инхибиция на овулацията, инхибиция на серотониновия *re-uptake* и инхибиция на пролактиновата секреция.

## Въведение

Една голяма част от жените (85-97%) в репродуктивна възраст съобщават за соматични и/или ментални разстройства в периода преди менструация. Характерът, естеството и степента на тези оплаквания варира твърде широко при различните пациентки, като освен това появата на ПМС не е регулярна при всеки менструален цикъл, което създава твърде нестабилна основа за поставяне на диагнозата<sup>2</sup>. Съвременното определение на синдрома включва остри ментални и соматични разстройства с циклически характер, без да се включва непосредствения пременстру-

ален период, повлияващи значимо негативно ежедневната дейност на засегнатите жени. Изследвания, провеждани в САЩ, откриват по-голяма честота на изява на заболяването при пациентки, загубили наскоро работата си или при такива, не изпитващи удовлетвореност от нея. Въпреки дългогодишно провежданите проучвания, етиологията на ПМС все още остава отворен научен проблем.

## Диагноза и епидемиология на ПМС

Според съвременните критерии, предложени от American College of Obstetrics and Gynecol-

- Пациентката съобщава за един или повече от изброените афективни или соматични симптоми, появяващи се през последните 5 дни от менструалния цикъл (м.ц.), в поне 3 от предходните месеци

### Афективни симптоми

- Депресия
- Гняв
- Страх
- Раздразнителност
- Обърканост
- Социална изолация

### Соматични симптоми

- Напрежение в гърдите
- Подуване в абдоминалната област
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Симптомите отшумяват в рамките на 4 дни след началото на мензиса и не се възобновяват поне до 13 ден на м.ц.
- Симптомите се изявяват при отсъствие на каквато и да била фармакологична терапия или прием на алкохол
- Симптомите при пациентката се изявяват в следващите поне 2 м.ц.
- Пациентките са с нарушен социален и/или икономически стандарт на живот

Табл. 1. Диагностични критерии за ПМС на American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG).

огу, диагнозата ПМС се поставя при умерена или остра изява на един ментален или на един соматичен симптом (табл. 1). Според ръководството за диагностика и статистика на психичните разстройства на американската психиатрична асоциация DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) за поставяне на диагнозата *пременструален дисфоричен синдром* (ПМДС), състояние със значително по тежка изява

- Едногодишна анамнеза за наличие на симптомите през повечето от менструалните цикли (появяващи се през лутеалната и отзвучаващи през фоликуларната фаза)
- Наличие на 5 от долните симптоми (при наличие на минимум един от маркираните с \*), появяващи се преди менструация и преминаващи с настъпването ѝ:
  - Раздразнителност \*
  - Внезапна промяна на настроението \*
  - Депресивност или безнадеждност \*
  - Напрегнатост или страх \*
  - Безразличие към ежедневните ангажименти
  - Трудна концентрация
  - Нарушение на съня
  - Загуба на самоконтрол
  - Безсилие
  - Промяна на апетита
  - Други соматични симптоми (напрежение на гърдите, подуване и т.н.)
- Сериозно се засягат социалните и професионалните ангажименти, както и личностните взаимоотношения
- Симптомите не са свързани с друг здравословен проблем

Табл. 2. Диагностични критерии за ПМДС на DSM-IV

от ПМС, е необходимо да са налице поне 5 от изброените в табл. 2 симптоми, включително и един от психичните симптоми.

### Етиология

Етиологията на синдрома е мултифакторна и все още остава не напълно изяснена. Недвусмислена е ролята на хормоналните нарушения, особено на ниските нива на прогестерона в лутеалната фаза, на нарушената алдостеронова активност, водеща до задръжка на сол и вода, на нарушеното равновесие на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос, водещо до неадекватна секреция на надбъбречни хормони, на нарушената секреция на невротрансмитери и функционалната хиперпролактинемия, на алиментарния недостиг на калций, магнезий и пиридоксин, на ролята на алкохола, на нарушенията във въглехидратния метаболизъм, обезитетата и факторите на околната среда като например стрес

са и т.н.<sup>3,4</sup>. Първоначално водеща роля в патогенетичния механизъм на синдрома се е отдавала на прогестероновата недостатъчност в лутеалната фаза на м.ц.<sup>3</sup>. Въпреки първоначалния ентусиазъм обаче данните, потвърждаващи персистиращи хормонални нарушения при всички пациентки, страдащи от ПМС, остават твърде малко, а нивата на прогестерона не винаги се установяват занижени. Прогестеронът и по-специално неговите метаболити, особено алопрегненолонът, могат да имат анксиолитична активност в централната нервна система (ЦНС), като тяхното действие се опосредства чрез системата на гама-аминомаслената киселина (GABA)<sup>5</sup>.

Открита е връзката на невростероидите във взаимодействието между алкохола и GABA(A)-рецепторите и тяхната роля в симптоматологията на ПМС. Установено е, че по време на късната лутеална фаза, без връзка с ПМС, прием на алкохол в ниски дози води до занижаване на нивата на алопрегненолона. Това е довело до формирането на хипотезата, че ПМС е важен рисков фактор за злоупотребата с алкохол сред учениците.

Масталгията и мастодинията, освен един от основните елементи на ПМС, са и много често срещан симптом на доброкачествените заболявания на гърдите. Установена е водещата роля на хиперпролактинемията в патогенезата на мастодинията. В около 70% от жените, съобщаващи за пременструална болезненост и напрегнатост в областта на гърдите, са доказани нарушения в нормалния генонощен ритъм на секреция на пролактин главно в посока на завишени нощни стойности<sup>6</sup>.

Оказва се, че симптомите на ПМС и ПМДС до голяма степен се припокриват с тези, предизвикани от намалената серотонинергична активност. Има много доказателства от различни проучвания, сочещи недвусмислено

към промени в серотониновата активност в ЦНС при пациенти с ПМС. Този факт е потвърден и чрез позитивното повлияване на ПМС/ПМДС от терапия с антагонисти на серотониновия reuptake<sup>5</sup>.

Levin предлага хипотезата, че нормалната регулация на вазодилатацията по време на лутеалната фаза на м.ц. се дължи на завишения синтез на ендотелен азотен окис (NO), резултат от завишените нива на естрадиол и прогестерон през тази фаза. Прекомерният синтез на NO би могъл да обясни появата на системни ефекти, характерни за ПМС. За да се потвърди тази теория, са необходими следващи клинични проучвания, проследяващи ефекта от прием на ниски дози стероиди. Съобщения за такива проучвания вече са налице и резултатите от тях сочат позитивно повлияване на симптомите на ПМС от прием на ниско-дозирани орални контрацептиви<sup>5,7</sup>.

Напоследък се дискутира и възможната роля на хронобиологичните смущения, свързани с централната регулация на генонощния ритъм – REM съня, температурата, кортизоловата и мелатониновата секреция. Симптомите при жени с ПМС се обясняват с по-ранното „включване“ на централния неврален осцилатор и произтичащи от това смущения в циркадната физиология. Жените с ПМС преждевременно достигат минималната нощна температура и при тях по-рано започва мелатониновата секреция<sup>1</sup>.

Широко се коментира и влиянието на обезитетата, инсулиновата резистентност, диетата и по-точно алиментарния прием на въглехидрати, мазнини, калций и вит. В6 върху изявата и тежестта на ПМС. Все още обаче няма конкретно изяснена и доказана връзка на тези състояния със синдрома и не е ясно дали те са причина или следствие от него. Според някои проучвания обезитетът, инсулиновата ре-

зистентност, ограниченият алиментарен внос на калций и вит. D3 са рисков фактор за изявата на ПМС<sup>5</sup>. Тези наблюдения се потвърждават и от факта, че терапията с инхибитори на серотониновия re-uptake подобрява чувствителността на тъканите към инсулина и по този начин резултира в редукция на телесната маса.

### Клинична изява на ПМС/ПМДС

Обикновено симптомите на ПМС започват в периода около овулацията, засилват се постепенно до около 5 дни преди менструацията и отшумяват с настъпването ѝ. Синдромът често се наблюдава у жени, чийто майки също се оплакват от подобно състояние, обикновено се засилва след раждане и симптомите постепенно изчезват след менопаузата. Често пациентки, страдали през репродуктивната възраст от ПМС, съобщават за тежка невровегетативна симптоматика през климактеричния период: тежки топли вълни, депресия, нарушения на съня, намалено либидо и т.н. Според Motorola et al.<sup>8</sup> най-честите психични симптоми на ПМС, подредени според честотата на изявата им, са: сънливост; умора (92%); раздразнителност (91%); лесна промяна на настроението (81%); депресия (80%); непоносимост към шума (65%); страх (65%); намалено либидо (65%); нарушена концентрация (47%). Най-честите соматични симптоми според същия автор са: абдоминално подуване (90%); масталгия/мастодиния (85%); акне/себорея (81%); завишен апетит и жажда (70%); главоболие и повръщане (70%); сърцебиене/аритмия (13%); виене на свят (13%).

Преобладаването на депресивна симптоматика при закъсняла диагноза и лечение може да доведе до отключване на неподозирани реакции (tentamen suicidii, социални конфликти), а от друга страна психичните реакции могат да се насложат на някои соматични за-

болявания и да усложнят техния ход. Обществените загуби от намалена трудоспособност са значителни<sup>1</sup>.

### Диагноза

Детайлната анамнеза има за цел да определи кои конкретни симптоми са налице при съответния пациент, кога започват и кога отшумяват те, от колко време пациентката се оплаква от тях и каква е тежестта на изявата им? Трябва да се имат предвид също и психиката, фамилната обремененост с ПМС и гинекологичната и репродуктивна анамнеза. Жените подробно трябва да бъдат разпитани относно приема на евентуални медикаменти, консумацията на алкохол, тютюнопушене, физическа активност, вида на хранителния им режим и професионални ангажименти, свързани със високо ниво на стрес. Трябва да се извърши рутинен ендокринно-гинекологичен преглед като специално внимание трябва да се обърне на млечните жлези (галакторея, туморни формации). Мастодинията и ПМС често съпътстват бенигнените и малигнените заболявания на гърдите.

Ендокринната диагноза е свързана с оценка на пролактиновата секреция във фоликуларната и лютеалната фаза на м.ц. Референтните стойности на базалния пролактин, измерен между 8 и 9 часа сутрин, след 30-минутен покой в легнало положение и при отсъствие на коитус през последните 24 часа, са между 1.9-25.0 ng/ml. Трябва да се отбележи, че хиперпролактинемията често е резултат от тиреоидна дисфункция и по-конкретно от заболявания на щитовидната жлеза, водещи до хипофункция (хипотиреоидизъм), което налага проследяване на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) при всички случаи на умерено завишени пролактинови нива. Ако всички тези изследвания покажат нормални резултати, се налага оценка на естрадиола и прогестерона във фоликуларната и лютеиновата фаза на м.ц. с цел да се полу-

чи ясна представа за овулацията и адекватността на лютеиновата фаза. В допълнение, ултразвуковата диагностика предоставя неочевиден принос в обективизирането на овулацията и оценката на втората фаза на м.ц.

### Терапия

До изясняване на хормоналния статус пациентите с ПМС трябва да бъдат съветвани да опитат без медикаментозно лечение в продължение на 2-3 месеца, което може да се окаже достатъчно ефективно, особено при по-леките форми на синдрома.

#### Немедикаментозно лечение:

- Промяна на хранителния режим: ограничаване в приема на готварска сол, кофеин, шоколад, алкохол и мазнини
- Добавяне към дневната диета на: Са 1200mg/24h, Mg 400mg/24h, vit.E 400 IU/24h, vit. B6 50-100mg/24h, L-tryptophan: 6g/24h от деня на овулацията до 3 ден от мензиса<sup>5</sup>
- Ежедневна физическа активност, напр. интензивно ходене 30-60 минути или умерени аеробни упражнения
- Подходящи упражнения за релаксация с цел въздействие върху стреса

#### Медикаментозно лечение:

Едно мащабно британско проучване през 2002 г., обхващащо 612 700 жени с ПМС, показва над 300 различни подхода за лечение на синдрома. Някои от най-често прилаганите схеми включват терапия с прогестини (около 42-44%), следвани от селективните инхибитори на серотониновия re-uptake (СИСП) (2-16%) и vit. B6 (11-22%). При налични данни за функционална хиперпролактинемия, срещаща се при пациентки с оплаквания от мастодиния, най-честа е употребата на D2-агонисти (Бромокриптин, 5 мг), за предпочитане вечер. Друг терапевтичен подход е фитотерапията с екстракт от Vitex agnus castus (VAC), 20 мг, вечер, като в

този случай се разчита на подобраване на допаминергичния контрол върху секрецията на пролактинина.

Ако хиперпролактинемията бъде отхвърлена като потенциален фактор в генезата на ПМС, следващ етап в клиничния подход, обичайно е диагностициране на евентуални нарушения във физиологията на лутеалната фаза. При наличие на такива, рутинно се провежда лечение с прогестерон или прогестини. Този подход практически премахва вариациите в ендогенната прогестеронова секреция през лутеиновата фаза, за която се смята че е един от етиологичните фактори. Използват се орално активни синтетични гестагени през втората половина на менструалния цикъл – обикновено в 10-дневен режим от 16 до 25 ден Дидрогестерон, 10 мг дневно, или Норетистерон ацетат, 5 мг дневно. Разчита се и на техния антиадростеронон и антиестрогенен ефект, както и на транквилизиращото им действие<sup>1</sup>. За съжаление, първоначалният ентузиазъм към този подход значително намаля след проведеното през 2002 г. мащабно проучване, сочещо липса на статистически достоверно подобрене на ПМС след употреба на прогестини<sup>9</sup>.

АСОГ препоръчва употребата на СИСР в лечението на ПМС/ПМДС. Голяма част от симптомите на този синдром, като депресия, нарушения на съня, тревожност, агресия, глад за въглехидрати, нарушена концентрация и т.н., се дължат на нарушена невротрансмисия. Други проучвания посочват ролята на серотонинергичната система по време на лутеалната фаза на менструалния цикъл. Отчита се и ролята на половите хормони върху секрецията, свързването, транспорта и обратното връщане на серотонина. Обзорът на литературните данни сочи флуоксетин като ефективно средство на избор за лечение на психичните, психосоциалните и психоемоционални

симптоми при пациентки с ПМС/ПМДС<sup>5</sup>.

При пациентки с нарушена стероидогенеза във втората фаза на менструалния цикъл приемът на орални хормонални контрацептиви (инхибитори на овулацията), съдържащи високоселективни прогестини от 3 и 4 поколение, се оказва надеждна стратегия. Данните сочат статистически значимо намаление на голяма част от симптоматиката на ПМС<sup>5</sup>. Доколкото ПМС се явява постовулаторно състояние, цикличното приложение на оралните контрацептиви изглежда напълно логично. Такъв подход е насърчителен, особено когато няма желание за бременност и има съпътстваща дисменорея<sup>1</sup>.

Използването на спиронолактон като алдостеронон антагонист показва добър ефект върху някои от симптомите на ПМС като подуването, тревожността, агресивността и напрежението. Назначава се през лутеиновата фаза от 18 ден по 100 мг дневно<sup>1</sup>. Поради доказаната си тератогенност, особено при фетуси от мъжки пол, е уместно да се използва в комбинация с контрацептив.

Резултатите от предписването на инхибитори на простагландиновата синтеза – аспирин и индометацин, са противоречиви. Мефанаминовата киселина подобрява някои от симптомите, като умората, депресията и главоболието, и същевременно има добър ефект при дисменорея<sup>1</sup>.

Използването на vit. B6 е въве-

дено, имайки се предвид неговото значение като кофактор в биосинтезата на допамина и на серотонина от триптофан. Във високи дози може да доведе до неврологична симптоматика. Най-често прилаганата доза не трябва да надхвърля 50-100 мг дневно и да не продължава повече от 2 месеца<sup>1</sup>.

В редки, крайно тежки случаи може да се обсъди оперативно лечение – хистеректомия с двустранна аднексектомия. Естествено, хирургичното лечение е с висок успех, като задължително се последва от монохормонално (естрогеново) заместване<sup>1</sup>.

Засега се счита, че едновременното използване на две или повече различни терапевтични схеми е най-сигурният начин за повлияване на тежките форми на ПМС/ПМДС.

В заключение може да се каже, че ПМС и до днес остава една от загадките в медицината. Невъзможността да бъде окончателно дефинирана етиопатогенезата на синдрома стои в основата на терапевтичните проблеми. Доказано е, че задоволителен резултат се постига и от прилагането на плацебо – около 30% от пациентите съобщават за положителна промяна. Всичко това налага преразсъждаване на досегашното познание относно ПМС както в областта на невроендокринологията, така и в клиничната практика. Разбира се, ще бъдат необходими допълнителни проучвания с добре изготвен дизайн за по-нататъшно разкриване на интимните механизми в патологията на ПМС.

#### Литература

1. Рачев Е. Пременструален синдром. Клинична лекция за гинекологии. БАМА, 2004
2. O'Brien PM, Chenoy R. Premenstrual syndrome. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL, editors. Gynecology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993. p. 359-72.
3. Mortola J. Premenstrual syndrome pathophysiologic considerations. *N Eng J Med* 1998; 338:256-7
4. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129:229-40
5. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:39-53
6. Peters F. Clinical significance of serum prolactin levels in cyclic mastalgia. In Peters F, editor. An update of cyclic mastalgia. New Jersey: Parthenon Publishing Group; 1988. p.31-4
7. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestagen. *Contraception* 2000;61:105-11
8. Mortola JF, Girton L, Beck L, et al. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol* 1990;76(2):302-7
9. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, et al. Efficacy of progesterone and progestagens in management of premenstrual syndrome: systemic review. *BMJ* 2001; 323:776-80