

# Менеджмент предменструального синдрома

Green-top Guideline №48, Ноябрь 2016

Это второе издание руководства, которое было впервые опубликовано в 2007 году под тем же названием.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

## 1. Назначение и область применения

Целью данного руководства является обзор методов диагностики, классификации и менеджмента предменструального синдрома (ПМС). Также рассмотрены доказательства, относящиеся к фармакологическим и нефармакологическим методам лечения.

## 2. Введение, эпидемиология и справочная информация

С момента публикации руководства в 2007 году Международным обществом Предменструальных Нарушений (ISPM) и Национальной ассоциацией Предменструального Синдрома (NAPS) была проведена значительная работа для достижения консенсуса в отношении диагностики, классификации и менеджмента ПМС. Ошибочный диагноз ПМС (например при биполярных расстройствах), а также использование широкого спектра методов лечения, часто с небольшим количеством доказательств эффективности и безопасности, требуют рассмотрения данной проблемы.

### 2.1 Определение ПМС

ПМС охватывает широкий спектр психологических симптомов, таких как депрессия, тревога, раздражительность, потеря доверия и перепады настроения. Есть также физические симптомы, как правило, вздутие, метеоризм и масталгия. Время, а не тип симптомов, а также степень влияния на повседневную деятельность, являются решающим фактором при подтверждении диагноза ПМС. Характер симптомов у конкретного пациента не влияет на диагноз. Для того чтобы дифференцировать физиологические симптомы от ПМС, нужны доказательства того, что симптомы вызывают значительное ухудшение состояния во время лютеиновой фазы менструального цикла [1].

### 2.2 Классификация ПМС (консенсус ISPM)

Базовые предменструальные расстройства (БПР – PMDS) являются наиболее часто встречающимися и широко признанным типом ПМС. Как и со всеми БПР, симптомы должны быть достаточно серьезными, чтобы повлиять на ежедневное функционирование или мешать работе, успеваемости в школе или межличностным отношениям. Симптомы основных БПР являются неспецифическими и повторяются в овуляторных циклах. Они должны присутствовать во время лютеиновой фазы и стихать при начале менструации, за которой следуют бессимптомные недели. Нет ограничений по типу или количеству симптомов; тем не менее, некоторые люди имеют преимущественно психологические, соматические или смешанные симптомы (Приложение II).

Есть также виды ПМС, которые не отвечают критериям БПР. Они называются вариативными ПМС и делятся на четыре подтипа.

1. «Предменструальные обострения основного заболевания», таких, как сахарный диабет, депрессии, эпилепсия, астма и мигрень. Эти пациенты испытывают симптомы основных заболеваний в течение менструального цикла.
2. «Ановуляторные ПМС» происходят в присутствии активности яичников без овуляции. Это состояние плохо изучено из-за отсутствия доказательств, но полагают, что фолликулярная активность яичников может провоцировать симптомы.
3. «Прогестаген-индуцированные ПМС» вызываются экзогенными прогестагенами, присутствующими в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и комбинированных оральных контрацептивах (КОК), что может приводить к возникновению симптомов у женщин, которые мо-

гут быть особенно чувствительны к прогестагенам. Хотя чисто прогестиновые контрацептивы могут приводить к возникновению симптомов, однако они могут быть нециклическими и рассматриваются как варианты прогестаген-индуцированных ПМС и считаются побочными эффектами (вероятно, с аналогичными механизмами).

4. «ПМС при отсутствии менструации» встречаются у женщин с функционирующими яичниками, но не имеющих менструаций по таким причинам, как гистерэктомия, абляция эндометрия или левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы (ЛНГ–ВМС). [2]

Установление диагноза предменструального дисфорического расстройства (ПДР), согласно классификации Американской психиатрической ассоциации 1994 года [3], требует наличия строгих критериев. Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-V) требует наличия 5 из 11 предусмотренных симптомов, один из которых должен включать в себя настроение [4]. Симптомы должны проявляться в лютеиновой фазе и должны быть достаточно серьезными, чтобы нарушить ежедневное функционирование. Тем не менее, из-за жесткости критериев некоторые женщины с узким диапазоном тяжелых симптомов могут не получать лечения.

Необходимо соблюдать осторожность для выявления женщин с психическими или соматическими заболеваниями, которые не подвергаются влиянию менструального цикла как ПМС.

### 2.3 Распространенность и этиология

Четыре из десяти женщин (40%) испытывают симптомы ПМС и из них 5–8% страдают от тяжелых форм ПМС [5]. Исследование поперечного сечения с участием 929 женщин, проведенное в Southampton, с использованием 6-недельного проспективного дневника выявило симптомы у 24%. [6] Хотя этиология остается неопределенной, она вращается вокруг овариального цикла, что подтверждается отсутствием ПМС до полового созревания, во время беременности и после менопаузы. В настоящее время две теории преобладают и кажутся взаимосвязанными.

Первая предполагает, что некоторые женщины «чувствительны» к прогестерону и прогестинам, поскольку концентрации в сыворотке эстрогена или прогестерона одинаковы у женщин как с, так и без ПМС. Вторая теория подразумевает участие нейромедиаторов серотонина и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Серотониновые рецепторы реагируют на эстрогены и прогестерон, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) имеют доказанную эффективность в уменьшении симптомов ПМС. Уровни ГАМК модулируются метаболитом прогестерона, аллопрегнанолоном, а у женщин с ПМС уровни аллопрегнанолона должны быть уменьшены [7].

## 3. Определение и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top рекомендации. Были проанализированы Cochrane Library (в том числе Кокрановская база данных системных обзоров и DARE), EMBASE, Trip, MEDLINE, Psych INFO, CINAHL, The Allied and Complementary Medicine Database (AMED), and the British Nursing Index (BNI). Поиск был ограничен статьями, опубликованными в период с 2005 по март 2014 года на английском языке. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с

Краткое изложение доказательств для выбранных дополнительных методов лечения

Вид терапии	Польза	Виды исследований	Числа в исследовании	Примечание
Упражнение [22-25]	Некоторые выгоды	Нерандомизированные и рандомизированные	72 (4 опубликованных исследования)	Исследования высокого качества
Рефлексотерапия [26]	Некоторые выгоды	Рандомизированные	35	–
Витамин В <sub>6</sub> [27-39]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	1067 (13 опубликованных исследований)	Периферическая нейропатия при использовании высоких доз (большинство исследований проводили с использованием более высоких доз). Департамент здравоохранения ограничивает ежедневную дозу до 10 мг
Магний [37, 40, 41]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	153 (3 опубликованных исследования)	Использовался в предменструальный период
Поливитамины [42-45]	Неизвестны	–	400 (несколько опубликованных исследований)	Неясно, какие ингредиенты являются активными
Кальций /Витамин D [46, 47]	Есть	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	499 (2 опубликованных исследования)	–
Изофлавоны [48, 49]	Смешанные результаты	Двойное слепое рандомизированное перекрестное	72 (2 опубликованных исследования)	Может облегчить менструальную мигрень
Vitex agnus castus l. [19, 39, 50-54]	Есть	Двойное слепое рандомизированное	923 (7 опубликованных исследований)	Не было стандартизированного препарата
Зверобой [20, 21, 55, 56]	Смешанные результаты	Двойное слепое плацебо-контролируемое	401 (4 опубликованных исследования)	Может принести пользу пациентам с физическими и психологическими симптомами. Многие вышли из одного исследования из-за побочных эффектов. Значительные взаимодействия с лекарственными препаратами. Британский национальный фармакологический формуляр советует избегать использования с СИОЗС
Ginkgo biloba [57, 58]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	233 (2 опубликованных исследования)	–
Шафран [59]	Есть	Двойное слепое плацебо-контролируемое	47	Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Масло примулы вечерней [15, 60-63]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное	215 (4 опубликованных исследования)	Может помочь женщинам с циклическими симптомами молочной железы
Акупунктура [64-73]	Некоторые выгоды	Случай-контроль	235 (10 опубликованных исследований)	Высокий риск неточности данных. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Лимонный бальзам [74]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	100 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью скринингового инструмента для оценки предменструальных симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Куркумин [75]	Некоторые выгоды	Двойное слепое плацебо-контролируемое	70 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью непроверенной балльной оценки симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода
Ростки пшеницы [76]	Некоторые выгоды	Тройное слепое плацебо-контролируемое	84 (1 опубликованное исследование)	Тяжесть ПМС оценивалась с помощью непроверенной балльной оценки симптомов. Дополнительные данные необходимы до рекомендации метода

поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «предменструальный синдром», «предменструальное напряжение», «дисфорические расстройства поздней лютеиновой фазы», «предменструальные дисфорические расстройства», PMDD, PMS, PMD, LLPDD, PMT. Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и не было никаких языковых ограничений.

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

#### 4. Как диагностировать ПМС?

При клинической оценке возможности наличия ПМС у пациентки симптомы должны записываться проспективно в течение двух циклов с использованием дневника симптомов, поскольку ретроспективные отзывы о симптомах ненадежны. ✓

Дневник симптомов должен быть заполнен пациентами до начала лечения. ✓

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) могут быть использованы в течение 3 месяцев для окончательной диагностики, если данные дневника неубедительны. ✓

#### 5. Какие аспекты следует учитывать при оказании помощи женщинам с ПМС?

##### 5.1 Когда женщин с ПМС следует направлять к гинекологу?

Направление к гинекологу следует рассматривать, когда простые меры (например КОК, витамин B<sub>6</sub>, СИОЗС) были использованы и не достигли успеха, а также тогда, когда тяжесть ПМС оправдывает гинекологические вмешательства. ✓

##### 5.2 Кто из медицинских работников играет ключевую роль в менеджменте женщин с тяжелой формой ПМС?

Для женщин с тяжелыми формами ПМС наиболее оптимальным является менеджмент многопрофильной группой, включающей врача общей практики, гинеколога, специалиста в области психического здоровья (психиатр, клинический психолог или консультант) и диетолога. ✓

#### 6. Как происходит менеджмент ПМС?

##### 6.1 Являются ли дополнительные методы лечения эффективными в лечении ПМС?

Женщины с ПМС должны быть проинформированы, что есть противоречивые данные об эффективности использования некоторых дополнительных лекарственных средств. Интегрированный комплексный подход следует применять при лечении женщин с ПМС. ✓

Взаимодействие между лекарственными средствами также следует учитывать. ✓

##### Уровень доказательств 1-

Хотя есть ограниченные доказательства в поддержку использования дополнительных методов лечения, некоторые пациенты с ПМС могут получить выгоду от комплексного подхода [12]. Это особенно важно для женщин, у которых противопоказана гормональная терапия. Важно тщательно оценивать доказательства относительно методов лечения ПМС, поскольку у 36–43% наблюдается позитивный эффект при приеме плацебо [13,14]

В табл. 1 приведены текущие исследования о преимуществах отдельных методов лечения ПМС.

##### Уровень доказательств 1-

Рандомизированные контролируемые исследования с использованием зверобоя (*Hypericum perforatum*) показывают противоречивые результаты. Так, в исследовании [20], в котором 36 женщин с умеренными ПМС показали значительное улучшение физических и психологических симптомов, однако не было обнаружено никаких улучшений настроения или болевых симптомов. В другом исследовании [21], в котором участвовали 125 женщин, не обнаружили никаких доказательств пользы, что может быть связано с низкой статистической мощностью. Зверобой взаимодействует с другими препаратами, в частности, он не должен использоваться одновременно с СИОЗС и может привести к неэффективности низкодозированных КОК.

##### 6.2 Уместны ли когнитивно-бихевиоральная психотерапия (КБП) и другие психологические методы при ведении пациентов с ПМС?

При лечении женщин с тяжелыми ПМС КБП следует рассматривать как возможный вариант лечения.

##### Уровень доказательств 1+

Hunter и соавторы [77] провели рандомизированное исследование по сравнению флуоксетина, КБТ и комбинации флуоксетина и КБП для лечения ПМС. После 6-месячного периода лечения, все три группы пациентов показали наличие позитивных эффектов, которые были одинаковы для каждой группы. У пациентов, получавших флуоксетин с КБП, не было найдено больше позитивных эффектов, чем при отдельном использовании методов. Флуоксетин показал более быстрые улучшения, однако в группе КБП наблюдался более длительный эффект от терапии по сравнению с флуоксетином.

##### Уровень доказательств 1-

Мета-анализ выявил пять РКИ, в которых исследовали эффективность КБП по сравнению с другими методами. Доказательства были не надежны из-за высокого риска предвзятости, однако продемонстрировали значительное снижение депрессии, тревожности. Успешная КБП у пациентов с ПМС позволит избежать фармакотерапии и потенциально негативных последствий [78].

##### 6.3 Методы гормонального менеджмента ПМС

##### 6.3.1 Какова роль коррекции менструального цикла в менеджменте ПМС?

##### 6.3.1.1 Какие КОК имеют лучшее доказательство эффективности при менеджменте ПМС, включая схемы приема этинилэстрадиола?

При лечении женщин с ПМС дроспиренонсодержащие КОК могут быть эффективным методом лечения, и его следует рассматривать в качестве первой линии фармацевтической терапии.

##### Уровень доказательств 2+

Несмотря на способность КОК к подавлению овуляции, исследования изначально не показали никакой пользы при лечении ПМС [79]. Это может быть связано с прогестагеновым компонентом в медикаментах второго поколения (левоноргестрел или норэтистерон), провоцирующие симптомы ПМС. Поэтому дальнейшие исследования были направлены на новые комбинированные противозачаточные средства, в частности, те, которые содержат прогестагены с антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, такие, как дроспиренон.

##### Уровень доказательств 1-

В Кокрановский обзоре [80] пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 1920 пациентов была оценена эффективность КОК с дроспиреноном (3 мг) и этинилэстрадиолом против плацебо или КОК, где прогестаген был заменен на дезогестрел (150 мкг) или левоноргестрел (150 мкг). Было доказано, что по сравнению с плацебо дроспиренонсодержащие пероральные противозачаточные средства, используемые в течение 3 месяцев, уменьшают тяжесть симптомов у пациентов с ПМС (средняя разница 7,92, 95% ДИ от 11,16 до 4,67). Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартизированных опросников там, где были использованы другие методы, анализировались исходные данные.

##### Уровень доказательств 1+

Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование [81] с участием 64 пациентов показало эффективность 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола для лечения ПМС. Среднее снижение симптомов по сравнению с исходными было 12,47 (95% ДИ от 18,28 до 6,66,  $p < 0,001$ ).

Другое двойное слепое РКИ [82] с участием 450 пациентов, сравнивающее те же КОК с плацебо, также поддерживало их использование при ПМС.

##### 6.3.1.2 Какие режимы приема КОК оптимальны: непрерывный, циклический или гибкий?

При лечении женщин с ПМС данные указывают на большую эффективность при использовании КОК в непрерывном режиме, а не в циклическом. ✓

**Уровень доказательств 2-**

Непрерывная терапия представляется целесообразной. Есть некоторые данные, подтверждающие это. Первая фаза исследования [83] показала, что прием дроспиренона 3 мг и этинилэстрадиола 30 мкг при непрерывном режиме на протяжении 168 дней приводил к значительному уменьшению симптомов ПМС по сравнению со стандартным режимом 21/7 дней. На втором этапе этого исследования непрерывный прием КОК был продлен в общей сложности до 364 дней. Симптомы ПМС регистрировали с помощью специальных графиков. Результаты показали, что настроение улучшалось, головная боль и боль в области таза уменьшилась по сравнению с режимом 21/7 дней. Был отмечен высокий уровень удовлетворенности у большинства женщин, принимавших препарат в данном режиме [84].

**6.3.2 Какова эффективность трансдермального эстрадиола?**

**А** Терапия трансдермальным эстрадиолом в сочетании с циклическим приемом прогестагенов была эффективной для менеджмента физических и психологических симптомов тяжелого ПМС.

При использовании эстрадиола для лечения женщин с ПМС следует использовать барьерные или внутриматочные методы контрацепции. ✓

**Уровень доказательств 1+**

Трансдермальные препараты обеспечивают достаточные уровни эстрадиола для подавления активности яичников. Плацебо-контролируемое исследование показало, что имплантаты 17β-эстрадиола в сочетании с циклическими гестагенами являются эффективными для лечения тяжелых симптомов ПМС. Имплантаты в виде 100 мг оказались весьма эффективными по сравнению с плацебо [85]. В исследовании оценивались имплантаты и пластыри, однако эффективность геля не оценивалась.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 20 женщин в течение 3 месяцев эстрадиол в виде трансдермальных пластырей (200 мкг) показал значительную эффективность [86]. У пациентов значительные улучшения наблюдались после перехода к активному лечению, что было подтверждено использованием специальных опросников. Однако существует опасение, что 200 мкг эстрадиола дважды в неделю слишком высокая доза для использования в качестве долгосрочной терапии. Последующее рандомизированное исследование [87] показало, что применение 100 мкг эстрадиола в виде пластыря два раза в неделю было столь же эффективным, как 200 мкг для снижения уровня симптомов при тяжелых ПМС, а меньшая доза отличалась лучшей переносимостью [88].

**6.3.3 Каковы методы профилактики рецидивов симптомов ПМС во время терапии эстрогенами с прогестативной защитой эндометрия?**

**А** При использовании трансдермального эстрогена для лечения женщин с ПМС рекомендовано минимально возможные дозы прогестерона или прогестагена для сведения к минимуму побочных эффектов.

Женщины должны быть проинформированы, что уровень высвобождения левоноргестрела при использовании ЛНГ-ВМС 52 мг может приводить к возникновению симптомов, похожих на ПМС (а также о возможных кровотечениях).

Применение микронизированного прогестерона теоретически с меньшей вероятностью может привести к возникновению ПМС-подобных симптомов, поэтому именно микронизированный прогестерон, а не прогестины, следует рассматривать в качестве первой линии терапии. ✓

**Уровень доказательств 1+**

Использование эстрадиола в непрерывном режиме требует добавления циклического прогестерона или гестагенов (10–12 дней/цикл) для избежания гиперплазии эндометрия у женщин с маткой. Терапия в течение восьми циклов с ис-

пользованием 100 мг эстрадиола в виде пластыря с низкой дозой циклического ацетата норэтистерона (1 мг; 10 дней/цикл) показала преимущество по сравнению с плацебо с продолжающимся улучшением в течение 6 мес [89].

**Уровень доказательств 2-**

Микронизированный прогестерон перорально (100 или 200 мг) имеет меньше андрогенных и нежелательных побочных эффектов по сравнению с гестагенами, такими, как норэтистерон и левоноргестрел. Поскольку теоретически прогестерон может выступать в качестве диуретика и анксиолитика, он в теории может также облегчить симптомы ПМС, хотя в настоящее время существует мало доказательств [90]. Микронизированный прогестерон также можно вводить вагинально, что, в свою очередь, способствует лучшей переносимости, поскольку отсутствует эффект первичного прохождения через печень [93, 94]. Также вагинальный прогестерон предотвращает образование психоактивных метаболитов, таких, как аллопрегнанолон.

**6.3.4 Каков оптимальный режим для профилактики гиперплазии эндометрия?**

При применении трансдермального эстрадиола необходимо применение циклического перорального или вагинального прогестерона в течение 10–12-дневного курса или ЛНГ-ВМС 52 мг для профилактики гиперплазии эндометрия.

При использовании коротких курсов терапии прогестероном или в тех случаях, когда переносятся только низкие дозы, необходима повышенная настороженность в отношении кровотечений. ✓

**Уровень доказательств 4**

Из-за отсутствия доказательств в отношении гиперплазии эндометрия и неоплазии у таких пациентов все подозрительные симптомы должны быть тщательно исследованы.

**6.3.5 Какова безопасность использования эстрадиола для пременопаузального эндометрия и ткани молочной железы?**

При лечении женщин с ПМС с использованием эстрадиола пациенты должны быть информированы, что нет достаточного количества данных по долгосрочным воздействиям на ткани молочных желез и эндометрия.

**6.3.6 Как долго можно безопасно использовать эстрадиол и каков риск рецидива?**

В связи с неопределенностью долгосрочных эффектов терапии эстрадиолом лечение пациентов с ПМС должно проводиться на индивидуальной основе, принимая во внимание риски и выгоды. ✓

**6.3.7 Какие доказательства эффективности и побочных эффектов даназола в лечении ПМС?**

**А** Женщинам с ПМС следует иметь в виду, что хотя лечение с использованием низкой дозы даназола (200 мг два раза в день) эффективно для купирования симптомов, связанных с молочными железами в лютеиновой фазе, он также имеет потенциальные необратимые вирилизационные эффекты.

Женщинам, получающим даназол для лечения ПМС, следует рекомендовать использование контрацепции во время лечения из-за его потенциального вирилизационного воздействия на плод женского пола. ✓

**Уровень доказательств 1+**

Подавление цикла может быть достигнуто с использованием даназола. Мансел и соавторы впервые оценивали эффект даназола на симптомы ПМС в рандомизированном исследовании с оценкой болезненности молочных желез [95]. Были продемонстрированы позитивные эффекты для молочных желез без каких-либо эффектов для других симптомов ПМС. Другие исследования показали значительный эффект [96, 97]. Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование, в котором оценивались три последовательных цикла приема даназола в дозе 200 мг два раза в день с тремя

циклами плацебо [97]. Двадцать восемь женщин из 31 завершили, по меньшей мере, один цикл лечения. Это исследование показало, что даназол в дозе 200 мг два раза в день превосходит плацебо для облегчения тяжелой формы ПМС.

Тем не менее, эти эффекты уменьшались или даже нивелировались после рассмотрения всего цикла лечения. Это можно объяснить тем фактом, что терапия даназолом имеет некоторые побочные эффекты, которые могут возникать во время обычно бессимптомной поздней фолликулярной фазы менструального цикла. Эти симптомы включают акне, увеличение массы тела, гирсутизм и огрубение голоса. Одним из возможных решений этой проблемы может быть применение только в лютеиновой фазе. Одно исследование, проведенное в лютеиновой фазе, продемонстрировало улучшение симптомов только для молочных желез, однако с минимальными побочными эффектами [98].

### 6.3.8 Насколько эффективны аналоги ГнРГ для лечения тяжелых форм ПМС?

**А** Аналоги ГнРГ являются весьма эффективными при лечении тяжелых форм ПМС.

При лечении женщин с ПМС аналоги ГнРГ должны применяться у женщин с наиболее тяжелыми симптомами и не рекомендуются для рутинного применения, кроме особо тяжелых случаев.√

#### Уровень доказательств 1++

Аналоги ГнРГ подавляют продукцию овариальных стероидов и, следовательно, вызывают резкое улучшение или полное исчезновение симптомов у пациентов с ПМС, однако их влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) заставляет рассматривать их назначение только в тяжелых случаях. Мета-анализ выявил 71 женщину, прошедшую лечение в семи исследованиях [100]. Общая стандартизированная средняя разница (ОССР) для всех испытаний была 1,19 (95% ДИ от 1,88 до 0,51). ОР в пользу был 8,66 (95% ДИ 2,52–30,26). ОССР 1,43 и ОР 13,38 (95% ДИ 3,9–46,0) при анализе данных из исследований с ановуляцией. Эффективность облегчения симптомов была больше для физической, чем психологической сферы симптомов (физические ОССР 1,16; 95% ДИ от 1,53 до 0,79; психологическая ОССР 0,68, 95% ДИ от 1,11 до 0,25), однако различие не было статистически значимым ( $P = 0,484$ ). Отсутствие эффективности при применении аналогов ГнРГ предполагает неправильный диагноз, а не ограничение терапии.

### 6.3.9 Как должен осуществляться менеджмент женщин с ПМС, получающих add-back-терапию?

**А** При лечении женщин с тяжелыми формами ПМС с использованием аналогов ГнРГ в течение более 6 месяцев необходимо добавление add-back-терапии.

**А** При необходимости гормональной add-back-терапии рекомендуется непрерывная комбинированная ЗГТ или тиболон. Женщины должны быть обеспечены общими рекомендациями относительно воздействия физических упражнений, диеты и курения на МПКТ.√

**А** Женщинам при длительном лечении необходимо измерение МПКТ каждый год (в идеале – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – DEXA). Лечение должно быть прекращено, если плотность костной ткани значительно уменьшается.

#### Уровень доказательств 1++

При возобновлении симптомов с возобновлением функции яичников терапия может (редко) быть продолжена на неопределенный срок; монотерапия ГнРГ исключается в связи с существенной потерей трабекулярной костной массы, которая возникает после 6 месяцев лечения. Следует отметить, что аналоги ГнРГ имеют лицензию только для ис-

пользования в течение 6 месяцев при монотерапии и не лицензированы для лечения ПМС [101].

Для сведения к минимуму риска повторного появления ПМС-подобных побочных эффектов непрерывная комбинированная терапия или тиболон предпочтительнее последовательной комбинированной терапии [102, 103]. Оба эти метода add-back-терапии успешно применяются для борьбы с гипоэстрогенными симптомами, а также могут поддерживать МПКТ. В целом общая стандартизированная средняя разница продемонстрировала отсутствие реверсирования положительного эффекта как для ГнРГ, так и для ГнРГ с add-back-терапией (ОССР 0,12; 95% ДИ от 0,34 до 0,59) [100].

#### Уровень доказательств 2++

Мета-анализ [104,105] показал, что курение и высокий или низкий индекс массы тела (ИМТ) являются факторами риска развития переломов. Высокий ИМТ, в частности, связан с увеличением вероятности переломов плеча. Низкий ИМТ связан с переломами бедра. Мета-анализ [106] с участием шести рандомизированных контролируемых исследований показал, что физическая активность в виде недолгих упражнений (менее 30 минут) способствует повышению МПКТ.

#### Уровень доказательств 2+

DEXA считается золотым стандартом для оценки МПКТ [107]. Ежегодное сканирование приносит значительную пользу. Исследования, которые проводятся более часто или реже, сопряжены с высоким риском диагностических ошибок. National Institute of Health and Care Excellence guidance [108] рекомендует проводить DEXA-сканирования каждые 2 года, однако это рекомендации для мониторинга естественной менопаузы и они не могут применяться в данной ситуации. Требуется целенаправленные исследования в этой области.

### 6.3.10 Могут ли аналоги ГнРГ быть полезными для диагностики?

При сложностях установления диагноза ПМС с использованием проспективного дневника симптомов аналоги ГнРГ могут быть использованы для установления или снятия диагноза ПМС.√

### 6.3.11 Какова роль прогестерона и гестагенных препаратов при лечении ПМС?

**А** Существует доказательство того, что лечение ПМС с прогестероном или прогестагенами неэффективно.

Нет никаких доказательств в поддержку использования ЛНГ-ВМС 52 мг для лечения симптомов ПМС. Ее роль должна ограничиваться защитой эндометрия при терапии эстрогенами.√

#### Уровень доказательств 1++

Систематический обзор [109] по оценке эффективности прогестерона и гестагенов для менеджмента ПМС после анализа данных выявил преимущества, несмотря на то что они проявляют заметные различия физиологических и фармакологических эффектов. Были рассмотрены десять исследований относительно терапии прогестероном (531 женщина) и четырех исследований терапии прогестагенами (378 женщин). Все исследования прогестерона и прогестагенов (обоими путями введения) не показали никакой клинически значимой разницы между прогестероном/прогестагенами и плацебо в уменьшении симптомов.

#### Уровень доказательств 1-

В Кокрановском обзоре [110] также было показано, что доказательства в пользу или против использования прогестерона или гестагенов в ПМС сомнительны. Семнадцать исследований были найдены, но только два были подходящими. Тем не менее, они не могут быть объединены в мета-анализе из-за различий в дизайне исследования, характеристиках участников и дозе прогестерона. В целом эти исследования были низкого качества.

**Уровень доказательств 4**

Нет никаких доказательств в поддержку использования монотерапии ЛНГ-ВМС 52 мг для лечения симптомов ПМС, и вполне возможно, что его использование может усилить симптоматику ПМС. Основной функцией ЛНГ-ВМС при менеджменте ПМС является защита эндометрия.

**6.4 Негормональные препараты для менеджмента ПМС?****6.4.1 Как работают СИОЗС при ПМС и как они должны назначаться?**

**А** СИОЗС следует рассматривать как один из вариантов терапии первой линии при тяжелых формах ПМС.

**6.4.1.1 Какова эффективность СИОЗС при лечении ПМС?**

**В** При лечении женщин с ПМС СИОЗС могут быть рекомендованы либо в лютеиновой фазе цикла либо в непрерывном режиме.

**Уровень доказательств 2+**

У женщин с ПМС были выявлены низкие концентрации серотонина, которые изменяются в течение менструального цикла [111].

Кокрановский обзор [115], в котором проанализировали данные 31 РКИ, сравнивающих СИОЗС с плацебо. СИОЗС были представлены такими препаратами, как флуоксетин, пароксетин, сертралин, эсциталопрам и циталопрам. Девять исследований с участием 1276 женщин с ПМС при использовании средней дозы СИОЗС показали улучшение симптомов по сравнению с плацебо (ОССР 0,65; 95% ДИ от 0,46 до 0,84).

При оценке непрерывного режима приема по сравнению с приемом только в лютеиновой фазе не было найдено существенной разницы между режимами приема СИОЗС [115]. СИОЗС эффективны как для физических, так и для психологических симптомов. Есть также данные, подтверждающие возможность использования ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) для лечения ПМС [116].

**6.4.1.2 Есть ли какие-либо указания, как нужно прекращать терапию СИОЗС при использовании в лечении ПМС?**

Если СИОЗС принимались в непрерывном режиме, следует прекращать прием постепенно во избежание возникновения симптомов отмены.√

**6.4.1.3 Каковы риски и побочные эффекты СИОЗС?**

Женщины с ПМС, получающие СИОЗС, должны быть информированы о возможных побочных эффектах, таких, как тошнота, бессонница, сонливость, усталость и снижение либидо.√

**Уровень доказательств 1-**

В Кокрановском обзоре [115] женщины с ПМС чаще прекращали лечение из-за побочных эффектов по сравнению с плацебо (ОР 2,55; 95% ДИ 1,84–3,53). Наиболее распространенными симптомами были тошнота, астения, сонливость, усталость, снижение либидо и потливость. Все эти неблагоприятные эффекты являются дозозависимыми.

**6.4.1.4 Есть ли доказательства повышения эффективности при других режимах приема СИОЗС?**

При использовании СИОЗС для лечения ПМС эффективность может быть улучшена, а побочные эффекты сведены к минимуму за счет использования только в лютеиновую фазу и выбора новейших препаратов.

**Уровень доказательств 1+**

Использование новых СИОЗС, таких, как циталопрам, может привести к уменьшению симптомов при неэффективности других СИОЗС [117]. Тяжелые формы ПМС также могут быть купированы либо приемом в лютеиновой фазе либо в начале приема при возникновении симптомов [118]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [119] с участием 314 женщин с умеренной и тяжелой формой

ПМС были рандомизированы на прием сертралина 25 мг или 50 мг или плацебо. Участники принимали препарат в лютеиновой фазе в течение двух циклов с последующим одним циклом непрерывного приема и заканчивали циклом с режимом, при котором препарат принимался при возникновении симптомов. Данные показали значительную разницу в пользу приема сертралина (25 мг и 50 мг) в лютеиновой фазе по сравнению с плацебо. Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 118 женщин с тяжелыми ПМС, где сравнивались режимы приема сертралина и плацебо в течение трех циклов. Не было никакой разницы между непрерывным приемом и приемом в лютеиновой фазе, обе схемы лечения превосходят плацебо [120]. Непрерывный прием или прием при появлении симптомов также были эффективными [119, 121].

**6.4.1.5 Что должно быть рекомендовано перед зачатием и на ранних терминах беременности в отношении СИОЗС / СИОЗСиН?**

Пациенты должны быть проинформированы, что симптомы ПМС будут исчезать во время беременности, поэтому прием СИОЗС следует прекратить до беременности.√

Женщины должны быть проинформированы, как безопасно прекратить прием СИОЗС.√

**В** Женщины с ПМС, забеременевшие при приеме СИОЗС / СИОЗСиН, должны быть осведомлены о возможной, хотя и не доказанной, связи с врожденными пороками развития. Они должны быть проинформированы о том, что если такая вероятность действительно существует, она, вероятно, будет крайне мала по сравнению с частотой в популяции.

**Уровень доказательств 2++**

Многонациональное популяционное исследование с участием более чем 2,3 млн новорожденных из пяти стран Северной Европы [123]. В исследовании сравнивали 36 772 детей, подвергавшихся влиянию СИОЗС или венлафаксина в течение I триместра, с 2 266 875 не подвергавшихся воздействию младенцев. В соответствии со многими из предыдущих исследований было установлено статистически значимое, небольшое увеличение распространенности пороков сердца (1,5% против 1,2%, или 1,15, 95% ДИ 1,05–1,26) и других крупных врожденных дефектов (3,7% против 3,2%, или 1,13, 95% ДИ 1,06–1,20) у детей, подвергшихся воздействию СИОЗС или венлафаксина. Однако в исследовании также сравнили данные 2288 детей, подвергшихся воздействию СИОЗС или венлафаксина, с данными их братьев и сестер, также подвергавшихся воздействию. В анализе не было найдено статистически значительного увеличения распространенности каких-либо врожденных дефектов сердца (ОР 0,92, 95% ДИ 0,72–1,17) или других крупных врожденных дефектов (ОР 1,06, 95% ДИ 0,91–1,24). Отсутствие ассоциации в контрольных точках исследования между родственниками может свидетельствовать, что тератогенные эффекты, вызванные СИОЗС или СИОЗСиН, обнаруженные в ходе первоначального анализа и многих предыдущих исследований, могут быть отнесены к искажающему эффекту вследствие неустановленных семейных и/или других факторов, связанных с образом жизни.

**Уровень доказательств 2+**

Таким образом, опубликованные данные являются противоречивыми, и это говорит о том, что СИОЗС или СИОЗСиН при использовании в очень ранних сроках беременности могут быть связаны с небольшим увеличением риска врожденных пороков развития. Тем не менее, исследование, проведенное Фуру и соавторами [123], свидетельствует против значительного тератогенного риска, связанного с воздействием этих препаратов в течение I триместра, и предполагает, что сообщения о риске обусловлены еще не до конца определенными искажающими факторами. Кроме того, женщины с ПМС,

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
<b>1++</b> Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	<b>[A]</b> По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
<b>1+</b> Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	<b>[B]</b> Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемые как 1++ или 1+
<b>1-</b> Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	<b>[C]</b> Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемые как 2++
<b>2++</b> Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль, или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	<b>[D]</b> Уровень доказательств 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемые как 2+
<b>2+</b> Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	√ Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства
<b>2-</b> Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
<b>3</b> Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
<b>4</b> Мнение эксперта	

вероятно, прекратят лечение при возникновении задержки менструации, а не в I триместре беременности, и, следовательно, риск может быть дополнительно уменьшен.

**6.4.2 Эффективны ли диуретики при лечении ПМС?**

**[B]** Спиринолактон может быть использован у женщин с ПМС для лечения физических симптомов.

**Уровень доказательств 1-**

Два двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследования [124, 125] показали улучшение как настроения, так и физических симптомов. Одно исследование [124] с участием 35 женщин, которые принимали спинолактон по 100 мг и плацебо в течение трех циклов. У женщин, принимающих спинолактон, наблюдались улучшение настроения и соматических симптомов по сравнению с плацебо. В другом исследовании [125] с участием 28 женщин было отмечено уменьшение физических симптомов, в частности, уменьшение массы тела.

**6.5 Какие хирургические методы менеджмента ПМС?**

**6.5.1 Могут ли хирургические методы лечения ПМС быть оправданы и являются ли они эффективными?**

**[D]** При лечении женщин с тяжелыми формами ПМС гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией показала высокую эффективность.

При лечении женщин с ПМС гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией может быть оправдана при неэффективности длительной терапии аналогами ГнРГ или в случае наличия других гинекологических показаний к операции.√

**Уровень доказательств 3**

Гистерэктомия с двусторонней овариоэктомией позволяет использовать заместительную терапию эстрогенами без необходимости применения прогестагенов ввиду отсутствия

эндометрия. Слепые рандомизированные исследования не могут быть проведены для этого вмешательства. Наблюдательные исследования [126] подтверждают благоприятный эффект у пациенток, подвергшихся гистерэктомии с билатеральной овариоэктомией, большинство из которых были весьма удовлетворены после этой процедуры.

**6.5.2 Может ли использование аналогов ГнРГ быть предиктором эффективности хирургического вмешательства?**

При лечении женщин с ПМС возможность хирургического вмешательства не должна рассматриваться без предоперационного использования аналогов ГнРГ в качестве теста эффективности лечения и переносимости ЗГТ.√

Предоперационное назначение аналогов ГнРГ, по всей видимости, имеет значение в прогнозировании последствий овариоэктомии; хотя такая стратегия никогда не была протестирована с научной точки зрения, она представляется важной, в частности, когда операция рассматривается у женщин моложе 45 лет, а показаниями является только ПМС [100].

**6.5.3 Какова роль ЗГТ после хирургического лечения?**

Женщинам, которым проводится хирургическое лечение ПМС, следует рекомендовать использовать ЗГТ, особенно, если они моложе 45 лет.√

**6.5.4 Какова роль абляции эндометрия или гистерэктомии без овариоэктомии?**

При лечении женщин с тяжелыми ПМС абляции эндометрия или гистерэктомия с сохранением яичников не рекомендуются.√

Билатеральная овариоэктомия без удаления матки требует использования прогестагена в рамках любого последующего режима ЗГТ, и это несет в себе риск возникновения ПМС-подобных симптомов (прогестаген-индуцированный ПМС).√

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011; 342: d2994.
- O'Brien PM, B'ackstro~m T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPM D Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:13–21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. Washington DC: APA; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), 5th edn. Washington DC: APA; 2013.
- Pearlstein T. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden. In: O'Brien PM, Rapkin AJ, Schmidt PJ, editors. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2007. p. 37–47.
- Sadler C, Smith H, Hammond J, Bayly R, Borland S, Panay N, et al.; Southampton Women's Survey Study Group. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:391–6.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200–10.
- Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:41–9.
- Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSS) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 2003;6:203–9.
- National Association for Premenstrual Syndrome. [http://www.pms.org.uk/sup- port/menstrualdiary]. Accessed 2016 Jun 29.
- Ng CY, Panay N. Management of severe premenstrual syndrome. In: Barter J, Hampton N, editors. The Year in Gynaecology 2002. Oxford: Clinical Publishing Services; 2002. p. 181–96.
- Griman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 Suppl 2: S56–65.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein 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.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561–9.
- Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health* 2011;8:2.
- Dante G, Faccinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2011;32:42–51.
- Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e407–29.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013;79:562–75.
- Di Piero F, Prazzoli R, Candidi C, Attolico M. [Premenstrual syndrome: controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus.] *G Ital Ostet Ginecol* 2009;31:153–7. Italian.
- Canning S, Waterman M, Orsi N, Ayres J, Simpson N, Dye L. The efficacy of Hypericum perforatum (St John's Wort) for the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010;24:207–25.
- Hicks SM, Walker AF, Gallagher J, Middleton RW, Wright J. The significance of "nonsignificance" in randomized controlled studies: a discussion inspired by a double-blind study on St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) for premenstrual symptoms. *J Altern Complement Med* 2004;10:925–32.
- Prior JC, Vigna Y, Alojado N. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms. A prospective controlled three month trial. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986; 55: 349–55.
- Prior JC, Vigna Y, Sclarretta D, Alojado N, Schulzer M. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms: a prospective, controlled 6-month trial. *Fertil Steril* 1987;47:402–8.
- Steege JF, Blumenthal JA. The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1993; 37:127–33.
- Stoddard JL, Dent CW, Shames L, Bernstein L. Exercise training effects on premenstrual distress and ovarian steroid hormones. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:27–37.
- Oleson T, Flocco W. Randomized controlled study of premenstrual symptoms treated with ear, hand, and foot reflexology. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 906–11.
- Stokes J, Mendels J. Pyridoxine and premenstrual tension. *Lancet* 1972; i:1177–8.
- Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamin B6 on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndromes: A double blind crossover study. *Infertility* 1980; 3:155–65.
- Mattes JA, Martin D. Pyridoxine in premenstrual depression. *Hum Nutr Appl Nutr* 1982;36:131–3.
- Barr W. Pyridoxine supplements in the premenstrual syndrome. *Practitioner* 1984; 228:425–7.
- Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985;13:174–9.
- Hagen I, Nesheim BI, Tuntland T. No effect of vitamin B-6 against premenstrual tension. A controlled clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:667–70.
- Smallwood J, Ah-Kye D, Taylor I. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual mastalgia. *Br J Clin Pract* 1986;40:532–3.
- Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 1987; 70:145–9.
- Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:364–8.
- Diegoli MS, da Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:63–7.
- De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:131–9.
- Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:43–4.
- Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bo~hner KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183–9.
- Faccinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177–81.
- Walker AF, De Souza MC, Marakis G, Robinson PA, Morris AP, Bolland KM. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. *Med Hypotheses* 2002;58:213–20.
- 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;11:11–7.
- 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.
- Stewart A. Clinical and biochemical effects of nutritional supplementation on the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987;32:435–41.
- 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;37:12–7.
- 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.
- Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Premenstrual Syndrome Study Group. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444–52.
- Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br J Nutr* 2005;93:731–9.
- Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 283–8.
- Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:612–6.
- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134–7.
- Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran* 2012;50:101–6.
- Pakgohar M, Moradi M, Jamshidi AH, Mehran A. [Assessment of Vitex agnus-castus L. extract effect on treatment of premenstrual syndrome.] *J Med Plants* 2009;8:98–107. Persian.
- He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009; 63:99–103.
- Pakgohar M, Ahmadi M, Salehi Surmaghi MH, Mehran A, Akhondzadeh SH. [Effect of Hypericum perforatum L. for treatment of premenstrual syndrome.] *J Med Plants* 2005;3:33–42. Persian.
- Ghazanfarpour M, Kaviani M, Asadi N, Ghaffariparsand F, Ziyadlou S, Tabatabaee HR, et al. Hypericum perforatum for the treatment of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:84–5.
- Tamborini A, Taurelle R. [Value of standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome.] *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:447–57. French.
- Ozgoi G, Selselei EA, Mojab F, Majid HA. A randomized, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba L. in treatment of premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med* 2009; 15:845–51.
- Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyseen A, Ghoreishi A, Rahmampour H, Zarrinara AR, et al. Crocus sativus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG* 2008;115:515–9.
- Puolakkaj, M'ak'ar'ainen L, Viinikka L, Ylikorkala O. Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *J Reprod Med* 1985; 30: 149–53.
- Kho S, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153:189–92.
- Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93–8.
- Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1983;28:465–8.
- Guo S. Clinical study on the treatment of premenstrual syndrome by the Back-Shu and Front-Mu and network points acupuncture [Master's thesis]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2004.
- Habek D, Habek JC, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:23–6.
- Guo S, Sun Y. Comparison between acupuncture and medication in treatment of premenstrual syndrome. *Shanghai J Acupunct Moxibust* 2004; 23:5–6.
- Kim SC, Kim SN, Lim JA, Choi CM, Shim EK, Koo ST, et al. [Effects of acupuncture treatment on the premenstrual syndrome: controlled clinical trial.] *J Korean Acupunct Mox Soc* 2005;22:41–60. Korean.
- Peng L. The Study on the Treatment of Jiawei siaoyao Coordinate Acupuncture to Premenstrual Syndrome. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2009. p. 49.
- Shin KR, Ha JY, Park HJ, Heitkemper M. The effect of hand acupuncture therapy and



- hand moxibustion therapy on premenstrual syndrome among Korean women. *West J Nurs Res* 2009;31:171–86.
70. Hong Y. Clinical therapeutic effect of scalp acupuncture on premenstrual tension syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu* 2002;22:597–8.
71. Xu Y. Clinical study on the treatment of acupuncture of Back-Shu on premenstrual syndrome [Master's thesis in Chinese]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2006. p. 1–33.
72. Xu Y, Sun Y. Observation of therapeutic effect of point-through-point acupuncture method in the back on premenstrual syndrome. *J Clin Acupunct Moxibust* 2006;22:37–8.
73. Yu J. Preliminary observation based on a systematic review of efficacy and safety of acupuncture treatment for premenstrual syndrome [Master's thesis in Chinese]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2006. p. 1–89.
74. Akbarzadeh M, Dehghani M, Moshfeghy Z, Emamghoreishi M, Tavakoli P, Zare N. Effect of Melissa officinalis capsule on the intensity of premenstrual syndrome symptoms in high school girl students. *Nurs Midwifery Stud* 2015;4:e27001.
75. Khayat S, Fanaei H, Khairkhan M, Moghadam ZB, Kasaean A, Javadimehr M. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* 2015;23:318–24.
76. Ataollahi M, Akbari SA, Mojab F, Alavi Majid H. The effect of wheat germ extract on premenstrual syndrome symptoms. *Iran J Pharm Res* 2015;14:159–66.
77. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23:193–9.
78. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:6–15.
79. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 1992;36:257–66.
80. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD006586.
81. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zaccaro HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414–21.
82. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinyl estradiol 20 µg/drospirenone 3 mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:103–7.
83. 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;195:1311–9.
84. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444–9.
85. Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1629–33.
86. Watson NR, Studd JW, Savvas M, Garnett T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;ii:730–2.
87. Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 µg and 200 µg twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475–84.
88. Studd J. Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. *Menopause Int* 2012;18:65–7.
89. Panay N, Rees M, Domoney C, Zakaria F, Guilford S, Studd JWW. A multicentre double-blind crossover study comparing 100µg transdermal oestradiol with placebo in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Menopause Int* 2001;7 Suppl 3:19–20.
90. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update* 1997;3:159–71.
91. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Intrauterine Contraception. London: FSRH; 2015 [https://www.fsrh.org/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception]. Accessed 2016 Jun 29.
92. Baker LJ, O'Brien PM. Potential strategies to avoid progesterone-induced premenstrual disorders. *Menopause Int* 2012;18:73–6.
93. Kroft J, Klostermann NR, Moody JR, Taerk E, Wolfman WA. A novel regimen of combination transdermal estrogen and intermittent vaginally administered progesterone for relief of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:902–8.
94. Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric* 2010;13:442–6.
95. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1982;i:928–30.
96. 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.
97. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:193–209.
98. 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.
99. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:212–5.
100. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHα with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *BJOG* 2004;111:585–93.
101. Farmer JE, Prentice A, Breeze A, Ahmad G, Duffy JM, Watson A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001297.
102. 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.
103. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, Guida M, Di Spizio Sardo A, Nappi C. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:380–4.
104. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–62.
105. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223–33.
106. Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:109–19.
107. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007;83:509–17.
108. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE clinical guideline 146. Manchester: NICE; 2012.
109. 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;323:776–80.
110. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD003415.
111. Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:225–33.
112. Biegona A, Bercovitz H, Samuel D. Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of the rat. *Brain Res* 1980;187:221–5.
113. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 2003;160:1522–4.
114. Moses-Kolko EL, Berga SL, Greer PJ, Smith G, Cidic Meltzer C, Drevets WC. Widespread increases of cortical serotonin type 2A receptor availability after hormone therapy in euthymic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003;80:554–9.
115. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001396.
116. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brantes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:540–3.
117. Freeman EW, Jbara S, Sondheimer SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI treatment failure: a preliminary study. *J Womens Health Gen Dis* 2002;11:459–64.
118. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sorvick K, Ysander C, Mattson UB, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:195–202.
119. 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;67:1624–32.
120. 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;161:343–51.
121. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:1175–82.
122. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:978–96.
123. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.
124. Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:803–8.
125. O'Brien PM, Craven D, Selby C, Symonds EM. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:142–7.
126. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:2152–5.
127. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:318–23.
128. Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric* 2004;7:338–46.
129. Leminen H, Heliovaara-Peippo S, Halmesmaki K, Teperi J, Grenman S, Kivela A, et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:318–25.
130. Lukes AS, McBride RJ, Herring AH, Fried M, Sherwani A, Dell D. Improved premenstrual syndrome symptoms after NovaSure endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:607–11.
131. Nevatte T, O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:279–91.
132. Panay N. Treatment of premenstrual syndrome: a decision-making algorithm. *Menopause Int* 2012;18:90–2.