

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ГО «АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІВ-ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»

**ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Татарчук Тетяна Феофанівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт Міністерства охорони здоров'я України, чл. -кор. НАМН України, д. мед. н., професор, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Булавенко Ольга Василівна	завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д. мед. н., професор
Дубоссарська Зінаїда Михайлівна	професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор
Дубоссарська Юліанна Олександрівна	завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н., професор
Єфіменко Ольга Олексіївна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», д. мед. н.
Занько Олена Василівна	старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к. мед. н.
Калугіна Людмила Вадимівна	провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», д. мед. н., старший науковий співробітник
Косей Наталія Василівна	керівник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», д. мед. н., професор
Педаченко Наталія Юріївна	професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор

Регеда Світлана Іванівна	завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к. мед. н., старший науковий співробітник
Тутченко Тетяна Миколаївна	старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», к. мед. н.
Хаустова Олена Олександрівна	професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д. мед. н., професор
Чабан Олег Созонтович	завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д. мед. н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
-------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Маркін Леонід Борисович	завідувач кафедри акушерства і гінекології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, чл. -кор. НАМН України, д. мед. н., професор
Подольський Василь Васильович	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д. мед. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

Зміст

Скорочення	5
Передмова робочої групи	6
Короткий огляд рекомендацій	8
1. Мета та область застосування.....	14
2. Вступ і загальна епідеміологія.....	14
2.1. Визначення ПМС.....	14
2.2. Класифікація ПМС (консенсус ISPMD)	15
2.3. Поширеність та етіологія.....	18
3. Виявлення та оцінка доказів	19
4. Діагностика ПМС	19
5. Аспекти, пов'язані з наданням послуг жінкам із ПМС	23
5.1. Показання до направлення жінок із ПМС до лікаря-гінеколога.....	23
5.2. Основні медичні спеціалісти, які займаються лікуванням жінок з тяжкою формою ПМС.....	23
6. Лікування ПМС	24
6.1. Ефективність альтернативних методів лікування ПМС	24
6.2. Роль КПТ та інших методів психологічного консультування.....	29
6.3. Гормональне лікування ПМС	30
6.4. Негормональне медикаментозне лікування ПМС	40
6.5. Лікування ПМС хірургічними методами.....	46
7. Рекомендації щодо подальших досліджень.....	48
8. Теми для перевірки	49
9. Корисні посилання та групи підтримки.....	49
Список літератури	50
Додаток I. Пояснення щодо настанов та рівнів доказовості.....	59
Додаток II. Класифікація ПМС.....	61
Додаток III. Щоденник симптомів «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем» (DRSP).....	62
Додаток IV. Лікування ПМС - алгоритм прийняття рішень.....	67
Додаток V. Алгоритм ведення ПМР у жінок репродуктивного віку.....	68
Додаток VI. Алгоритм ведення ПМР у жінок у період менопаузального переходу	69
Додаток VII. Методи лікування ПМР	70

Скорочення

ВШ	відношення шансів
ГнРГ	гонадотропін-рилізинг-гормон
ДІ	довірчий інтервал
ДПТ	діалектична поведінкова терапія
ЕЕ	етинілестрадіол
ІЗЗСН	інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну
ІМТ	індекс маси тіла
КГТ	комбінована гормональна терапія
КОК	комбіновані оральні контрацептиви
КПТ	когнітивно-поведінкова терапія
ЛНГ-ВМС	внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
МЦКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
НАМН	Національна академія медичних наук
НАН	Національна академія наук
ПМДР	передменструальний дисфоричний розлад
ПМЗ	передменструальне загострення
ПМР	передменструальні розлади
ПМС	передменструальний синдром
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
ССР	стандартизована середня різниця
ТГ ДСО	тотальна гістеректомія з двосторонньою сальпінгооваріоектомією
ЩС	щоденник симптомів
DEXA	англ. dual-energy X-ray absorptiometry двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
DRSP	англ. Daily Record of Severity of Problems щоденні спостереження щодо серйозності проблем
ISPMД	англ. International Society for Premenstrual Disorders Міжнародне товариство з питань передменструальних розладів
RCOG	англ. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Королівська колегія акушерів та гінекологів

Передмова робочої групи

Актуальність для України

Передменструальний синдром (ПМС) - це стан, що проявляється тяжкими фізичними, поведінковими та психологічними симптомами, не обумовлений органічним або основним психіатричним захворюванням. Симптоми регулярно повторюються під час лютеїнової фази кожного менструального циклу і зникають або значно регресують до кінця менструації.

Згідно з різними дослідженнями щодо поширеності ПМС, його частота значно варіює в залежності від методології та інструментів оцінювання, що використовуються. Загалом до 90% жінок репродуктивного віку мають кілька передменструальних симптомів, що варіюють від легких до тяжких; ці симптоми можуть призвести до руйнування міжособистісних стосунків та впливають на повсякденну діяльність. Близько 20–40% пацієнток страждають на ПМС, а 2–8% жінок мають один з найбільш тяжких варіантів - передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР). У той же час, поширеність цього синдрому різниться між культурами та етнічними групами.

Статистичних даних щодо захворюваності на ПМС в Україні немає.

За даними демографічного щорічника «Населення України за 2019 рік», який опубліковано Державною службою статистики України, серед постійного населення за віком та статтю (за оцінкою) на 1 січня 2020 року кількість жінок репродуктивного віку від 15 до 49 років складає 9784933 жінки. Майже третина з цих жінок страждає на ПМС, що може скласти близько 3 мільйонів клінічних випадків захворювання, але на жаль багато пацієнток не звертаються за кваліфікованою медичною допомогою.

Саме через значну поширеність цього захворювання серед українських жінок репродуктивного віку, широкий спектр психологічних та фізичних симптомів, питання діагностики та лікування передменструального синдрому є дуже актуальними.

Методологія створення клінічної настанови

Робочу групу створено за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2021 року № 265).

За основу даної Клінічної настанови обрано настанову:

Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. BJOG 2017;124:e73–e105.

Green-top Guideline № 48 Management of premenstrual syndrome Настанова Королівської колегії акушерів та гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG, 2017)

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

яка більшою мірою відповідає специфіці надання медичної допомоги у нашій країні. Адаптація Клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту

оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень Клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в Клінічній настанові та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Для синтезу поточної версії Клінічної настанови було використано фрагменти з наступної клінічної настанови:

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017)

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Дана Клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнтки, можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Короткий огляд рекомендацій

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

Як проводиться діагностика передменструального синдрому?	
При клінічному огляді жінок симптоми ПМС слід фіксувати проспективно протягом двох циклів із використанням щоденника симптомів (ЩС), оскільки ретроспективне згадування симптомів є ненадійним.	☑
ЩС заповнюється пацієнткою перед початком лікування.	☑
Допускається застосування аналога гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) протягом 3 місяців для підтвердження діагнозу, якщо на основі заповненого ЩС неможливо зробити остаточний висновок. [Оновлено 2016]	☑
Які аспекти пов'язані з наданням послуг жінкам із ПМС?	
Коли жінок із ПМС слід направляти до гінеколога?	
До гінеколога слід звернутися, якщо прості заходи (наприклад, комбіновані оральні контрацептиви (КОК), вітамін В ₆ , селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)) вже застосовувалися і виявилися неефективними, і коли тяжкість ПМС виправдовує гінекологічне втручання.	☑
<i>Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу вітамін В₆ – піридоксин.</i>	
Які основні медичні спеціалісти займаються лікуванням жінок з тяжкою формою ПМС?	
Жінкам із тяжкою формою ПМС може допомогти лікування багатопрофільною групою, до складу якої входять лікар загальної практики, лікар акушер-гінеколог або лікар-гінеколог, що спеціалізується на лікуванні ПМС, спеціаліст в області психіатрії (лікар-психіатр, клінічний психолог або консультант) та лікар-дієтолог. [Оновлено 2016]	☑
<i>Коментар робочої групи: відповідно до ст. 35 «Основ законодавства України про охорону здоров'я» на даний час надання медичної допомоги населенню організовано за трьома рівнями – первинним, вторинним та третинним. Безперервність та ефективність надання медичної допомоги між рівнями забезпечується створенням Клінічного маршруту пацієнта щодо певного захворювання чи патологічного стану відповідно до Протоколу медичної допомоги.</i>	
Як лікують ПМС?	

Чи ефективні альтернативні методи лікування ПМС?	
Жінкам із ПМС слід повідомляти, що існують суперечливі докази, що підтверджують використання деяких методів нетрадиційної медицини.	С
При лікуванні жінок із ПМС слід застосовувати комплексний різносторонній підхід.	<input checked="" type="checkbox"/>
Слід враховувати взаємодію із традиційними лікарськими засобами.	<input checked="" type="checkbox"/>
Чи відіграє якусь певну роль когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) та інші методи психологічного консультування?	
При лікуванні жінок з тяжкою формою ПМС, КПТ слід регулярно розглядати як варіант лікування.	А
Гормональне медикаментозне лікування ПМС	
Який КОК продемонстрував найкращі результати в лікуванні ПМС, включаючи препарати з етинілестрадіолом?	
При лікуванні жінок із ПМС ефективними можуть бути КОК, що містять дроспіренон, і їх слід розглядати в якості медикаментозної терапії першої лінії. [Оновлено 2016]	В
Який оптимальний режим прийому КОК, наприклад безперервний режим, циклічний режим чи гнучкий?	
При лікуванні жінок із ПМС нові дані дають підстави для застосування протизаплідних таблеток у безперервному режимі, а не циклічно.	<input checked="" type="checkbox"/>
Наскільки ефективний трансдермальний естрадіол?	
Трансдермальний естрадіол у поєднанні з періодичним прийомом прогестагенів виявився ефективним для лікування фізичних та психологічних симптомів тяжкої форми ПМС.	А
<i>Коментар робочої групи: лікарський засіб естрадіол (код АТХ G03C A03) у лікарській формі трансдермального пластиру, гелю та спрею відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу призначається для замісної гормональної терапії при дефіциті естрогенів у жінок при природній або штучній менопаузі та для профілактики постменопаузального остеопорозу у жінок з наявністю високого ризику переломів, жінок, які не переносять інші лікарські препарати, схвалені для профілактики остеопорозу, або яким ці препарати протипоказані.</i>	
При лікуванні жінок із ПМС слід застосовувати альтернативні бар'єрні або внутрішньоматкові методи контрацепції, якщо естрадіол використовується для пригнічення овуляції.	<input checked="" type="checkbox"/>
Як можна уникнути рецидиву симптомів ПМС під час терапії естрогенами з прогестагенним захистом?	
При використанні трансдермального естрогену для лікування	А

жінок із ПМС рекомендується мінімально можлива доза прогестерону або прогестагену, щоб мінімізувати побічні прогестагенні ефекти. [Оновлено 2016]	
Жінкам слід повідомляти, що низький рівень левоноргестрелу, що виділяється внутрішньоматковою системою з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) 52 мг, спочатку може викликати побічні ефекти типу ПМС (а також аномальні маткові кровотечі). [Оновлено 2016]	☑
Теоретично мікронізований прогестерон рідше призводить до повторного виникнення симптомів, подібних до ПМС, відповідно його слід розглядати як першу лінію для прогестагенної протидії замість прогестагенів. [Оновлено 2016]	☑
Яка оптимальна схема профілактики гіперплазії ендометрія?	
При лікуванні жінок трансдермальним естрадіолом для профілактики гіперплазії ендометрія слід застосовувати пероральний або вагінальний прогестерон циклічно по 10-12 днів або прогестаген ЛНГ-ВМС 52 мг протягом тривалого часу. [Оновлено 2016]	☑
При короткостроковій терапії прогестагеном або у випадках, коли переносяться лише низькі дози, повинен бути низький поріг для дослідження проривної кровотечі. [Оновлено 2016]	☑
Чи безпечний естрадіол для ендометрія та тканин молочної залози у пременопаузі? <i>Коментар робочої групи:</i> У англомовній літературі поняття «пременопауза» включає період життя жінки від менархе до менопаузи.	
При лікуванні жінок із ПМС із застосуванням естрадіолу, пацієнткам слід повідомляти, що наявних даних недостатньо для надання інформації щодо довгострокового впливу на тканини молочної залози та ендометрій.	☑
Як довго можна безпечно застосовувати естрадіол та який ризик рецидиву?	
Через невизначеність довгострокових наслідків терапії естрадіолом лікування жінок із ПМС повинно проводитися в індивідуальному порядку з урахуванням ризиків та користі. [Оновлено 2016]	☑
Які докази ефективності та побічних ефектів даназолу при лікуванні ПМС? <i>Коментар робочої групи:</i> станом на 01.12.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою даназол (код АТХ G03XA01) в Україні не зареєстрований.	
Жінкам із ПМС слід повідомити, що незважаючи на те, що лікування низькими дозами даназолу (200 мг двічі на день) є ефективним у лютеїновій фазі при симптомах з боку молочної	А

залози, це також може мати незворотні ефекти вірилізації. [Оновлено 2016]	
Жінкам, які приймають даназол при ПМС, слід рекомендувати застосовувати засоби контрацепції під час лікування у зв'язку з його потенційним вірилізуючим впливом на плід жіночої статі. [Оновлено 2016]	☑
Наскільки ефективні аналоги ГнРГ для лікування тяжкої форми ПМС?	
Аналоги ГнРГ мають високу ефективність при лікуванні тяжкої форми ПМС. [Оновлено 2016] <i>Коментар робочої групи:</i> лікарські засоби групи аналогів гонадотропін-рилізинг гормону (код АТХ L02AE03; L02AE04), відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу призначаються в гінекології для лікування ендометріозу, лейоміоми матки, для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією, при екстракорпоральному заплідненні.	A
При лікуванні жінок із ПМС аналоги ГнРГ зазвичай призначають жінкам із найтяжчими симптомами і їх не рекомендується приймати регулярно за виключенням випадків, коли вони використовуються для діагностики або лікування особливо тяжких випадків. [Оновлено 2016]	☑
Як лікувати жінок із ПМС, які отримують add-back терапію?	
При лікуванні жінок із тяжкою формою ПМС із використанням аналогів ГнРГ протягом більше ніж 6 місяців слід застосовувати додаткову гормональну add-back терапію. [Оновлено 2016]	A
Якщо потрібна гормональна add-back терапія, рекомендується тривала комбінована гормональна терапія (КГТ) або тиболон. <i>Коментар робочої групи:</i> лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тиболон (код АТХ G03CX01) відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу призначається для лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі.	A
Жінкам слід давати загальні рекомендації щодо впливу фізичних навантажень, дісти та паління на мінеральну щільність кісткової тканини (МЦКТ).	☑
Жінкам, які перебувають на тривалому лікуванні, слід щороку проводити вимірювання МЦКТ (в ідеалі за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA)). Лікування слід припинити, якщо щільність кісткової тканини значно знижується. [Оновлено 2016]	D
Чи можуть аналоги ГнРГ бути корисними для уточнення	

діагностичної категорії?	
Якщо діагноз ПМС не можна однозначно встановити на основі таблиці «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем (DRSP)» за 2 місяці, аналоги ГнРГ можуть використовуватися для встановлення та/або підтвердження діагнозу ПМС. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Яка роль препаратів прогестерону та прогестагену у лікуванні ПМС?	
Існують вагомі докази того, що лікування ПМС прогестероном або прогестагенами не є доцільним. [Оновлено 2016]	A
Немає жодних доказів, що підтверджують використання лише системи ЛНГ-ВМС 52 мг для лікування симптомів ПМС. Її роль обмежується протидією до впливу естрогенної терапії на ендометрій. <i>Коментар робочої групи:</i> лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою левоноргестрел у лікарській формі внутрішньоматкової системи (код АТХ G02B A03) у інструкції для медичного застосування лікарського засобу має показання: місцева терапія прогестагенами під час замісного лікування естрогенами.	<input checked="" type="checkbox"/>
Негормональне медикаментозне лікування ПМС Як діють селективні СІЗЗС при ПМС і як їх слід вводити?	
СІЗЗС слід розглядати як один із медикаментозних варіантів лікування першої лінії при тяжкій формі ПМС. [Оновлено 2016] <i>Коментар робочої групи:</i> лікарські засоби групи СІЗЗС/ІЗЗСН, у інструкції для медичного застосування лікарського засобу не містять показань для застосування при передменструальному синдромі.	A
Яка ефективність СІЗЗС при лікуванні ПМС?	
При лікуванні жінок із ПМС можна рекомендувати СІЗЗС у лютеїнову фазу менструального циклу або у безперервному режимі.	B
Чи існують докази того, як слід припиняти застосування СІЗЗС при ПМС?	
Застосування СІЗЗС слід припиняти поступово, щоб уникнути симптомів абстиненції, якщо вони застосовуються у безперервному режимі.	<input checked="" type="checkbox"/>
Які існують ризики та побічні ефекти застосування СІЗЗС?	
Жінок з ПМС, які отримують СІЗЗС, слід попередити про можливі побічні ефекти, такі як нудота, безсоння, сонливість, втома та зниження лібідо. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>

Чи існують докази підвищення ефективності лікування при використанні інших схем прийому СІЗЗС?	
При застосуванні СІЗЗС для лікування ПМС ефективність може бути підвищена, а побічні ефекти зведені до мінімуму завдяки використанню схем застосування нових препаратів в лютеїновій фазі. [Оновлено 2016]	A
Які рекомендації щодо СІЗЗС/інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) слід давати перед зачаттям та на ранніх термінах вагітності?	
Жінкам слід надавати консультації щодо вагітності при будь-якій нагоді. Їх слід повідомити, що симптоми ПМС зменшуватимуться під час вагітності, і тому прийом СІЗЗС слід припинити до і під час вагітності. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінок слід повідомити про те, як безпечно припинити прийом СІЗЗС. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Жінки з ПМС, які завагітніли під час прийому СІЗЗС/ІЗЗСН, повинні знати щодо можливого, хоча і не доведеного, зв'язку із вродженими вадами розвитку плода. Їх слід запевнити, що якщо такий зв'язок все ж таки існує, ймовірно, він буде надзвичайно низьким порівняно із загальною популяцією. [Оновлено 2016]	B
Чи ефективні діуретики при лікуванні ПМС?	
Спіронолактон можна застосовувати жінкам із ПМС для лікування фізичних симптомів. [Оновлено 2016] <i>Коментар робочої групи: лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою спіронолактон (код АТХ С03D А01) у інструкції для медичного застосування лікарського засобу не має показань для лікування передменструального синдрому.</i>	C
Чи можна лікувати ПМС хірургічними методами?	
Чи може хірургічне лікування ПМС бути виправданим і чи є воно ефективним?	
При лікуванні жінок з тяжкою формою ПМС було доведено, що гістеректомія та двостороння оваріоектомія приносить користь.	D
При лікуванні жінок із ПМС гістеректомія та двостороння оваріоектомія можуть розглядатися, коли медикаментозна терапія виявилася неефективною, потрібне тривале лікування аналогом ГнРГ або інша гінекологічна патологія є показанням для хірургічного втручання. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Чи завжди слід передбачати ефективність хірургічного втручання шляхом попереднього застосування аналогів ГнРГ?	
При лікуванні жінок із ПМС не слід розглядати хірургічне втручання без передопераційного використання аналогів ГнРГ для	<input checked="" type="checkbox"/>

оцінки можливості лікування та гарантії переносимості КГТ.	
Яке значення має КГТ після хірургічного лікування?	
Жінкам, які проходять хірургічне лікування ПМС, рекомендовано застосовувати КГТ, особливо якщо їх вік молодше 45 років. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Чи має значення абляція ендометрія, оваріоектомія або гістеректомія?	
При лікуванні жінок із тяжкою формою ПМС не рекомендуються абляція ендометрія та гістеректомія зі збереженням яєчників. [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>
Лише при двосторонній оваріоектомії (без гістеректомії) вимагатиметься використання прогестагену в рамках будь-якого режиму КГТ, і це має ризик рецидиву симптомів, подібних до ПМС (прогестаген-індукований передменструальний розлад). [Оновлено 2016]	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Мета та область застосування

Метою цієї настанови є перегляд діагностики, класифікації та лікування передменструального синдрому. В них аналізуються матеріали, що підтверджують обґрунтованість медикаментозних і немедикаментозних методів лікування.

2. Вступ і загальна епідеміологія

Починаючи з рекомендацій 2007 року, Міжнародне товариство з питань передменструальних розладів (ISPMD) та Національна асоціація з питань передменструального синдрому (NAPS) провели значну роботу з метою досягнення консенсусу щодо визнання, діагностики, класифікації та лікування ПМС. Необхідність вирішення цих питань обумовлена неправильною діагностикою ПМС (наприклад, його помилково діагностують як біполярний розлад) та використанням широкого спектру методів лікування, часто з необґрунтованою ефективністю та недостатньою безпекою.

2.1. Визначення ПМС

ПМС охоплює широкий спектр психологічних симптомів, таких як депресія, тривога, дратівливість, втрата впевненості та перепади настрою. Присутні також фізичні симптоми, як правило, здуття живота та масталгія. Діагноз ПМС підтверджується швидше часом виникнення, а не типами симптомів, і ступенем їхнього впливу на повсякденну діяльність. Характер симптомів у окремої пацієнтки не впливає на діагноз. Для того, щоб відрізнити фізіологічні менструальні симптоми від ПМС, слід довести, що ці симптоми викликають у жінки значні розлади під час лютеїнової фази менструального циклу¹.

2.2. Класифікація ПМС (консенсус ISPMD)

Основний передменструальний розлад (ПМР) - це найпоширеніший та загально визнаний тип ПМС. Як і при усіх ПМР, симптоми повинні бути достатньо сильними, щоб впливати на повсякденну діяльність або перешкоджати роботі, шкільній успішності або міжособистісним стосункам. Симптоми основного ПМР є неспецифічними і повторюються в овуляторних циклах. Вони повинні бути присутніми під час лютеїнової фази і зникати з початком менструації, після якої настає тиждень без симптомів. Обмежень щодо типу або кількості симптомів, що виникають, не існує; проте деякі жінки матимуть переважно психологічні, переважно соматичні або змішані симптоми (Додаток II).

Крім того, існують також ПМР, які не відповідають критеріям основного ПМР. Їх називають «варіантними» ПМР і виділяють чотири підтипи.

1. **«Передменструальне загострення фонового захворювання» (ПМЗ)**, такого як цукровий діабет, депресія, епілепсія, бронхіальна астма та мігрень. Такі пацієнтки будуть відчувати симптоми, характерні для їхнього фонового захворювання протягом усього менструального циклу.
2. **Неовуляторний ПМР** виникає за наявності активності яєчників без овуляції. Він не до кінця вивчений через відсутність доказів, але вважається, що фолікулярна активність яєчника здатна викликати симптоми.
3. **«Прогестаген-індукований ПМР»** спричинений екзогенними прогестагенами, присутніми в гормональній терапії та КОК. Симптоми можуть відновлюватися у жінок, які є особливо чутливими до прогестагенів. Незважаючи на те, що контрацептиви, які містять лише прогестаген, можуть викликати симптоми, оскільки вони не є циклічними, вони не належать до варіантних ПМР і вважаються побічними ефектами (можливо, зі схожими механізмами дії) безперервної терапії прогестагеном.
4. **«ПМР з відсутністю менструацій»** спостерігається у жінок, у яких є оваріальний цикл, але відсутня менструація з таких причин, як гістеректомія, абляція ендометрія або використання ЛНГ-ВМС.

Додатковий термін «передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР)», виділений Американською асоціацією психіатрів в 1994 р.³, і вимагає дотримання суворих критеріїв. Згідно з Посібником з діагностики і статистики психічних розладів (DSM-V), необхідна наявність п'яти з 11 вказаних симптомів, одним з яких має бути настрій.⁴ Симптоми повинні виникати строго під час лютеїнової фази і бути досить сильними, щоб порушувати повсякденну життєдіяльність. Однак ці обмежувальні критерії допоможуть виділити жінок з вузьким діапазоном тяжких симптомів, які мають отримувати лікування.

Необхідно слідкувати за тим, щоб не віднести жінок з фоновими психічними або соматичними розладами, які ймовірно не залежать від менструального циклу, до категорії жінок з ПМС.

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

При обстеженні жінок із переважно психологічними симптомами можна використовувати критерії посібника з діагностики та статистики психічних розладів (DSM-V) щодо передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) (Таблиця 1).

Таблиця 1

Критерії передменструального дисфоричного розладу (ПМДР)

(O'Brien S. та ін., 2011)

А.	Протягом більшості менструальних циклів принаймні 5 симптомів присутні в останній тиждень перед початком менструації, потім зменшуються впродовж кількох днів після початку менструації та стають мінімальними або відсутні протягом тижня після менструації.
В.	Має бути присутній ≥ 1 симптом: <ul style="list-style-type: none"> • виражена афективна лабільність (наприклад, перепади настрою, безпричинний смуток, підвищена образливість); • виражений гнів чи дратівливість або часті міжособистісні конфлікти; • виражене відчуття безнадії, пригнічений настрій, самопринизливі думки; • виражена напруга, тривога, відчуття «на межі».
С.	Має бути присутній ≥ 1 симптом, а в сумі з вищенаведеними симптомами критерію В має бути 5 симптомів: <ul style="list-style-type: none"> • порушення концентрації уваги; • порушення апетиту, потяг до певної їжі, переїдання; • зниження інтересу до звичайної діяльності; • швидка втомлюваність, нестача енергії; • відчуття пригніченості або неможливості контролю своєї поведінки; • болючість молочних залоз, здуття живота, збільшення маси тіла або біль у м'язах/суглобах; • гіперсомнія або безсоння.
D.	Симптоми супроводжуються клінічно значущим дистресом або порушенням діяльності на роботі, навчанні, під час повсякденної активності або при взаємодії з іншими людьми.
Е.	Розлад не є звичайним загостренням симптомів іншого патологічного стану або психічного розладу, такого як великий депресивний розлад, панічний розлад, стійкий депресивний розлад (дистимія) або розлад особистості (хоча це може відбуватися одночасно з будь-яким із цих розладів).
F.	Наявність критерію А слід визначати за даними проспективного ЩС протягом щонайменше 2 циклів, під час яких наявні симптоми.

Г.	Симптоми не пов'язані з фізіологічним впливом певної речовини (наприклад зі зловживанням наркотиками, ліками) або іншим патологічним станом (наприклад з гіпертиреозом).
----	--

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

2.3. Поширеність та етіологія

У чотирьох з десяти жінок (40%) спостерігаються симптоми ПМС, і з них 5-8% мають тяжку форму ПМС.⁵ Перехресне опитування 929 жінок у Саутгемптоні, які вели ЩС протягом 6 тижнів, показало поширеність передменструальних симптомів 24%.⁶ Хоча етіологія залишається невизначеною, вона пов'язана з оваріальним гормональним циклом, що підкріплюється відсутністю ПМС до настання статевого дозрівання, під час вагітності та у постменопаузі. В даний час переважають дві теорії, які є взаємопов'язаними. Перша припускає, що деякі жінки є «чутливими» до прогестерону та прогестагенів, оскільки концентрації естрогенів та прогестерону в сироватці крові у жінок, які мають або не мають ПМС, є однаковими. Друга теорія пов'язана з нейромедіаторами серотоніном та гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК). Рецептори серотоніну реагують на естрогени та прогестерон, а СІЗС зменшують симптоми ПМС. Рівні ГАМК модулюються метаболітом прогестерону алопрегнанолоном, а у жінок з ПМС рівень алопрегнанолону знижений.⁷

Коментар робочої групи:

Фактори ризику

Фактори навколишнього середовища та генетичні фактори відіграють певну роль у розвитку передменструальних симптомів. Попередні дані свідчать про те, що ризик ПМДР пов'язаний з генетичними варіаціями ESR1, гена альфа-рецептора естрогену.

Інші можливі фактори ризику розвитку ПМДР включають низький рівень освіти, паління та травматичні події або тривожний розлад в анамнезі.

(Джерело: Epidemiology and pathogenesis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. UpToDate. <https://www.uptodate.com>)

Коментар робочої групи:

***Природній перебіг.** Симптоми ПМС починаються в будь-який час після менархе, але, як правило, після 20 років, і зазвичай, без лікування продовжуються протягом усього репродуктивного життя. Деякі жінки відчувають більш тяжкі симптоми в пізньому репродуктивному віці, а жінки з передменструальними розладами мають більш високий ризик розвитку розладів настрою під час менопаузального переходу. ПМС повністю зникає після менопаузи та тимчасово - під час вагітності або під час будь-якого порушення овуляції.*

(Джерело: Clinical manifestations and diagnosis of premenstrual syndrome and

premenstrual dysphoric disorder. UpToDate. <https://www.uptodate.com>)

3. Виявлення та оцінка доказів

Ці рекомендації розроблені відповідно до стандартної методології підготовки Практичних рекомендацій RCOG. Проведено пошук інформації в Кокранівській бібліотеці (включаючи Кокранівську базу даних систематичних оглядів та DARE (база даних оглядів з ефективності медичних втручань)), EMBASE, Trip, MEDLINE, Psych INFO, CINAHL, Базі даних альтернативних методів лікування (AMED) та Британському вказівнику літератури для медсестер (BNI). Пошук обмежився статтями англійською мовою, опублікованими в період між 2005 роком та березнем 2014 року. Пошук в базах даних здійснювався з використанням відповідних термінів медичних предметних рубрик (MeSH), включаючи всі підзаголовки, а також здійснювався пошук за ключовими словами. Використовувалися такі пошукові слова як «передменструальний синдром», «ПМС», «передменструальне напруження», «ПМН», «дисфоричний розлад пізньої лютеїнової фази», «ДРПЛФ», «передменструальний дисфоричний розлад», «ПМДР», «передменструальні розлади», «ПМР». Пошук здійснювався лише у жіночій популяції, без мовних обмежень.

За можливості, рекомендації ґрунтуються на наявних доказах. У випадку відсутності опублікованих доказів, вони були позначені як «принципи належної практики». Додаткова інформація щодо оцінки доказів та оцінки рекомендацій наведена у Додатку I.

4. Діагностика ПМС

При клінічному огляді жінок симптоми ПМС слід фіксувати проспективно протягом двох циклів із використанням щоденника симптомів, оскільки ретроспективне згадування симптомів є ненадійним.	☑
Щоденник симптомів заповнюється пацієнткою перед початком лікування.	☑
Допускається застосування аналога гонадотропін-рилізінг-гормону протягом 3 місяців для підтвердження діагнозу, якщо на основі заповненого ЩС неможливо зробити остаточний висновок.	☑

Доступно багато анкет для оцінювання пацієнтками свого стану. Однак «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем (DRSP)» залишається найбільш широко використовуваним інструментом, який є простим у використанні пацієнтками.² Також було неодноразово доведено, що DRSP забезпечує надійний та відтворюваний запис симптомів (див. Додаток III).⁸ «Форма для визначення передменструальних симптомів» (PSST)⁹ - це ще одна анкета для оцінювання пацієнтками свого стану; однак вона є ретроспективною і затверджена для скринінгу, але не для діагностики. Здійснено різні спроби

електронного збору даних. Зараз на ринку доступні програми для діагностики, але вони потребують перевірки. Іще один доступний щоденник симптомів розміщений на веб-сайті NAPS (<https://www.pms.org.uk/>). Цей щоденник не затверджений, але достатній для використання в контексті клінічної практики.¹⁰ Перш ніж розпочати будь-яку форму лікування, слід вести ЩС, принаймні, протягом двох менструальних циклів поспіль. Лікування може полегшувати симптоми, маскуючи фоновий ПМС, але може також створювати ряд симптомів, несумісних з діагнозом ПМС, призводячи до неоднозначної інтерпретації таблиць DRSP. Ці таблиці пацієнтка повинна приносити з собою на кожен прийом до лікаря.

Іноді ЩС можуть бути неоднозначними та не дозволяють зробити кінцевий висновок: це, найімовірніше, трапляється у пацієток з варіантними ПМР. Аналоги ГнРГ, які широко використовуються в гінекології, можуть бути корисними для відокремлення пацієток з та без ПМС, оскільки вони пригнічують циклічну функцію яєчників. Їх слід застосовувати протягом 3-х місяців для встановлення остаточного діагнозу. Протягом одного місяця повністю досягається гормонально-супресивний ефект агоніста ГнРГ, а ще протягом двох місяців ведуться ЩС.

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Для складання оптимального плану лікування під час першої консультації слід розглянути нижченаведені аспекти/питання (Табл. 2), надалі – виконати основні лабораторні дослідження (бажано на 2-5-й день циклу, натще, між 8.00 та 9.00 годинами ранку) (Табл. 3) та здійснювати систематичне оцінювання симптомів.

Таблиця 2

Основні дані, необхідні для прийняття спільного рішення щодо лікування ПМР

<ul style="list-style-type: none"> Анамнез щодо менструацій/репродуктивного періоду: частота, тривалість, тяжкість, болючість, регулярність менструацій, наявність аменореї, відомості про останню менструацію, вагітності
<ul style="list-style-type: none"> Анамнез ПМР: вік, в якому почалися розлади, їх характер, періодичність і тяжкість, наявність або відсутність симптомів після менструації, наявність періоду без симптомів під час фолікулярної фази
<ul style="list-style-type: none"> Порушення діяльності: вплив симптомів на роботу, навчання, побутову, соціальну активність тощо (щонайменше 3-5 днів); ступінь дистресу
<ul style="list-style-type: none"> Супутні патологічні стани (психологічні, фізичні стани, захворювання), прояви яких нарастають перед початком менструації

• Суїцидальні наміри
• Переносимість попередньої або поточної гормональної терапії
• Планування сім'ї та готовність використовувати під час лікування бар'єрні методи контрацепції
• Ставлення до різних (у т. ч. незареєстрованих) методів лікування ПМР
• Анамнез лікування ПМР: ефективність, побічні ефекти
• Прихильність до лікування

Таблиця 3

Основні лабораторні дослідження (сироватка крові)

Ендокринний розлад/стан	Показник сироватки
Репродуктивний період	Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), естрадіол (E ₂)
Порушення функції щитовидної залози	Тиреотропний гормон (ТТГ)
Гіперпролактинемія	Пролактин
Синдром Кушинга/ хвороба Аддісона	Кортизол

Коментар робочої групи:

При фізикальному огляді у жінок з ПМС/ПМДР немає особливих відхилень.

Лабораторні обстеження. Не існує специфічних біохімічних відхилень, пов'язаних із розладом. Добові концентрації гонадотропінів та статевих стероїдних гормонів у сироватці крові у жінок з ПМС нічим не відрізняються від жінок без ПМС.

Діагностика “ПМР з відсутністю менструацій”. Діагноз ПМР є більш складним у жінок з нормальною функцією яєчників та овуляцією за відсутності менструацій. Ці жінки відчувають типові циклічні симптоми ПМС/ПМДР, але не можуть використовувати менструацію, як орієнтир для своїх симптомів. Приклади включають:

- Жінок, які перенесли гістеректомію (із збереженням яєчників) або абляцію ендометрія, результатом якої є аменорея приблизно у 35 – 40% випадків.
- Жінок, які використовують ЛНГ-ВМС (для контрацепції або лікування тяжких менструальних кровотеч). Аменорея, зазвичай, розвивається через шість місяців використання, але овуляція зберігається приблизно у 75% жінок. У цій ситуації проспективне заповнення ЩС має важливе значення для документування циклічної картини симптомів, які повторюються приблизно кожні 24-38 днів, що є нормальним діапазоном для міжменструальних інтервалів.

(Джерело: *Clinical manifestations and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. UpToDate. <https://www.uptodate.com>)

Коментар робочої групи:

Диференціальна діагностика

Передменструальні розлади слід завжди диференціювати з ПМЗ основного психічного розладу; менопаузальним переходом; порушенням функції щитоподібної залози (гіпер- або гіпотиреозом) та афективними розладами, такими як великий депресивний розлад, малий депресивний розлад або дистимічний розлад.

- Афективні та тривожні розлади - існує значна схожість між передменструальними дисфоричними та психічними розладами, особливо афективними та тривожними розладами. У деяких випадках у жінок із ПМР в анамнезі був епізод афективного та тривожного розладу. Встановлення діагнозу ПМС / ПМДР не є складним для цієї групи, але часто вимагає від пацієнтки ведення ЩС, який демонструє появу симптомів у лютеїнову фазу з припиненням симптомів у фолікулярній фазі циклу. Однак у жінок з підозрою на ПМС, які мають значні симптоми як у фолікулярній, так і в лютеїновій фазі, швидше за все, спостерігається афективний розлад, такий як великий, малий або дистимічний розлад, а не ПМДР. Хоча симптоми можуть погіршуватися під час лютеїнової фази, лікування повинно бути спрямоване на полегшення симптомів афективних або тривожних розладів, на практиці обидва можуть лікуватися одночасно.
- Менопаузальний перехід - нові симптоми порушення настрою та/або симптоми тривоги у жінки у віці 40-50 років частіше пов'язані з менопаузальним переходом, ніж з ПМС. Симптоми ПМС, зазвичай, починаються в більш молодому віці, найчастіше близько 20 років. Майже у 20% жінок спостерігаються розлади настрою та/або тривожність під час менопаузального переходу. Але на відміну від симптомів ПМС, які виникають під час овуляторних циклів, симптоми менопаузального порушення настрою зазвичай починаються, коли менструальні цикли стають нерегулярними/ановуляторними. Діагноз менопаузального переходу - це клінічний діагноз, який базується на анамнезі менструацій (початок нерегулярних циклів) із симптомами менопаузи або без них, такими як припливи та симптоми порушення настрою. Визначення підвищеного рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) не є необхідним для підтвердження діагнозу менопаузального переходу.
- Порушення функції щитоподібної залози - як гіпер-, так і гіпотиреоз часто зустрічаються у жінок. Гіпертиреоз, зокрема, може мати симптоми порушення настрою. Обидва розлади можна відрізнити від ПМС на основі інших типових особливостей захворювання щитоподібної залози на підставі анамнезу, обстеження та за допомогою визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові.
- Зловживання алкоголем або психоактивними речовинами - припускають, що жінки з ПМС вживають більше алкоголю, ніж у контролі, незалежно від фази циклу, і що жінки з сімейною історією алкоголізму відчують більше тривоги перед менструацією. Однак чіткого зв'язку між алкоголізмом та ПМС не

встановлено.

- Інші - різноманітні розлади (наприклад, мігрень; синдром хронічної втоми, також відомий як міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми; синдром подразненого кишечника) посилюються безпосередньо перед або під час менструацій. Однак виражені симптоми не є типовими для ПМС, і період клінічних проявів, як правило, не обмежується лютеїною фазою.
(джерело: *Clinical manifestations and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. UpToDate. <https://www.uptodate.com>)

Коментар робочої групи:

Менструальна мігрень.

Слід запідозрити менструальну мігрень у жінок та дівчат, у яких мігрень виникає переважно між 2-ма днями до та 3-ма днями після початку менструації, щонайменше, у двох із 3-х менструальних циклів. [2012]

Діагностику мігрені, пов'язаної з менструацією, проводять за допомогою щоденника головного болю протягом, принаймні, 2 менструальних циклів. [2012]

(Джерело: *NICE Headaches in over 12s: diagnosis and management Clinical guideline [CG150]*, 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>)

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

5. Аспекти, пов'язані з наданням послуг жінкам із ПМС

5.1. Показання до направлення жінок із ПМС до лікаря-гінеколога

До лікаря гінеколога слід звернутися, якщо прості заходи (наприклад, КОК, вітамін В ₆ , СІЗЗС) вже застосовувалися і виявилися неефективними, і коли тяжкість ПМС виправдовує гінекологічне втручання.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

У більшості випадків ПМС лікування проводять лікарі загальної практики; а отже надзвичайно важливими є обізнаність щодо цього стану, а також актуальна інформація щодо його терапії. Для отримання спеціалізованої медичної допомоги слід направляти осіб із підтвердженим ПМС, у яких звичайні заходи не дали змоги контролювати симптоми. У жінок, в ШС яких присутні нециклічні симптоми, слід враховувати можливість фонового психіатричного розладу або соматичного порушення.

5.2. Основні медичні спеціалісти, які займаються лікуванням жінок з тяжкою формою ПМС

Жінкам із тяжкою формою ПМС може допомогти лікування багатопрофільною групою, до складу якої входять лікар загальної практики, лікар акушер-гінеколог або лікар-гінеколог, що спеціалізується на лікуванні ПМС, спеціаліст в області психіатрії (психіатр, клінічний психолог або консультант) і дієтолог.	☑
--	---

Хоча така модель є бажаною, вона не є загальноприйнятою або/та не реалізується в рамках Національної служби охорони здоров'я (NHS). У межах центрів надання спеціалізованої допомоги третинного рівня існують спеціалізовані клініки, до яких можна направляти пацієнок. Однак цілком ймовірно, що лікар загальної практики залишатиметься головним, хто забезпечуватиме можливість застосування потенційних методів лікування. Багатопрофільна група може запропонувати жінкам індивідуальний план лікування з використанням цілого ряду методів лікування, таких як КПТ та коригування способу життя.¹¹

Коментар робочої групи: в Україні не визначено закладів охорони здоров'я, у яких надається багатопрофільна медична допомога пацієнткам з ПМС.

6. Лікування ПМС

6.1. Ефективність альтернативних методів лікування ПМС

<p>Жінкам із ПМС слід повідомляти, що існують суперечливі докази, що підтверджують використання деяких методів нетрадиційної медицини.</p> <p>Коментар робочої групи: в Україні для лікування різних захворювань, у тому числі ПМС, застосовуються лише зареєстровані лікарські засоби, відповідно до інструкцій з їх медичного застосування.</p>	C
<p>При лікуванні жінок із ПМС слід застосовувати комплексний різносторонній підхід.</p>	☑
<p>Слід враховувати взаємодію із традиційними лікарськими засобами.</p>	☑
<p>Незважаючи на існування обмеженої кількості доказів, що підтверджують використання альтернативних методів лікування, застосування різностороннього підходу може піти на користь деяким жінкам з ПМС.¹² Це має особливе значення для жінок, яким протипоказана гормональна терапія. При ПМС важливо ретельно оцінювати докази, оскільки відповідь на плацебо становить 36-43%.^{13,14}</p>	Рівень доказовості 1 -

У **Таблиці 4** узагальнено поточні дослідження щодо користі обраних альтернативних методів лікування ПМС.

За результатами одного проспективного рандомізованого дослідження¹⁵ було встановлено, що поліненасичені жирні кислоти, які містяться в олії первоцвіту вечірнього, полегшують менструальні симптоми у порівнянні з плацебо як у дозах 1 г/день, так і 2 г/день. Вимірювані зміни рівня холестерину не спостерігалися.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року діюча речовина «олія первоцвіту вечірнього», як лікарський засіб, в Україні не зареєстрована.

Dante та ін.¹⁶ провели систематичний огляд рослинних лікарських засобів при ПМС. Чотири випробування за участю майже 600 жінок підтримали використання прутняку звичайного (також відомий як *Vitex agnus castus* L.). Однак в ході дослідження зроблено висновок про недостатність даних щодо безпеки для підтвердження його застосування.

Whelan та ін.¹⁷ провели систематичний огляд 29 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Два з цих досліджень (n = 499) виявили суттєві докази на користь застосування кальцію для полегшення як фізичних, так і психологічних симптомів ПМС. У цьому огляді докази щодо вітаміну B₆, та *Vitex agnus castus* L. були суперечливими, тому не радять застосовувати жоден із них. Через недостатню статистичну потужність дослідження не можна надати надійні рекомендації.

Таблиця 4

Огляд доказів на користь обраних альтернативних методів лікування

Альтернативна терапія	Користь	Тип дослідження	Кількість учасниць дослідження	Примітка
Фізичні навантаження ^{22 25}	Певна користь	Нерандомізовані та рандомізовані	72 (4 опубліковані дослідження)	Рекомендується провести високоякісні дослідження
Рефлексотерапія ²⁶	Певна користь	Рандомізоване	35	
Вітамін B ₆ ^{27 39}	Змішані результати	Подвійне сліпе Рандомізоване Перехресне	1067 (13 опублікованих досліджень)	Периферична нейропатія при застосуванні високих доз (більшість досліджень проводилися із застосуванням більш високих доз). Департамент охорони здоров'я обмежує добову

Альтернативна терапія	Користь	Тип дослідження	Кількість учасниць дослідження	Примітка
				дозу до 10 мг.
Магній ^{37,40,41}	Змішані результати	Подвійне сліпе Рандомізоване Перехресне	153 (3 опубліковані дослідження)	Застосовується перед менструацією.
Полівітаміни ^{42 45}	Невідомо	-	400 (декілька опублікованих досліджень)	Незрозуміло, які діючі речовини.
Кальцій/ вітамін D ^{46,47}	Так	Подвійне сліпе Рандомізоване Перехресне	499 (2 опубліковані дослідження)	
Ізофлавонони ^{48,49}	Змішані результати	Подвійне сліпе Рандомізоване Перехресне	72 (2 опубліковані дослідження)	Можлива користь при менструальній мігрені.
Vitex agnus castus L. 19,39,50 54	Так	Подвійне сліпе Рандомізоване	923 (7 опублікованих досліджень)	Стандартизованого препарату не існує.
Звіробій звичайний ^{20,21,55,56}	Змішані результати	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване	401 (4 опубліковані дослідження)	Можлива користь при фізичних та поведінкових симптомах. Багато учасниць відмовилися від участі в одному дослідженні через побічні ефекти. Значні взаємодії із традиційними лікарськими засобами. Британський національний формуляр рекомендує уникати одночасного застосування із СІЗЗС.
Екстракт листя Гінкго білоба ^{57,58}	Певна користь	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване	233 (2 опубліковані дослідження)	
Шафран ⁵⁹	Так	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване	47	Більш детальні дані перед рекомендацією.
Олія примули вечірньої ^{15,60 63}	Певна користь	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване Перехресне	215 (4 опубліковані дослідження)	Можлива користь при застосуванні у жінок з циклічними симптомами з боку молочної залози.
Голкотерапія ⁶⁴⁻⁷³	Певна користь	Випадок-контроль	235 (10 опублікованих досліджень)	Високий ризик упередженості. Більш детальні дані

Альтернативна терапія	Користь	Тип дослідження	Кількість учасниць дослідження	Примітка
				перед рекомендацією.
Меліса ⁷⁴	Певна користь	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване	100 (1 опубліковане дослідження)	Ступінь тяжкості ПМС згідно з формою PSST. Більш детальні дані перед рекомендацією.
Куркумін ⁷⁵	Певна користь	Подвійне сліпе Плацебо-контрольоване	70 (1 опубліковане дослідження)	Ступінь тяжкості ПМС оцінювався за неперевереною шкалою оцінки симптомів. Більш детальні дані перед рекомендацією.
Зародки пшениці ⁷⁶	Певна користь	Потрійне сліпе Плацебо-контрольоване	84 (1 опубліковане дослідження)	Ступінь тяжкості ПМС оцінювався за неперевереною шкалою оцінки симптомів. Більш детальні дані перед рекомендацією.

Коментар робочої групи: Жінкам і дівчатам із передбачуваною менструальною мігренню, яка не піддається стандартному лікуванню належним чином, слід розглянути можливість призначення фроватриптану (2,5 мг двічі на день) або золмітриптану (2,5 мг двічі або тричі на день) у дні, коли очікується мігрень. [2012]

(Джерело: NICE Headaches in over 12s: diagnosis and management Clinical guideline [CG150], 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>)

Систематичний огляд¹⁸, присвячений застосуванню Vitex agnus castus L., показав, що у чотирьох із п'яти дискретних плацебо-контрольованих дослідженнях та двох порівняльних дослідженнях Vitex agnus castus L. показав кращі результати в лікуванні ПМС, ніж плацебо, піридоксин і магній. У іншому дослідженні він продемонстрував схожі з флуоксетином результати в лікуванні ПМДР.¹⁶ Профіль безпеки Vitex agnus castus L. характеризують як відмінний, при цьому побічні ефекти є рідкісними та слабкими. Дослідження продемонстрували дозозалежну відповідь на лікування; однак через нестабільність якості та складу препаратів не можна рекомендувати діапазон доз для лікування ПМС.

<p>РКД, включаючи звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>), мають суперечливі результати. Клінічне дослідження²⁰, в якому взяли участь 36 жінок з легким ПМС, продемонструвало значне полегшення фізичних та поведінкових симптомів, але без покращення настрою або полегшення больових симптомів. В іншому клінічному дослідженні²¹, в якому взяли участь 125 жінок, не виявлено жодних доказів користі, але вважалося, що це може бути пов'язано з низькою статистичною потужністю дослідження. Звіробій взаємодіє з іншими лікарськими засобами, зокрема, його не слід застосовувати одночасно з СІЗС і він може знижувати ефективність низькодозованих КОК.</p>	<p>Рівень доказовості 1-</p>
---	------------------------------

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Огляд варіантів лікування

Варіанти лікування включають когнітивно-поведінкову терапію (особливо для ПМДР), альтернативні методи лікування, психотропні засоби, лікування на основі гормонів, діуретики та хірургічне втручання. Важливо те, що у Швейцарії, крім прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) та прогестерону немає жодного з наступних терапевтичних варіантів, схвалених для лікування ПМР.

Найбільш вагомими докази ефективності альтернативних методів лікування ПМР існують для терапії кальцієм, *Vitex agnus castus* L. та когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) (Табл. 5).

Таблиця 5

Альтернативні методи лікування (обрані) (модифіковані дані Shah N.R. та ін., 2008)

Мікронутрієнти	Дозування
Кальцій	1200 мг/добу; постійно
Вітамін Е	150-600 МО/добу; постійно
Вітамін В ₆ (піридоксин)	50-100 мг/добу; постійно
Магній	200-500 мг/добу; постійно
Міо-інозитол	12 г/добу у формі порошку; постійно
Фітотерапія	Дозування
<i>Vitex agnus castus</i> L., прутняк звичайний	20 мг/добу*; постійно
<i>Hypericum perforatum</i> L., трава звіробою	900 мг/добу*; постійно
<i>Oenothera biennis</i> L., олія примули вечірньої	1-6 г/добу; постійно
<i>Crocus sativus</i> L., шафран	30 мг/добу*; постійно

Ginkgo biloba L., листя гінкго білоба	120-160 мг/добу*; в лютеїновій фазі
---------------------------------------	-------------------------------------

Примітка: сухий екстракт.

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу Вітамін E - токоферол (АТС код А11НА03)

Коментар робочої групи: лікарські засоби: мікроелементи: кальцій, магній; вітамін B₆ (піридоксин); фітопрепарати: *Hypericum perforatum L.* (трава звіробою), *Ginkgo biloba L.* (листя гінкго білоба) – у інструкціях для медичного застосування не містять показань для лікування ПМС.

Фітопрепарати: *Oenothera biennis L.* (олія примули вечірньої), *Crocus sativus L.* (шафран) та дієтична добавка Міо-інозитол - станом на 01.012.2021 року не зареєстровані в Україні як лікарські засоби.

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

6.2. Роль КПТ та інших методів психологічного консультування

У випадку лікування жінок з тяжкою формою ПМС, КПТ слід регулярно розглядати як варіант лікування.	A
Hunter та ін. ⁷⁷ провели рандомізоване дослідження, в якому порівнювали терапію флуоксетином, КПТ та застосування флуоксетину в комбінації з КПТ для лікування ПМДР. Через 6 місяців терапії усі три групи лікування продемонстрували користь, яка була однаковою для кожної групи, при цьому флуоксетин у поєднанні з КПТ не був ефективнішим, ніж два інші види монотерапії, що застосовувалися окремо. Флуоксетин показав швидше поліпшення; однак при подальшому спостереженні КПТ була пов'язана з кращим збереженням результатів лікування порівняно з флуоксетином.	Рівень доказовості 1+
В ході мета-аналізу виявлено п'ять РКД, в яких проводилося випробування КПТ у порівнянні з контролем. Докази були недостатніми через високий ризик упередженості, але продемонстрували значне зменшення депресії, тривоги та поведінкових проблем. Якщо КПТ виявиться успішною для пацієнтки, це дозволить уникнути медикаментозного лікування та потенційних побічних ефектів. ⁷⁸	Рівень доказовості 1 -

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

6.3. Гормональне лікування ПМС

Овуляцію можна пригнітити, використовуючи КОК, аналоги ГнРГ, естрогени та даназол, який більше не доступний у Швейцарії (Табл. 6).

Таблиця 6

Пригнічення овуляції для лікування передменструального розладу

Пригнічення овуляції	Дозування, режим
КОКи	20 мкг ЕЕ + 3 мг дроспіренону; монофазний 24/4* 20 мкг ЕЕ + 90 мкг левоноргестрелу; монофазний безперервно 35 мкг ЕЕ + 0,5 / 1 / 0,5 мг норетиндрону; трифазний 21/7 30 мкг ЕЕ + 150 мкг дезогестрелу; монофазний 21/7 30 мкг ЕЕ + 150 мкг левоноргестрелу; однофазний 21/7 30/40/30 мкг ЕЕ + 50/75/125 мкг левоноргестрелу; трифазний 21/7 30 мкг ЕЕ + 2 мг хлормадинону ацетату; монофазний 21/7
Аналоги ГнРГ	Лейпролід 3,75 мг внутрішньом'язово / місяць Гозерелін 3,6 мг підшкірно щомісяця або 10,8 мг підшкірно / 3 місяці Бусерелін 3 x 100 мкг / добу назальний спрей
Трансдермальні естрогени	Естрадіол 2–4 x 100 мкг на тиждень (у поєднанні з прогестагеном для захисту ендометрія)

*Примітка:** Затверджено FDA для лікування ПМДР у жінок, які бажають контрацепції.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року лікарські засоби зі складом діючих речовин: 20 мкг ЕЕ + 90 мкг левоноргестрелу; монофазний та 35 мкг ЕЕ + 0,5/1/0,5 мг норетиндрону; трифазний 21/7; а також аналог ГнРГ з міжнародною непатентованою назвою бусерелін в Україні не зареєстровані.

Коментар робочої групи: коректна міжнародна непатентована назва лікарського засобу (аналогу гонадотропін-рилізинг гормону) лейпроліду – лейпрорелін.

Коментар робочої групи: лікарські засоби КОК зі складом діючих речовин: 20 мкг ЕЕ + 3 мг дроспіренону; монофазний 24/4, 30 мкг ЕЕ + 150 мкг дезогестрелу; монофазний 21/7, 30 мкг ЕЕ + 150 мкг левоноргестрелу; однофазний 21/7; 30/40/30 мкг ЕЕ + 50/75/125 мкг левоноргестрелу; трифазний 21/7; 30 мкг ЕЕ + 2 мг хлормадинону ацетату; монофазний 21/7; аналоги ГнРГ: лейпрорелін, гозерелін та трансдермальні естрогени у інструкціях для їх медичного застосування не мають показань для лікування передменструального синдрому.

Алгоритм ведення пацієнток із ПМР у Швейцарії включає різні рівні надання медичної допомоги (первинної або вторинної) і проведення діагностичних та лікувальних заходів з урахуванням віку жінки (репродуктивний період, менопаузальний перехід (Додаток V, VI).

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

6.3.1. Роль препаратів, що регулюють менструальний цикл, при лікуванні ПМС

6.3.1.1. КОК, що продемонстрували найкращі результати в лікуванні ПМС, включаючи режими з етинілестрадіолом

<p>При лікуванні жінок з ПМС ефективними можуть бути КОК, що містять дроспіренон, і їх слід розглядати в якості медикаментозної терапії першої лінії.</p>	<p>В</p>
<p>Незважаючи на здатність комбінованих контрацептивів пригнічувати овуляцію, спочатку дослідження не продемонстрували жодної користі для лікування ПМС.⁷⁹ Це може бути обумовлено прогестагенами, які містяться в препаратах другого покоління (левоноргестрел або норетистерон) і відновлюють симптоми, схожі на ПМС. Тому подальші дослідження були спрямовані на нові КОК, зокрема такі, що містять прогестагени з антиминералокортикоїдним та антиандрогенним ефектами, такі як дроспіренон.</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>
<p>В ході Кокранівського огляду⁸⁰, який включав п'ять РКД за участю 1920 пацієнток, вивчено ефективність КОК на основі дроспіренону (3 мг) та етинілестрадіолу у порівнянні з плацебо або альтернативним КОК з прогестагеном дезогестрел (150 мкг) або левоноргестрел (150 мкг). В результаті зроблено висновок, що порівняно з плацебо КОК, що містять дроспіренон, які застосовувались протягом 3 місяців, зменшували вираженість симптомів у осіб з ПМДР (середня різниця -7,92; 95% ДІ від -11,16 до -4,67). Ступінь вираженості симптомів оцінювали за допомогою затверджених анкет, а у разі використання незатверджених інструментів проводили аналіз вихідних даних.</p>	<p>Рівень доказовості 1 -</p>
<p>Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження, в якому взяли участь 64 жінки, показало, що дроспіренон 3 мг та етинілестрадіол 20 мкг є ефективними для лікування ПМДР на основі оцінки таблиці DRSP. Середнє зниження базового балу становило -12,47 (95% ДІ від -18,28 до -6,66, $p < 0,001$). Учасниці були розподілені на початкову групу, що отримувала лікування протягом трьох циклів, і замінені на групу, що отримувала альтернативне лікування після одного</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>

циклу без лікування. В ході іншого подвійного сліпого РКД ⁸² , в якому взяли участь 450 учасниць, порівнювали той самий контрацептив з плацебо, і також було підтримано його використання при ПМДР.	
---	--

Зараз цей оральний контрацептив схвалений Національною системою охорони здоров'я у Великобританії; він дозволений в Європі та США для лікування ПМДР, але лише у жінок, яким потрібна пероральна контрацепція.

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року в Україні зареєстрований комбінований оральний контрацептив (КОК) зі складом діючих речовин: 20 мкг ЕЕ + 3 мг дроспіренону + 0,451 мг левомефолату кальцію; монофазний 24/4, який у інструкції для медичного застосування має показання для лікування симптомів ПМДР у жінок, які обрали пероральну контрацепцію, як метод запобігання вагітності.

6.3.1.2. Оптимальний режим прийому КОК, наприклад безперервний режим, циклічний режим чи гнучкий

При лікуванні жінок із ПМС нові дані дають підстави для застосування протизаплідних таблеток у безперервному режимі, а не циклічно.	<input checked="" type="checkbox"/>
Безперервний режим терапії здається доцільним; існують певні дані, які це підтверджують. Фаза I дослідження ⁸³ показала, що використання пролонгованого режиму прийому дроспіренону 3 мг та етинілестрадіолу 30 мкг протягом 168 днів призвело до значного зменшення передменструальних симптомів порівняно зі стандартним режимом лікування 21/7. В ході Фази II цього клінічного дослідження було продовжено безперервне застосування цього КОК - всього протягом 364 днів. Менструальні симптоми фіксували за допомогою таблиць DRSP. В результаті дійшли висновку, що показники настрою, головного болю та тазового болю покращились у порівнянні з режимом 21/7. Зафіксовано високий рівень задоволеності, і більшість жінок продовжували дотримуватися цього режиму прийому протягом 6 місяців після дослідження, яке тривало 364 дні. ⁸⁴ У цьому дослідженні використовували препарат, який зараз доступний у Великобританії для застосування у режимі 24/4, що містить етинілестрадіол 20 мкг і дроспіренон 3 мг; однак фаза II дослідження підтримує безперервне його застосування, його можна розглядати для застосування поза зареєстрованими показаннями.	Рівень доказовості 2-

6.3.2. Ефективність трансдермального естрадіолу

Трансдермальний естрадіол у поєднанні з періодичним прийомом прогестагенів виявився ефективним для лікування фізичних та психологічних симптомів тяжкої форми ПМС.	А
При лікуванні жінок із ПМС слід застосовувати альтернативні бар'єрні або внутрішньоматкові методи контрацепції, якщо естрадіол використовується для пригнічення овуляції.	☑
<p>Трансдермальні препарати забезпечують достатній рівень естрадіолу для пригнічення активності яєчників. Плацебо-контрольоване дослідження показало, що імплантати 17β-естрадіолу в поєднанні з циклічними прогестагенами ефективні для лікування тяжких симптомів ПМС. При застосуванні в формі імплантату 100 мг він виявився високоефективним у порівнянні з плацебо.⁸⁵ В ході контрольованих досліджень оцінювалися імплантати і пластирі, але не розглядалися гелі. Імплантати доступні у Великобританії, але не ліцензовані для застосування при ПМС.</p> <p>В ході рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження, в якому взяли участь 20 жінок з перехресною терапією через 3 місяці, оцінювали трансдермальний пластир з естрадіолом (200 мкг), який продемонстрував високу ефективність.⁸⁶ Суттєве покращення відбулося після переходу на активне лікування, що підтверджується на основі використання анкет щодо симптомів. Висловлювали занепокоєння тим, що естрадіол у кількості 200 мкг двічі на тиждень - це занадто висока доза для прийому в якості тривалої терапії. Подальше рандомізоване дослідження⁸⁷ показало, що використання пластира з естрадіолом 100 мкг два рази на тиждень було настільки ж ефективним, як і 200 мкг для зменшення симптомів при тяжкій формі ПМС, і ця доза краще переносилася.⁸⁸</p>	Рівень доказовості 1+

Коментар робочої груп: станом на 01.12.2021 року лікарські засоби естрадіолу у лікарській формі трансдермальних пластирів з дозою 100 або 200 мкг та імплантатів в Україні не зареєстровані.

Хоча, як правило, цих доз достатньо для пригнічення овуляції, ефективність контрацепції не продемонстрована, тому не слід покладатися на неї; необхідно використовувати додаткові методи контрацепції. Важливо також забезпечити належний захист ендометрія (див. розділ 6.3.4).

6.3.3. Попередження рецидивів симптомів ПМС під час терапії естрогенами з прогестагенами

При використанні трансдермального естрогену для лікування жінок із ПМС рекомендується мінімально можлива доза прогестерону або прогестагену, щоб мінімізувати побічні прогестагенні ефекти.	A
Жінкам слід повідомляти, що низький рівень левоноргестрелу, що виділяється ЛНГ-ВМС 52 мг, спочатку може викликати побічні ефекти типу ПМС (а також аномальні маткові кровотечі).	☑
Теоретично мікронізований прогестерон рідше призводить до повторного виникнення симптомів, подібних до ПМС, відповідно його слід розглядати як першу лінію для прогестагенної протидії замість прогестагенів.	☑
Безперервне використання естрадіолу вимагає додавання прогестерону або прогестагенів циклічно (10-12 днів/цикл), щоб уникнути гіперплазії ендометрія у жінок зі збереженою маткою. Дослідження щодо тривалого лікування протягом восьми циклів із застосуванням пластиру з естрадіолом 100 мг з низькою дозою циклічного норетистерон ацетату (1 мг; 10 днів/цикл) продемонструвало переваги у порівнянні з плацебо з подальшим покращенням протягом 6 місяців. ⁸⁹	Рівень доказовості 1+

Внутрішньоматкове введення прогестагену потенційно допомагає уникнути системного всмоктування, а отже, мінімізувати прогестагенні ефекти. ЛНГ-ВМС 52 мг як замітник гестагену може максимізувати ефективність, зводячи до мінімуму подібні до ПМС побічні ефекти. Низькі системні рівні левоноргестрелу, що виділяється ЛНГ-ВМС, спочатку можуть викликати подібні до ПМС побічні ефекти (а також аномальні маткові кровотечі) у жінок, які не переносять прогестагени, і в рідкісних випадках ЛНГ-ВМС потрібно буде видалити через тривалі побічні ефекти.⁹⁰⁻⁹²

Мікронізований пероральний прогестерон (100 або 200 мг) має менше андрогенних та небажаних побічних ефектів у порівнянні з такими прогестагенами, як норетистерон та левоноргестрел. Прогестерон може діяти як сечогінний засіб, а також анксиолітичний засіб для центральної нервової системи, і тому теоретично він також може полегшувати симптоми ПМС, хоча в даний час існує недостатньо доказів щодо цього. ⁹⁰ Мікронізований прогестерон також можна вводити вагінально; він може переноситися краще, уникаючи печінкового метаболізму при первинному метаболізмі. ^{93,94} При вагінальному введенні прогестерон дозволяє уникнути утворення психоактивних метаболітів, таких як алопрегнанолон.	Рівень доказовості 2-
---	-----------------------

6.3.4. Оптимальний режим для профілактики гіперплазії ендометрія

При лікуванні жінок трансдермальним естрадіолом для профілактики гіперплазії ендометрія слід застосовувати пероральний або вагінальний прогестерон циклічно по 10-12 днів або прогестаген ЛНГ-ВМС 52 мг протягом тривалого часу.	<input checked="" type="checkbox"/>
При короткостроковій терапії прогестагеном або у випадках, коли переносяться лише низькі дози, повинен бути низький поріг для дослідження проривної кровотечі.	<input checked="" type="checkbox"/>

Найнижча доза повинна за найкоротший час обмежувати небажані прогестагенні ефекти, а тому пероральної дози (мікронізований прогестерон 100 мг або норетистерон 2,5 мг) протягом з 17 по 28 день кожного менструального циклу має бути достатньо.⁸⁸

Коментар робочої групи: лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою норетистерон у інструкціях для медичного застосування не містять м показань для лікування передменструального синдрому.

Через недостатність доказів щодо гіперплазії ендометрія та новоутворень у цій когорті слід досліджувати будь-які підозрілі симптоми.	Рівень доказовості 4
--	-------------------------

6.3.5. Безпека естрадіолу для ендометрія та тканин молочної залози у пременопаузі

Коментар робочої групи: У англomовній літературі поняття «пременопауза» включає період життя жінки від менархе до менопаузи.

При лікуванні жінок із ПМС із застосуванням естрадіолу, жінкам слід повідомляти, що наявних даних недостатньо для надання інформації щодо довгострокового впливу на тканини молочної залози та ендометрій.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Недостатньо даних, щоб визначити, чи існує підвищений ризик розвитку раку ендометрія або молочної залози у жінок в пременопаузі, що використовують трансдермальні пластирі та циклічні прогестагени або ЛНГ-ВМС. Бракує даних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у великих групах жіночого населення, які б розглядали основні показники ефективності протягом тривалого періоду часу.

6.3.6. Тривалість безпечного застосування естрадіолу та ризик рецидивів

Через невизначеність довгострокових наслідків терапії естрадіолом лікування жінок із ПМС повинно проводитися в індивідуальному порядку з урахуванням ризиків та користі.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Лікування ПМС потрібно проводити доти, доки у жінки продовжуються оваріальні цикли. Припинення лікування може призвести до рецидиву передменструальних симптомів. Тому надійне тривале лікування має важливе значення, і його слід серйозно розглядати при оцінці варіантів лікування.

На відміну від передчасної недостатності яєчників жінки з ПМС мають функціонуючий ендогенний гормональний цикл. З огляду на це, серед цієї конкретної когорти пацієнок бракує даних досліджень щодо довгострокового впливу.

6.3.7. Докази ефективності та побічних ефектів даназолу при лікуванні ПМС

Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою даназол, в Україні не зареєстрований.

Жінкам із ПМС слід повідомити, що незважаючи на те, що лікування низькими дозами даназолу (200 мг двічі на день) є ефективним у лютеїновій фазі при симптомах з боку молочної залози, воно також може мати незворотні ефекти вірилізації.	A
Жінкам, які приймають даназол при ПМС, слід рекомендувати застосовувати засоби контрацепції під час лікування у зв'язку з його потенційним вірилізуючим впливом на плід жіночої статі.	<input checked="" type="checkbox"/>
Пригнічення циклу досягається за допомогою андрогенного стероїду даназолу. Mansel та ін. вперше оцінили вплив даназолу на симптоми ПМС у дослідженні, рандомізованому на основі скарг на чутливість молочних залоз. ⁹⁵ Це дослідження продемонструвало користь для симптомів з боку молочних залоз, але не для жодних інших симптомів ПМС. В ході інших досліджень продемонстровано більшу користь. ^{96,97} В ході рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження порівнювали три послідовні цикли прийому даназолу у дозі 200 мг двічі на день із трьома циклами плацебо. Двадцять вісім із 31 жінок завершили принаймні один цикл лікування з реєстрацією симптомів. В ході цього дослідження автори продемонстрували, що даназол у дозі 200 мг двічі на день дає кращі результати у порівнянні з плацебо для доведеного полегшення тяжкої форми ПМС перед менструацією. Однак ця перевага зменшується або навіть регресує, якщо враховувати весь менструальний цикл. Це можна пояснити тим фактом, що	Рівень доказовості 1+

<p>терапія даназолом має деякі побічні ефекти, які можуть перешкоджати звичайній безсимптомній пізній фолікулярній фазі у жінок із ПМС. До цих симптомів належать акне, збільшення ваги, гірсутизм та зниження тембру голосу.</p> <p>Одним із варіантів вирішення цієї проблеми може бути обмеження лікування даназолом лише лютеїновою фазою.</p> <p>В одному дослідженні використання даназолу в лютеїновій фазі спостерігалось покращення лише симптомів з боку молочної залози, але з мінімальними побічними ефектами.⁹⁸</p>	
---	--

Відомо, що прийом даназолу під час вагітності спричиняє кліторомегалію, злиття статевих губ та аномалії уrogenітального синусу у плода жіночої статі. Ці відхилення частіше виникають при застосуванні більш високих доз, однак повідомлялося про такі випадки при прийомі 200 мг на добу.⁹⁹

6.3.8. Ефективність аналогів ГнРГ для лікування тяжкої форми ПМС

<p>Аналоги ГнРГ мають високу ефективність при лікуванні тяжкої форми ПМС.</p>	<p>A</p>
<p>При лікуванні жінок із ПМС аналоги ГнРГ, зазвичай, призначають жінкам із найтяжчими симптомами і їх не рекомендується приймати регулярно за виключенням випадків, коли вони використовуються для діагностики або лікування особливо тяжких випадків.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>Аналоги ГнРГ пригнічують синтез стероїдних гормонів в яєчниках, а отже викликають різке полегшення або повне зникнення симптомів у пацієток з основними ПМР, але їх вплив на МЦКТ дозволяє розглядати їх лише у тяжких випадках. В ході мета-аналізу виявлено 71 жінку на активному лікуванні у семи клінічних дослідженнях.¹⁰⁰ Загальна стандартизована середня різниця (ССР) для усіх досліджень становила - 1,19 (95% ДІ від -1,88 до -0,51). Відношення шансів (ВШ) користі становило 8,66 (95% ДІ 2,52-30,26). ССР становила -1,43, а ВШ - 13,38 (95% ДІ 3,9-46,0), якщо дані брали лише з досліджень ановуляції. Ефективність полегшення симптомів була більшою для фізичних, ніж для поведінкових симптомів (фізичні симптоми: ССР -1,16, 95% ДІ від -1,53 до -0,79; поведінкові: ССР -0,68, 95% ДІ від -1,11 до -0,25), але різниця була не суттєвою (P=0,484). Якщо терапія аналогами ГнРГ не призводить до усунення передменструальних симптомів, недостатня ефективність говорить про сумнівний діагноз, а не обмежену дію терапії.</p>	<p>Рівень доказовості 1++</p>

6.3.9. Лікування жінок із ПМС, які отримують add-back терапію

При лікуванні жінок із тяжкою формою ПМС із використанням аналогів ГнРГ протягом більше ніж 6 місяців слід застосовувати додаткову гормональну add-back терапію.	A
Якщо потрібна гормональна add-back терапія, рекомендується тривала КГТ або тиболон.	A
Жінкам слід давати загальні рекомендації щодо впливу фізичних навантажень, дієти та куріння на МЦКТ.	☑
Жінкам, які перебувають на тривалому лікуванні, слід щороку проводити вимірювання МЦКТ (в ідеалі за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA)). Лікування слід припинити, якщо щільність кісткової тканини значно знижується.	D
Оскільки симптоми ПМС повертаються з початком оваріальної функції, терапію (рідко) доведеться продовжувати протягом необмеженого часу; застосування тільки аналогів ГнРГ виключається через значну трабекулярну втрату кісткової тканини, яка може виникати лише через 6 місяців лікування. Слід зазначити, що аналоги ГнРГ ліцензовані для використання лише протягом 6 місяців, якщо застосовувати їх окремо, і не ліцензовані для лікування ПМС. ¹⁰¹ Безперервна КГТ або тиболон є кращими порівняно з циклічною комбінованою гормональною терапією для мінімізації ризику відновлення подібних до ПМС прогестагенних побічних ефектів. ^{102,103} Обидва методи зворотної КГТ не тільки нівелюють гіпоестрогенні симптоми, які виявляються при застосуванні аналогів ГнРГ, але й також підтримують МЦКТ. Загальна ССР не віддає переваги ні окремо аналогам ГнРГ, ні аналогам ГнРГ у поєднанні з add-back терапією (ССР 0,12, 95% ДІ від -0,34 до 0,59), демонструючи відсутність згасання сприятливого ефекту ГнРГ при використанні add-back терапії. ¹⁰⁰	Рівень доказовості 1++
Мета-аналізи ^{104,105} показали, що куріння та індекс маси тіла (ІМТ) є факторами ризику переломів. Високий ІМТ, зокрема, пов'язаний з підвищеною ймовірністю остеопоротичних переломів та переломів надпліччя. Низький ІМТ пов'язаний з переломами стегна. Мета-аналіз ¹⁰⁶ шести РКД показав, що фізична активність у формі коротких вправ з високим ударним навантаженням на ноги (менше 30 хвилин) покращує МЦКТ.	Рівень доказовості 2++
Метод DEXA приймається як золотий стандарт дослідження для оцінки МЦКТ. ¹⁰⁷ Корисним вважається обстеження методом DEXA щороку, оскільки рідші обстеження затримують діагностику значної втрати кісткової тканини та подальший розгляд лікування аналогом ГнРГ, а більш часті обстеження не дають можливості помітити незначні зміни. Згідно з вказівками	Рівень доказовості 2++

Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичного обслуговування (NICE) ¹⁰⁸ рекомендована періодичність обстеження методом DEXA - кожні 2 роки, однак вона значною мірою обумовлена моніторингом природної менопаузи і може не стосуватися цієї унікальної ситуації. Необхідні цілеспрямовані наукові дослідження в цій галузі.	
--	--

6.3.10. Корисність аналогів ГнРГ для діагностики ПМС

Якщо діагноз ПМС не можна однозначно встановити на основі таблиці DRSP впродовж 2-х місяців, аналоги ГнРГ можуть використовуватися для встановлення та/або підтвердження діагнозу ПМС.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Хоча аналоги ГнРГ не ліцензовані для цих показань, вони широко використовуються як діагностичний засіб. В даний час немає доказів, що підтверджують їх використання для діагностики ПМС, але враховуючи наявні дані щодо лікування ПМС аналогами ГнРГ цей варіант є цілком логічним.

6.3.11. Роль препаратів прогестерону та прогестагенів у лікуванні ПМС

Існують вагомі докази того, що лікування ПМС прогестероном або прогестагенами не є доцільним.	A
Немає жодних доказів, що підтверджують використання системи ЛНГ-ВМС 52 мг для лікування симптомів ПМС. Її роль обмежується протидією до впливу естрогенної терапії на ендометрій.	<input checked="" type="checkbox"/>
Систематичний огляд ¹⁰⁹ для оцінки ефективності прогестерону та прогестагенів при лікуванні ПМС після проведення мета-аналізів прийшов до висновку, що жоден варіант лікування не мав користі, незважаючи на те, що вони демонструють помітно різні фізіологічні та фармакологічні ефекти. Було розглянуто десять досліджень терапії прогестероном (531 жінка) та чотири дослідження терапії прогестагенами (378 жінок). Усі клінічні дослідження прогестерону та прогестагенів (для обох способів введення) не показали клінічно значущої різниці між застосуванням прогестерону / прогестагенів та плацебо для зменшення симптомів.	Рівень доказовості 1++
Кокранівський огляд ¹¹⁰ також показав, що дані за або проти використання прогестерону або прогестагенів при ПМС є неоднозначними. Було виявлено сімнадцять досліджень, але лише два з них відповідають критеріям; однак їх не вдалося об'єднати в мета-аналіз через різницю в плані дослідження, учасниках та дозах прогестерону. Загалом, ці дослідження	Рівень доказовості 1-

були неякісними.	
Немає жодних даних, що підтверджують використання ЛНГ-ВМС 52 мг для лікування симптомів ПМС, і цілком можливо, що її застосування може продовжувати симптоматику ПМС. Основною функцією внутрішньоматкового пристрою в лікуванні ПМС є протидія дії естрогенної терапії на ендометрій, в ідеалі, не викликаючи системних симптомів.	Рівень доказовості 4

6.4. Негормональне медикаментозне лікування ПМС

6.4.1. Використання СІЗЗС при ПМС

СІЗЗС слід розглядати як один із медикаментозних варіантів лікування першої лінії при тяжкій формі ПМС.	А
---	---

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Психотропні засоби містять антидепресанти та анксиолітики (Таблиця 7).

Таблиця 7
Опції для психотропного лікування ПМС

Антидепресант	Дозування
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	
Сертралін	50–150 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Флуоксетин	10–20 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Есциталопрам	10–20 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Пароксетин	12,5–25 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Циталопрам	10–30 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну	
Венлафаксин	50–200 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Дулоксетин	60 мг/ добу; безперервно
Трициклічні антидепресанти	
Кломіпрамін	25–75 мг/ добу; безперервно або в лютеїнову фазу
Анксиолітики	Дозування

Антидепресант	Дозування
Алпразолам (медикаментозна залежність!) Буспірон	0,75 мг/ добу; в лютеїнову фазу 10–40 мг / добу; в лютеїнову фазу

Коментар робочої групи: лікарські засоби груп: СІЗЗС/ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти, анксиолітики у інструкціях для медичного застосування лікарських засобів не містять показань для лікування ПМС/ПМДР.

Загальна відповідь пацієток з ПМС на селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну коливається в межах 50–90%.^{23,24} Сприятливий ефект можна очікувати протягом 48 годин після початку лікування.

Після припинення лікування приблизно у 50% пацієток спостерігається рецидив протягом 6–8 місяців. Але навіть у жінок, які продовжують отримувати медикаментозне лікування, можуть спостерігатися рецидиви.

У жінок, у яких спостерігається варіантний ПМР, такий як передменструальне загострення, терапія антидепресантами основного психічного розладу повинна проводитися у тісній співпраці з лікарем-психіатром, оскільки у деяких пацієток, наприклад, із препсихотичним розладом, СІЗЗС можуть погіршити основний психічний стан.

Крім того, при лікуванні фертильних жінок з ПМС необхідно обирати СІЗЗС, сумісний з вагітністю (наприклад, сертралін, циталопрам).

Коментар робочої групи: в Україні згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів, що містять діючу речовину, наприклад сертралін, циталопрам, есциталопрам (Коди АТХ N06A B06; N06A B04; N06A B10) вказано наступне:

Клінічні дані щодо застосування СІЗЗС/СІЗЗСН для лікування вагітних обмежені.

СІЗЗС/СІЗЗСН протипоказані вагітним, за винятком випадків, коли після ретельного розгляду всіх недоліків і переваг була чітко доведена необхідність призначення препарату. Рекомендується ретельне обстеження новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/СІЗЗСН протягом періоду вагітності, особливо в III триместрі.

У новонароджених, матері яких приймали СІЗЗС/СІЗЗСН на пізніх термінах вагітності, можливе виникнення таких симптомів: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, температурна нестабільність, труднощі під час годування, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, нервові збудження, дратівливість, апатичність, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Такі симптоми можуть розвинутися як внаслідок надмірної серотонінергічної дії, так і бути симптомами відміни. У більшості

випадків такі ускладнення виникають одразу або незабаром (до 24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані засвідчили те, що застосування СІЗЗС вагітним може підвищувати ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (до 5 випадків на 1000 вагітних, за даними спостережень). У загальній популяції виникає від 1 до 2 випадків на 1000 вагітних.

Оскільки СІЗЗС/СІЗЗСН проникають у грудне молоко, протягом лікування грудне вигодування не рекомендується, за винятком випадків, коли, на думку лікаря, користь від прийому препарату перевищує ризик.

(Джерело: <http://www.drlz.com.ua/>)

Коментар робочої групи:

Тривалість терапії. Оптимальна тривалість терапії СІЗЗС невідома. Терапія часто продовжується протягом одного року, а потім обговорюється наступне: знижується доза та припиняється прийом ліків, або призначається переривчаста терапія (в лютеїнову фазу менструального циклу). Жінки, які перебувають на переривчастій терапії, можуть спробувати припинити терапію. Рецидив симптомів є ознакою того, що лікування слід відновити. Жінки з рецидивуючими симптомами, як правило, потребують лікування, доки не завагітніють або не закінчать менопаузальний перехід.

(Джерело: *Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder* <https://www.uptodate.com/>)

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

6.4.1.1. Ефективність СІЗЗС при лікуванні ПМС

При лікуванні жінок із ПМС можна рекомендувати СІЗЗС у лютеїнову фазу менструального циклу або у безперервному режимі.	В
Підтверджено, що жінки з ПМС мають низькі концентрації серотоніну в тромбоцитах, які змінюються протягом менструального циклу. ¹¹¹	Рівень доказовості 2+

Точний механізм дії СІЗЗС при ПМС невідомий; однак як естрогени, так і прогестерон мають здатність регулювати кількість рецепторів серотоніну, що доведено у дослідженнях на щурах та дослідженнях позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) на людях.¹²¹⁻¹¹⁴

В рамках Кокранівського огляду ¹¹⁵ проведено аналіз даних 31 РКД, в яких СІЗЗС порівнюються із плацебо. Серед порівнюваних СІЗЗС - флуоксетин, пароксетин, сертралін, есциталопрам та циталопрам. У дев'яти дослідженнях, в яких	Рівень доказовості 1-
---	-----------------------

<p>брали участь 1276 жінок із ПМС, використовували помірну дозу СІЗЗС, при цьому симптоми покращились у порівнянні з плацебо (ССР -0,65, 95% ДІ від -0,46 до -0,84).</p> <p>При оцінці безперервного режиму дозування у порівнянні з застосуванням у лютеїнову фазу суттєвої різниці між цими режимами прийому СІЗЗС не відмічається.¹¹⁵ СІЗЗС виявилися ефективними як при фізичних, так і при психологічних симптомах. Крім того, існують дані, що підтверджують використання ІЗЗСН при ПМДР.¹¹⁶</p>	
--	--

6.4.1.2. Докази, як слід припиняти застосування СІЗЗС при ПМС

Застосування СІЗЗС слід припиняти поступово, щоб уникнути симптомів абстиненції, якщо вони застосовуються у безперервному режимі.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

До найпоширеніших проявів різкої відміни СІЗЗС або помітного зменшення дози належать шлунково-кишкові розлади, головний біль, тривожність, запаморочення, парестезія, порушення сну, втома, грипоподібні симптоми та пітливість; дозу слід зменшувати протягом декількох тижнів, щоб уникнути цих ефектів (див. розділ 6.4.1.3).

6.4.1.3. Ризики та побічні ефекти застосування СІЗЗС

Жінок з ПМС, які отримують СІЗЗС, слід попередити про можливі побічні ефекти, такі як нудота, безсоння, сонливість, втома та зниження лібідо.	<input checked="" type="checkbox"/>
В Кокранівському огляді ¹¹⁵ жінки із ПМС частіше припиняли лікування через побічні ефекти у порівнянні з плацебо (ВШ 2,55, 95% ДІ 1,84-3,53). Найпоширенішими симптомами були нудота, астения, сонливість, втома, зниження лібідо та пітливість. Усі ці побічні ефекти залежать від дози.	Рівень доказовості 1-

6.4.1.4. Докази підвищення ефективності при використанні інших режимів прийому СІЗЗС

У випадку застосування СІЗЗС для лікування ПМС ефективність може бути підвищена, а побічні ефекти зведені до мінімуму завдяки використанню режиму застосування нових препаратів в лютеїновій фазі.	A
--	---

<p>Використання нових СІЗЗС, таких як циталопрам, може призвести до зникнення симптомів, якщо інші СІЗЗС виявилися неефективними.¹¹⁷ Значне полегшення при тяжкій формі ПМС також досягається прийомом есциталопраму в лютеїновій фазі або при появі симптомів, у випадку гарної переносимості.¹¹⁸ В ході рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження¹¹⁹, у якому взяли участь 314 жінок із середньою та тяжкою формою ПМС у випадковому порядку розподіляли сертралін 25 або 50 мг або плацебо. Учасниці приймали препарат в лютеїновій фазі протягом двох циклів, після чого один цикл безперервного прийому і закінчуючи прийом препарату при появі симптомів в ході останнього циклу. Відмічається значна різниця на користь прийому сертраліну (25 мг та 50 мг) в лютеїновій фазі у порівнянні з плацебо. В ході іншого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, у якому взяли участь 118 жінок з тяжкою формою ПМС або ПМДР, порівнювали прийом сертраліну і плацебо постійно та в лютеїновій фазі протягом трьох циклів. Різниця між безперервним режимом і використанням в лютеїновій фазі не відмічалася, обидва режими лікування показали кращі результати у порівнянні з плацебо.¹²⁰ Було підтверджено, що безперервний прийом та використання при появі симптомів також виявилися корисними.^{119,121}</p>	<p>Рівень доказовості 1+</p>
---	------------------------------

У даний час більшість СІЗЗС ліцензовані в США для лікування ПМДР, але не ліцензовані у Великобританії.

6.4.1.5. Рекомендації щодо СІЗЗС/ІЗЗСН перед зачаттям та на ранніх термінах вагітності

<p>Жінкам слід надавати консультації щодо вагітності за будь-якої нагоди. Їх слід повідомити, що симптоми ПМС зменшуватимуться під час вагітності, і тому прийом СІЗЗС слід припинити до і під час вагітності.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>Жінок слід повідомити про те, як безпечно зупинити прийом СІЗЗС.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>Жінки з ПМС, які завагітніли під час прийому СІЗЗС/ІЗЗСН, повинні бути поінформовані щодо можливого, хоча і не доведеного, зв'язку із вродженими вадами розвитку плода. Їх слід запевнити, що якщо такий зв'язок все ж таки існує, ймовірно, він буде надзвичайно низьким порівняно із загальною популяцією.</p>	<p>В</p>

Жінки, які приймають СІЗЗС протягом лютеїнової фази, можуть безпечно припинити прийом препарату в будь-який час, тоді як жінки, які приймають препарат у безперервному режимі, повинні зменшувати дозу протягом певного

періоду часу згідно з рекомендаціями лікаря.

Попередні дослідження¹²², у яких оцінювався ризик вроджених вад розвитку плода після застосування СІЗЗС або ІЗЗСН (наприклад, венлафаксину) під час вагітності, суперечливі. Однак отримано багато повідомлень про вроджені вади з боку серцево-судинної системи та інші суттєві вроджені вади (наприклад, атрезія анального відділу, кісти нирки, клишоногість, гастрошизис, гіпоспадія, недорозвиненість кінцівок та омфалоцеле). Складність інтерпретації результатів цих досліджень полягає в тому, що вони обмежувалися низкою факторів, включаючи невміння контролювати змішані змінні (наприклад, соціально-економічний статус та зловживання наркотиками) та низьку статистичну потужність.

<p>В ході багатонаціонального популяційного дослідженні, в якому взяли участь понад 2,3 мільйона народжених дітей з п'яти північних країн¹²³, порівнювали 36 772 немовлят, які зазнали впливу СІЗЗС або венлафаксину протягом першого триместру, і 2 266 875 немовлят, які не зазнали такого впливу. Як і в багатьох попередніх дослідженнях, виявлено суттєве незначне збільшення поширеності вроджених вад серця (1,5% у порівнянні з 1,2%; ВШ 1,15, 95% ДІ 1,05-1,26) та інших суттєвих вроджених вад (3,7% у порівнянні з 3,2%; ВШ 1,13, 95% ДІ 1,06-1,20) у немовлят, які зазнали впливу СІЗЗС або венлафаксину. Однак, що найважливіше, в ході цього дослідження також порівнювали дані 2288 немовлят, які зазнали впливу СІЗЗС або венлафаксину, з даними їх братів та сестер, які не зазнали такого впливу. Цей аналіз не показав значного збільшення поширеності будь-яких вроджених вад серця (ВШ 0,92, 95% ДІ 0,72-1,17) або інших суттєвих вроджених вад (ВШ 1,06, 95% ДІ 0,91-1,24). Відсутність зв'язку за результатами контрольованих аналізів братів і сестер вказує на відсутність тератогенної дії, спричиненої СІЗЗС або ІЗЗСН, і свідчить про те, що підвищені ризики, виявлені в ході первинного аналізу та багатьох попередніх досліджень, пояснюються впливом неуточнених факторів сімейного анамнезу та/або способу життя батьків, які утруднюють інтерпретацію.</p>	<p>Рівень доказовості 2++</p>
<p>Підводячи підсумок, опубліковані дані суперечливі, і все ще можливо, що застосування СІЗЗС або ІЗЗСН на дуже ранніх термінах вагітності може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком вроджених вад розвитку плода. Однак дослідження, проведене Furu та ін.¹²³, вказує на значний тератогенний ризик, пов'язаний із впливом цих препаратів протягом першого триместру, і свідчить про те, що зареєстрований ризик обумовлений ще невизначеними факторами, які утруднюють інтерпретацію. Крім того, жінки з</p>	<p>Рівень доказовості 2+</p>

ПМС, швидше за все, припиняють лікування незабаром після затримки менструації або пізніше у першому триместрі вагітності, і тому ризик може бути ще меншим.	
---	--

6.4.2. Ефективність діуретиків при лікуванні ПМС

Спіронолактон можна застосовувати жінкам із ПМС для лікування фізичних симптомів.	C
В ході двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих перехресних досліджень ^{124,125} було підтверджено покращення як настрою, так і фізичних симптомів. В одному з досліджень ¹²⁴ взяли участь 35 жінок, яким призначали спіронолактон по 100 мг і плацебо протягом трьох циклів. У жінок, які приймали спіронолактон, спостерігалось покращення настрою та соматичних симптомів у порівнянні з плацебо. В ході іншого дослідження ¹²⁵ , у якому взяли участь 28 жінок, було продемонстровано користь для фізичних симптомів, зокрема менший набір ваги.	Рівень доказовості 1-

6.5. Лікування ПМС хірургічними методами

6.5.1. Доцільність та ефективність хірургічного лікування ПМС

При лікуванні жінок з тяжкою формою ПМС було доведено, що гістеректомія та двостороння оваріоектомія приносять користь.	D
При лікуванні жінок із ПМС гістеректомія та двостороння оваріоектомія можуть розглядатися, якщо медикаментозна терапія виявилася неефективною, потрібне тривале лікування аналогами ГнРГ або інша гінекологічна патологія є показанням для хірургічного лікування.	<input checked="" type="checkbox"/>
Гістеректомія та двостороння оваріоектомія є необоротною формою пригнічення овуляції, оскільки повністю припиняють оваріальний цикл; при цьому також видаляють ендометрій, дозволяючи використовувати монотерапію естрогенами. Для цього втручання не дозволяється проводити сліпі рандомізовані дослідження. Дані анкети спостереження ¹²⁶ свідчать про надзвичайно сприятливий ефект у обраних жінок, які перенесли гістеректомію 3-го типу та двосторонню оваріоектомію, більшість з яких були дуже задоволені після цієї операції.	Рівень доказовості 3

Тяжка форма ПМС у більшості випадків успішно лікується за допомогою консервативної терапії, однак гістеректомія з двосторонньою оваріоектомією може бути виправданою для жінок, у яких консервативна терапія виявилася неефективною, якщо потрібно довготривале лікування аналогами ГнРГ або якщо гінекологічні супутні захворювання є показаннями для гістеректомії.

Коментар робочої групи:

Перед тим, як вдаватися до хірургічного підходу до лікування ПМС, слід враховувати наступні рекомендації:

- Діагноз ПМДР повинен бути підтверджений реєстрацією симптомів.
- Терапія агоністами ГнРГ повинна бути єдиним ефективним медичним підходом, і вона є ефективною при безперервному режимі щонайменше протягом шести місяців.
- Толерантність до замісної гормональної терапії естрогеном (або комбінації естрогену і прогестагену) була перевірена під час терапії агоністами ГнРГ.
- Жінка реалізувала репродуктивні плани.
- Передбачається потреба у ще декількох роках терапії, залежно від віку жінки.

(Джерело: *Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder* <https://www.uptodate.com/>)

6.5.2. Прогнозування ефективності хірургічного втручання шляхом попереднього застосування аналогів ГнРГ

При лікуванні жінок із ПМС не слід розглядати хірургічне втручання без передопераційного використання аналогів ГнРГ для оцінки можливості лікування та гарантії переносимості КГТ.	☑
Передопераційне використання аналогів ГнРГ схоже має велике значення для прогнозування наслідків оваріоектомії; хоча така тактика не перевірена з наукової точки зору, вона здається була б важливою, особливо якщо планується хірургічне втручання у жінок молодше 45 років та лише для лікування ПМС. ¹⁰⁰	Рівень доказовості 1++

6.5.3. Значення КГТ після хірургічного лікування

Жінкам після хірургічного лікування ПМС, рекомендовано застосовувати КГТ, особливо якщо їх вік молодше 45 років.	☑
--	---

Після гістеректомії може застосовуватися монотерапія естрогенами. Уникнення застосування прогестагену запобігає відновленню подібних до ПМС несприятливих ефектів. Слід також подумати про терапію тестостероном, оскільки яєчники є основним джерелом їх продукції (50%), а дефіцит може призвести до зниження лібідо.¹²⁷

Коментар робочої групи: лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою тестостерон у інструкції для медичного застосування не містять показань для лікування ПМС/ПМДР.

6.5.4. Значення абляції ендометрія, оваріоектомії або гістеректомії

При лікуванні жінок із тяжкою формою ПМС не рекомендуються абляція ендометрія та гістеректомія зі збереженням яєчників.	☑
Лише при двосторонній оваріоектомії (без гістеректомії) вимагатиметься використання прогестагену в рамках будь-якого режиму КГТ, і це несе ризик рецидиву симптомів подібних до ПМС (прогестаген-індукований ПМР).	☑

Опублікованих досліджень двосторонньої оваріоектомії із збереженням матки при ПМС не знайдено. Незважаючи на те, що це може стати успішним варіантом у окремих пацієнток, неможливо передбачити, у яких пацієнток буде досягнутий позитивний результат, а у кого буде присутній ризик відновлення подібних до ПМС симптомів під час необхідної КГТ. У разі використання такої тактики лікування, жінок слід повідомляти про відсутність результатів досліджень та можливість рецидиву симптомів.

Залишення яєчників призведе до збереження ПМС (класифікація ISPMD: ПМР з відсутністю менструацій).¹²⁸

В ході РКД ¹²⁹ порівнювали гістеректомію з ЛНГ-ВМС 52 мг для полегшення симптомів ПМС, оскільки вторинний аналіз підтвердив користь. Однак у жінок спостерігалися аномальні маткові кровотечі, та діагноз не був проспективно підтверджений за допомогою валідованих методик.	Рівень доказовості 2-
--	-----------------------

Надійних даних, що підтверджують користь абляції ендометрія, немає; однак в ході когортного дослідження¹³⁰, в якому взяли участь 36 жінок із симптомами аномальної маткової кровотечі та ПМС, що оцінено за допомогою DRSP, підтверджено користь через 4-6 місяців спостереження (середня різниця - 5,75; $P < 0,05$). Пацієнток не рандомізували на основі ПМС, а проспективний діагноз не встановлювали за допомогою валідованих методик.

7. Рекомендації щодо подальших досліджень

- Сліпі РКД, в ході яких порівнюються зворотна терапія (зокрема, *Vitex agnus castus* L., вітамін B₆ та кальцій) та плацебо.
- Більше даних на підтримку використання КПТ при ПМС. Складність залишається у тих випадках, коли не можна використовувати подвійний сліпий метод дослідження.
- Сліпі РКД, в ході яких порівнюються різні схеми прийому КОК, що містять дроспіренон, та довгострокові дані щодо ризику безперервного застосування.
- Докази, що підтверджують/спростовують використання гелю естрадіолу та вагінальних кілець при лікуванні ПМС.
- Докази, що підтверджують/спростовують використання ЛНГ-ВМС 13,5 мг

для захисту ендометрія при ПМС.

- Довгострокові дані щодо безпеки терапії естрадіолом для тканин молочної залози та ендометрія в когорті пацієнок з ПМС.
- Сліпі РКД, в ході яких порівнюють переносимість мікронізованого прогестерону та прогестагенів при застосуванні для протидії естрогену у жінок із ПМС.
- Дані про безпеку застосування СІЗЗС на початку першого триместру вагітності.

8. Теми для перевірки

Теми, що підлягають перевірці, на основі поточного консенсусу ISPMD¹³¹ є наступними:

- Необхідно, щоб діагноз ПМС був офіційно підтверджений у 100% жінок, які звернулися із ПМС, шляхом ведення ЩС щонайменше протягом 2 місяців, як правило, DRSP.
- 100% жінок із ПМС не слід пропонувати монотерапію прогестагеном.
- 100% жінок, які потребують хірургічного лікування, повинні пройти терапію аналогами ГнРГ.

9. Корисні посилання та групи підтримки

- Національна асоціація з питань передменструального синдрому [<http://www.pms.org.uk/>].
- Вибірка Національної служби охорони здоров'я Великобританії. Передменструальний синдром (ПМС) [<http://www.nhs.uk/conditions/premenstrual-syndrome/Pages/Introduction.aspx>].
- Королівська колегія акушерів та гінекологів. Інформація для вас. Лікування передменструального синдрому (ПМС). Лондон: RCOG; 2009 [<https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/managing-premenstrual-syndrome-pms/>].

Список літератури

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

1. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011;342:d2994.
2. O'Brien PM, Bäckström 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 ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:13-21.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. Washington DC: APA; 1994.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, 5th edn. Washington DC: APA; 2013.
5. 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. 377.
6. 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.
7. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200-10.
8. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:41-9.
9. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 2003;6:203-9.
10. National Association for Premenstrual Syndrome. [<http://www.pms.org.uk/support/menstrualdiary>]. Accessed 2016 Jun 29.
11. 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.
12. Girman A, Lee R, Kligler B. An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 Suppl 2: S56-65.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2011;32:42-51.
17. 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.
18. 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.
19. Di Pierro 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.
20. 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.
21. Hicks SM, Walker AF, Gallagher J, Middleton RW, Wright J. The significance of “nonsignificance” in randomized controlled studies: a discussion inspired by a double-blinded study on St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* L.) for premenstrual symptoms. *J Altern Complement Med* 2004;10:925-32.
 22. Prior JC, Vigna Y, Alojada N. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms. A prospective controlled three month trial. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986;55:349-55.
 23. Prior JC, Vigna Y, Sciarretta D, Alojado N, Schulzer M. Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms: a prospective, controlled 6-month trial. *Fertil Steril* 1987;47:402-8.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Oleson T, Flocco W. Randomized controlled study of premenstrual symptoms treated with ear, hand, and foot reflexology. *Obstet Gynecol* 1993;82:906-11.
 27. Stokes J, Mendels J. Pyridoxine and premenstrual tension. *Lancet* 1972;i:1177-8.
 28. 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.
 29. Mattes JA, Martin D. Pyridoxine in premenstrual depression. *Hum Nutr Appl Nutr* 1982;36:131-3.
 30. Barr W. Pyridoxine supplements in the premenstrual syndrome. *Practitioner* 1984;228:425-7.
 31. Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985;13:174-9.
 32. 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.
 33. Smallwood J, Ah-Kye D, Taylor I. Vitamin B6 in the treatment of premenstrual mastalgia. *Br J Clin Pract* 1986;40:532-3.
 34. Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 1987;70:145-9.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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 Gen Based Med* 2000;9:131-9.
 38. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:43-4.
 39. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-9.
 40. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-81.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
44. Stewart A. Clinical and biochemical effects of nutritional supplementation on the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987;32:435-41.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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. *BrJ Nutr* 2005;93:731-9.
 49. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002;56:283-8.
 50. 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.
 51. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-7.
 52. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran* 2012;50:101-6.
 53. 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.
 54. 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, multicenter placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009;63:99-103.
 55. 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.
 56. Ghazanfarpour M, Kaviani M, Asadi N, Ghaffarpasand F, Ziyadlou S, Tabatabaee HR, et al. *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:84-5.
 57. 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.
 58. Ozgoli G, Selselei EA, Mojab F, Majd HA. A randomized, placebo controlled trial of *Ginkgo biloba* L. in treatment of premenstrual syndrome. *J Altern Complement Med* 2009;15:845-51.
 59. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour 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.
 60. Puolakka J, Mäkaräinen 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.
 61. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990;153:189-92.
 62. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81:93-8.
 63. Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome.

- J Reprod Med 1983;28:465-8.
64. 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.
 65. Habek D, Habek JC, Barbir A. Using acupuncture to treat premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:23-6.
 66. Guo S, Sun Y. Comparison between acupuncture and medication in treatment of premenstrual syndrome. *Shanghai J Acupunct Moxibust* 2004;23:5-6.
 67. 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.
 68. Peng L. The Study on the Treatment of Jiaweisiaoyao Coordinate Acupuncture to Premenstrual Syndrome. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2009. p. 49.
 69. 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, Kheirkhah M, Moghadam ZB, Kasaeian 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 Majd 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 metaanalysis 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, Zacur 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. Ethinylestradiol 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 ig and 200 ig 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 100mg 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 progestogen-induced premenstrual disorders. *Menopause Int* 2012;18:73—6.
 93. Kroft J, Klostermann NR, Moody JR, Taerk E, Wolfman W. 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 GnRHa 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 Spiezio 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, Oden 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. Biegon 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 serotonin_{2A} receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 2003;160:1522-4.
 114. Moses-Kolko EL, Berga SL, Greer PJ, Smith G, Cidis 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, 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;24:540-3.
 117. Freeman EW, Jabara S, Sondheim SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI treatment failure: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:459—64.
 118. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sorvik 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, Sondheim 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 NZ 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:h1 798.
124. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, Bäckström 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, Heliövaara-Peippo S, Halmesmaki K, Teperi J, Grenman S, Kivelä 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, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPMMD 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.

Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017)
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

1. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:13-21.
2. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, et al. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011;342:d2994.
3. Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, et al. ISPMMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:279-91.
4. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PM, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMMD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:953-8.
5. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: a mini review. *Maturitas* 2015;82:436-40.
7. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, et al. Pre treatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005;85:275-82.
8. Bailey JW, Cohen LS. Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:1181-4.
9. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily record of severity of problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006;9: 41-9.
10. Ditzen B, Nussbeck FW, Drobnyak S, et al. Validierung eines deutschsprachigen DSM-IV-TR basierten Fragebogens zum prämenstruellen Syndrom. *Zeitschrift Für Klinische Psychologie Und Psychotherapie* 2011;40:149-59.

11. Bentz D, Steiner M, Meinschmidt G. SIPS–screening instrument für prämenstruelle Symptome. Die deutsche Version des premenstrual symptoms screening tool zur Erfassung klinisch relevanter Beschwerden. *Der Nervenarzt* 2012;83:33–9.
12. Bergant A, Schneider A, Tran T, et al. Diagnostik prämenstrueller Störungen: Deutschsprachige Fassung und Validierung der Premenstrual Tension Syndrome Observer and Self-Rating Scale (PMTS-O und-SR Scale) und der Visuellen Analogskala für prämenstruelle Störungen (VAS-PmS). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004;129:188–92.
13. Alder J, Urech C. Symptomtagebuch für PMS. *Psychotherapie in der Frauenheilkunde. Fortschritte der Psychotherapie*. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2014.
14. Steiner M, Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: an update. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:S5–17.
15. Maharaj S, Trevino K. A comprehensive review of treatment options for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *J Psychiatr Pract* 2015;21:334–50.
16. 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.
17. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:191–5.
18. Ciotta L, Pagano I, Stracquadanio M, et al. [Psychic aspects of the premenstrual dysphoric disorders. New therapeutic strategies: our experience with Vitex agnus castus]. *Minerva Ginecol* 2011;63:237–45.
19. Schellenberg R, Zimmerman C, Drewe J, et al. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine* 2012;19:1325–31.
20. Berger D, Schaffner W, Schrader E. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150–3.
21. CoHMPH. Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus. 2010. EMA/HMPC/144006/2009.
22. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2879–89.
23. Shah NR, Jones JB, Aperi J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:1175–82.
24. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001396.
25. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:343–51.
26. Landen M, Eriksson O, Sundblad C, et al. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:153–61.
27. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *Green-Top Guideline* 2007;№ 48:1–16.
28. Freeman EW, Rickets K, Sammel MD, et al. Time to relapse after short- or long-term treatment of severe premenstrual syndrome with sertraline. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:537–44.
29. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD006586.
30. Merki GS, Bitzer J, Seydoux J, et al. Expertenbrief Nr. 35 Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption. 2013. G. Suisse. Available from: <http://www.sggg.ch/fachthemen/expertenbriefe/>.
31. Wyatt KM, Dimmock PW, Frischer M, et al. The effectiveness of GnRHα with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG* 2004;111:585–93.
32. Magos AL, Brincat M, Studd JWW. 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.

33. Watson NR, Savvas M, Studd JWW, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;2:730–2.
34. Smith RN, Studd JW, Zamblera D, et al. A randomised comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:475–84.
35. Elovainio M, Teperi J, Aalto AM, et al. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Behav Med* 2007;14:70–5.
36. Panay N. Management of premenstrual syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:187–94.
37. Ford O, Lethaby A, Roberts H, et al. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD003415.
38. Vellacott ID, Shroff NE, Pearce MY, et al. A double-blind, placebo controlled evaluation of spironolactone in the premenstrual syndrome. *Curr Med Res Opin* 1987;10:450–6.
39. Wang M, Hammarba˚ck S, Lindhe BA, et al. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:803–8.
40. Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19:387–95.
41. Santoro N. Perimenopause: from research to practice. *J Women’s health (Larchmt)* 2016;25:332–9.

Додаток І. Пояснення щодо настанов та рівнів доказовості

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

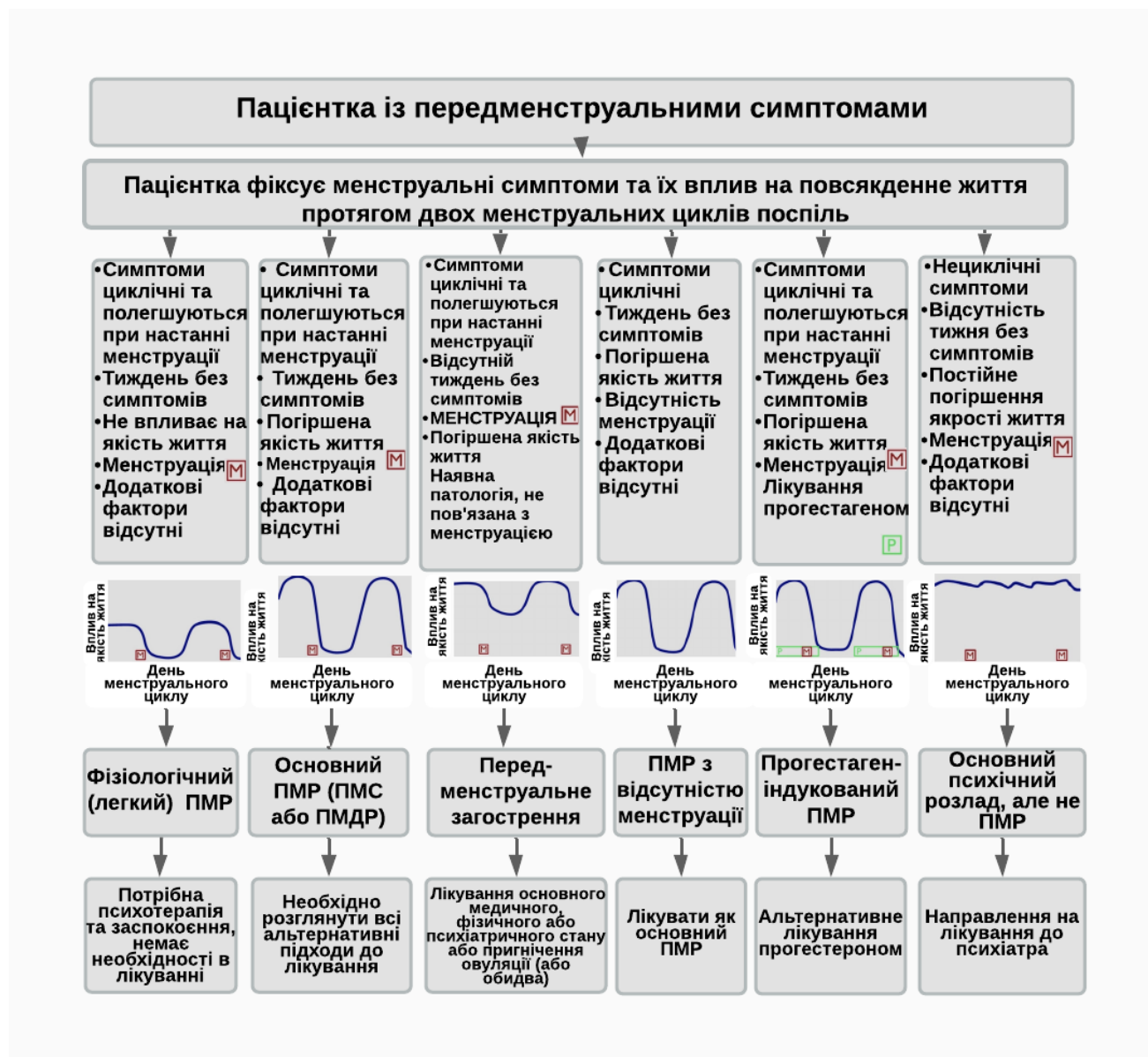
Клінічні настанови - «це систематично розроблені положення, які допомагають лікарям і пацієнткам приймати рішення щодо належного лікування конкретних захворювань». Усі настанови розробляються систематично із використанням стандартизованої методології. Точні подробиці цього процесу можна знайти у настановах з управління клінічною практикою. № 1 Розробка настанов Green-top RCOG (доступна на веб-сайті RCOG за адресою: <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). Ці настанови у жодному разі не є чіткою та виключною інструкцією для ведення чи лікування пацієток. Їх необхідно оцінювати з урахуванням індивідуальних потреб пацієтки, ресурсів та обмежень конкретного закладу, а також особливостей місцевої популяції. Сподіваємось, що цей процес місцевої відповідальності допоможе впровадити ці настанови у повсякденну практику. Особлива увага приділяється аспектам, де є певна клінічна невизначеність та потрібні подальші дослідження.

Докази, що використовуються у цій постанові, класифіковані за наведеною нижче схемою, а рекомендації сформульовані аналогічно стандартизованій схемі оцінювання сили рекомендацій.

Класифікація рівнів доказовості	Оцінювання сили рекомендацій
<p>1++ Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди РКД або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки</p> <p>1+ Якісно проведені мета-аналізи, систематичні огляди РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки</p> <p>1- Мета-аналізи, систематичні огляди РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки</p> <p>2++ Високоякісні систематичні огляди досліджень типу «випадок-контроль» або когортних досліджень; високоякісні дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком викривлення, систематичної помилки чи випадковості результатів та високою ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>2+ Якісно проведені дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком викривлення, систематичної помилки чи випадковості результатів та помірною ймовірністю причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>2- Дослідження типу «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком викривлення, систематичної помилки або випадковості та значним ризиком відсутності причинно-наслідкового зв'язку</p> <p>3 Неаналітичні дослідження, наприклад звіти про клінічні випадки, серії випадків</p> <p>4 Думка експерта</p>	<p>A Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКД з рейтингом 1++, які безпосередньо стосуються цільової популяції; або систематичний огляд РКД або сукупності доказів, що складається переважно з досліджень з рейтингом 1+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів</p> <p>B Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2++, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 1++ або 1+</p> <p>C Сукупність доказів, включно з дослідженнями з рейтингом 2+, які безпосередньо стосуються цільової популяції та демонструють загальну узгодженість результатів; або екстрапольованими даними досліджень з рейтингом 2++</p> <p>D Рівень доказовості 3 або 4; або екстрапольовані дані досліджень з рейтингом 2+</p> <p>Принцип належної практики</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Рекомендована передова практика, заснована на клінічному досвіді групи розробників настанов</p>

Додаток II. Класифікація ПМС

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

Додаток III. Щоденник симптомів «Щоденні спостереження щодо серйозності проблем» (DRSP)

Роздрукуйте та додайте стільки аркушів, скільки потрібно, принаймні для двох ПОВНИХ місяців оцінки

Ім'я чи ініціали

Місяць / рік

Кожного вечора зазначайте, наскільки Ви відчували кожен з перелічених нижче проблем. Поставте «х» у клітинці, яка відповідає тяжкості:

- 1 - зовсім відсутні,
- 2 - мінімальні,
- 3 - легкі,
- 4 - середні,
- 5 - тяжкі,
- 6 - надзвичайно тяжкі.

Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017

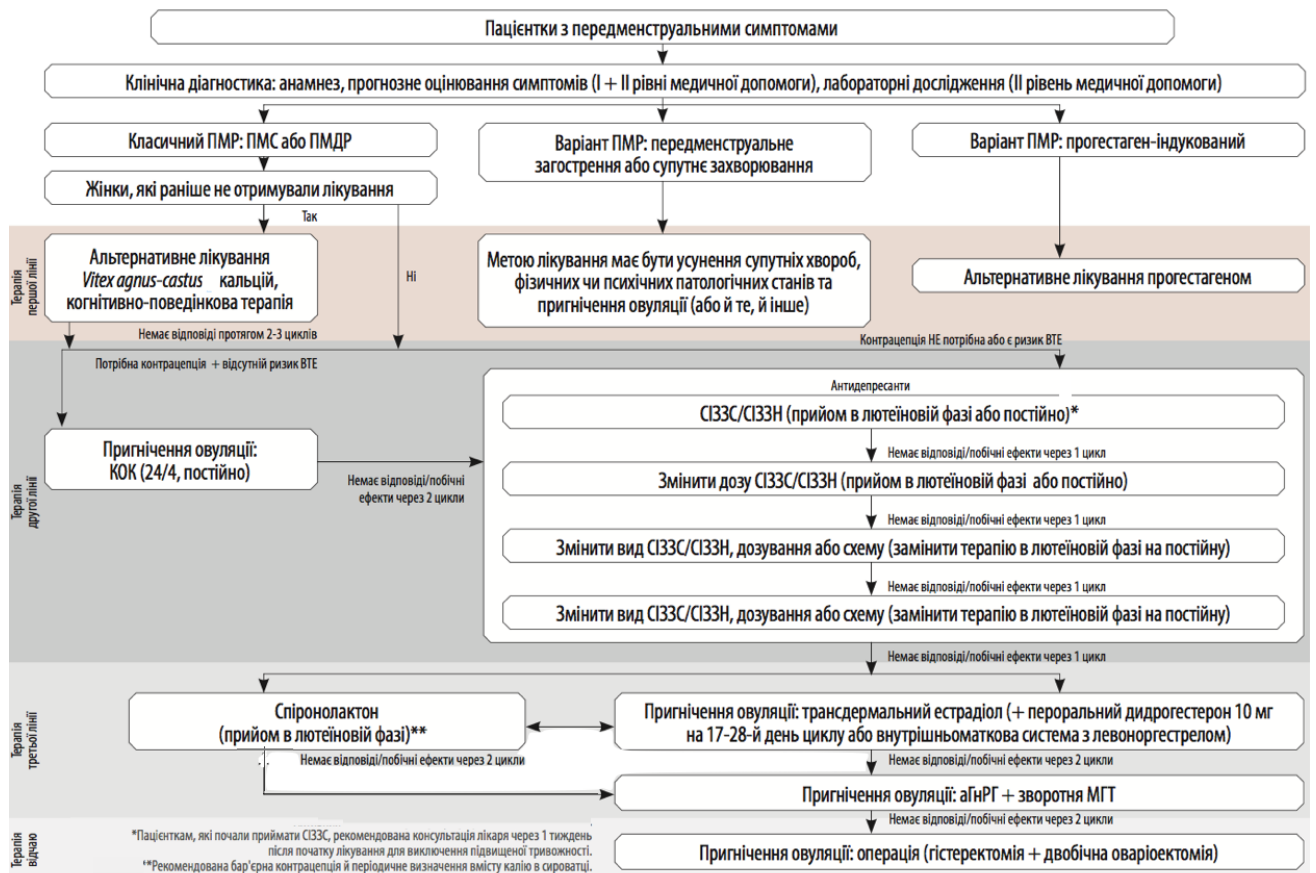
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

Додаток IV. Лікування ПМС - алгоритм прийняття рішень

Перша лінія	Фізичні навантаження, КПТ, вітамін В ₆ КОК нового покоління (циклічно або у безперервному режимі) Низькодозові СІЗЗС, наприклад, циталопрам/есциталопрам 10 мг, безперервно або в лютеїнову фазу (15-28 день)
↓	
Друга лінія	Пластирі з естрадіолом (100 мкг) + мікронізований прогестерон (100 мг або 200 мг (17-28 день), перорально або вагінально) або ЛНГ-ВМС 52 мг СІЗЗС з більш високою дозою, наприклад, циталопрам/есциталопрам 20-40 мг
↓	
Третя лінія	Аналоги ГнРГ + add-back терапія (безперервний режим комбінована терапія естроген + прогестерон (наприклад пластир з естрадіолом 50-100 мкг або 2-4 дози гелю естрадіолу в поєднанні з мікронізованим прогестероном 100 мг/добу) або тиболон 2,5 мг)
↓	
Четверта лінія	Хірургічне лікування ± гормональна терапія

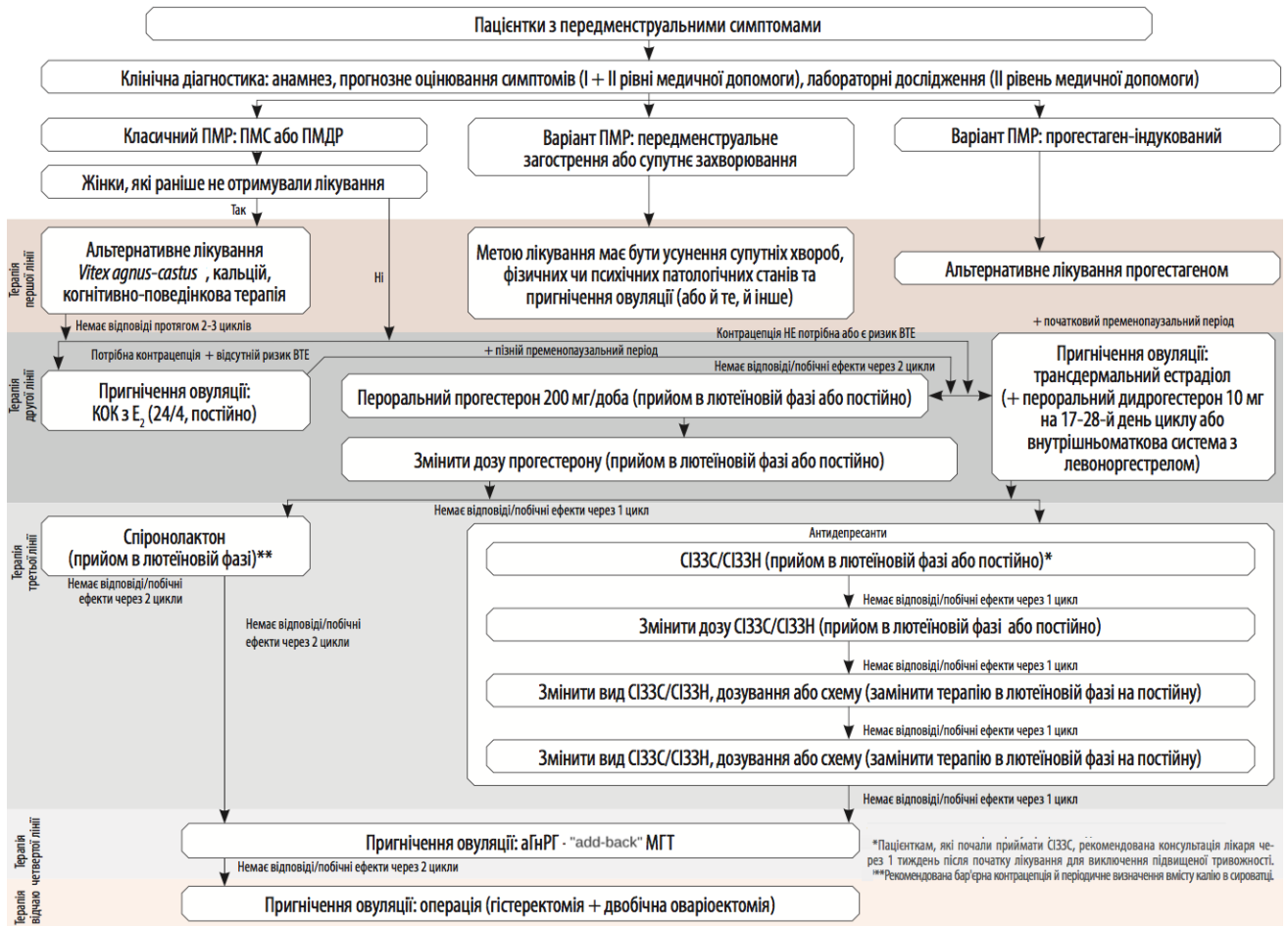
Management of Premenstrual Syndrome Green-top Guideline № 48, 2017
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.14260>

Додаток V. Алгоритм ведення ПМР у жінок репродуктивного віку



Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Додаток VI. Алгоритм ведення ПМР у жінок у період менопаузального переходу



Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland (2017) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1284788>

Додаток VII. Методи лікування ПМР

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
<i>Лікування з вагомими науковими доказами щодо ефективності та безпеки при ПМДР</i>				
<p>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)</p> <ul style="list-style-type: none"> - флуоксетин 20 мг - сертралін 50–150 мг - пароксетин 20–30 мг - циталопрам 20-30 мг - есциталопрам 10-20 мг <p>Режим дозування: при появі симптомів, у лютеїнову фазу або безперервно</p>	<p>Переконливі докази ефективності для ПМДР у багатьох дослідженнях. Частота відповіді у РКД становить близько 60-75%. На відміну від плацебо діє дуже швидко, часто після першого дня. Більш ефективні для психологічних, ніж для фізичних симптомів.</p>	<p>Не перевірені для передменструального загострення (ПМЗ) психічних розладів, але є раціональним вибором лікування розладів ПМЗ, для яких СІЗЗС є першою лінією лікування (тобто депресії та тривоги).</p>	<p>Добре переносяться, як правило, мало побічних ефектів. Найпоширенішим побічним ефектом, що призводить до припинення лікування, є порушення статевої функції.</p>	<p>Нормалізує змінену передменструальну функцію серотоніну при ПМДР, змінює метаболізм прогестерону.</p>
<p>КОК, що містять дроспіренон із скороченим безгормональним інтервалом</p> <ul style="list-style-type: none"> - дроспіренон 3 мг / етинілестрадіол 0,02 мг щодня <p>Режим дозування: 24-4 або безперервно (тобто, вкоротити або усунути безгормональний інтервал)</p>	<p>Докази ефективності ПМДР у двох РКД. Зазвичай, ефективний в перший місяць лікування. Частота відповідей становила 48% та 61%. Ефективність може бути меншою, ніж СІЗЗС.</p>	<p>Одне РКД не показує ніякої користі для ПМЗ депресивних розладів в якості ад'ювантної терапії з СІЗЗС.</p>	<p>Добре переносяться, як правило, мало побічних ефектів. Ризик тромбоемболії та естрогенозалежних видів раку слід розглядати на основі індивідуальних профілів ризику. У деяких жінок є непереносимість прогестагенів у вигляді постійних симптомів, подібних до ПМДР; застосування</p>	<p>Пригнічення овуляції та пов'язаних з цим гормональних змін при ПМДР.</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
			прогестагенів у цих пацієнок має бути припинено.	
<p>Аналоги ГнРГ</p> <p>Дозування: Щомісячні ін'єкції амбулаторно</p>	<p>Багато РКД продемонстрували ефективність при тяжких формах ПМДР. Зазвичай, є резервом для тих пацієнок, які не відповіли на лікування як СІЗЗС, так і КОК.</p> <p>Неефективні, коли овуляція не пригнічується.</p>	<p>Два дослідження не показали ніякої користі для ПМЗ депресивних розладів. Однак жодних доказів щодо ефективності при довгостроковому застосуванні add-back терапії (див. нижче). Примітка: Якщо ПМЗ (наприклад, депресії) є коморбідним з іншими симптомами (наприклад, тривогою, дратівливістю), які притаманні ПМДР в лютеїновій фазі, лікування може бути призначено для ПМДР.</p>	<p>Менопаузальні симптоми. Потрібна КГТ, щоб запобігти втраті кісткової маси.</p>	<p>Пригнічення овуляції та пов'язаних з цим гормональних змін.</p>
<p>Аналоги ГнРГ + add-back-терапія - - <i>трансдермальний естрадіол add-back</i> - <i>прогестаген add-back для захисту ендометрія</i></p>	<p>Багато випробувань продемонстрували ефективність при тяжких формах ПМДР. Зазвичай є резервом для тих пацієнок, які не відповіли на лікування як СІЗЗС, так і КОК.</p>	<p>Неперевірені для ПМЗ депресивних розладів, але є раціональним варіантом для пацієнок, резистентних до лікування. Примітка: Якщо ПМЗ (наприклад, депресії) є коморбідним з іншими симптомами (наприклад, тривогою, дратівливістю)</p>	<p>У двох РКД, перший місяць add-back постійного перорального естрогену + вагінального прогестерону викликав рецидив симптомів ПМДР, але симптоми зникли через 1 місяць. Пацієнок слід інформувати про можливий короткочасний</p>	<p>Пригнічення овуляції та пов'язаних з цим гормональних змін.</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
		які притаманні ПМДР в лютеїновій фазі, лікування може бути призначено для ПМДР.	рецидив симптомів та надати відповідну підтримку.	
<p>Тотальна гістеректомія з двосторонньою сальпінгооваріоектомією (ТГ ДСО)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>необхідне видалення обох яєчників</i> - <i>видалення матки показане для усунення необхідності використання прогестагенів після операції</i> 	<p>Дослідження вказують, що ТГ ДСО є ефективною для тих пацієток, які мають покращення на тлі застосування аналогів ГнРГ.</p> <p>Якщо пацієтка не може застосовувати аналоги ГнРГ (і тому не може бути отримано «точне дослідження щодо ефективності аналогів ГнРГ»), ТГ ДСО все ще може бути показана за наявності тяжких циклічних змін.</p>	<p>Неперевірений, але є раціональним вибором для лікування для пацієток, які мали покращення під час дослідження з аналогами ГнРГ.</p> <p>Якщо пацієтка не може застосовувати аналоги ГнРГ (і, отже, неможливо отримати «точне дослідження щодо ефективності аналогів ГнРГ»), ТГ ДСО все ще може бути показана за наявності тяжких циклічних змін</p>	<p>Дуже рутинна та безпечна гінекологічна процедура, але все ще серйозна операція на черевній порожнині з ризиками (включаючи кровотечу, інфекції та смерть). Ризик зростає у випадку наявності інших захворювань (серця, легень, печінки або нирок, ожиріння, цукрового діабету), наявності операцій в анамнезі.</p> <p>Постійний ефект. Потрібна КГТ для запобігання втрати кісткової маси.</p>	<p>Повне припинення діяльності яєчників та пов'язаних з цим гормональних змін.</p>
<p>Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)</p> <p>Щотижневі сеанси у кваліфікованого психотерапевта з відповідною підготовкою з КПТ та ДПТ.</p> <p><i>-когнітивно-поведінкова терапія (КПТ)</i></p>	<p>КПТ є важливим інструментом для зниження функціональних порушень при ПМДР.</p> <p>ДПТ є ефективною для запобігання суїцидальної поведінки, що є частим СІЗЗС ускладненням при ПМДР.</p>	<p>Не перевірені при ПМЗ психічних розладів, але є раціональним вибором лікування, враховуючи широку ефективність КПТ при психічних розладах.</p>	<p>Добре переноситься, зазвичай, мало побічних ефектів, якщо їх надає кваліфікований фахівець.</p>	<p>Зниження рівня нейробиологічних стресових реакцій, покращення копіngu та взаємовідносин</p> <p>Коментар робочої групи: Копінг (від англ. coping — долати) — психологічна стратегія та спосіб</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
<p><i>-діалектична поведінкова терапія (ДПТ)</i> Пильну увагу слід приділяти якості терапії, що надається; спеціалістів, які не навчають навичкам або не дають поведінкові домашні завдання пацієнткам, слід замінити на тих, хто більше дотримується принципів КПТ. Коментар робочої групи: в Україні <i>діалектична поведінкова терапія (ДПТ)</i> рутинно для лікування ПМС не застосовується.</p>				<p><i>подолання людиною стресової ситуації.</i></p>
<p>Лікування з обмеженими, але перспективними науковими доказами щодо ефективності та безпеки при ПМДР</p>				
<p>Інгібітори 5-альфа-редуктази - <i>дутастерид 2,5 мг/добу</i> <i>Примітка: фінастерид не пройшов перевірку в клінічних випробуваннях, але іноді використовується в клінічній практиці через його короткий період напіввиведення, що може знизити ризик вроджених вад плода у разі настання вагітності</i> Доступно в першу чергу в США Коментар робочої групи: лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами</p>	<p>Одне дослідження показує покращення при симптомах ПМДР з дутастеридом; дозування повинно бути досить високим, для пригнічення утворення аллопрегнанолону.</p>	<p>Неперевірений при ПМЗ психічних розладів. З огляду на ознаки зменшення біосинтезу ГАМК-ергічних нейростероїдів (наприклад, аллопрегнанолону) при хронічних депресивних і тривожних розладах цей препарат не рекомендується для ПМЗ психічних розладів, оскільки це може бути причиною подальшого загострення нейростероїдного дефіциту.</p>	<p>Викликає вроджені вади плода, якщо зачаття відбувається під час прийому препарату; до вагітності необхідний період виведення, щоб уникнути вроджених вад. Слід уважно спостерігати за пацієнтками щодо побічних ефектів, оскільки довготривалих досліджень при ПМДР не існує. В інших популяціях ці ліки можуть викликати депресію.</p>	<p>Запобігає утворенню нейростероїдних метаболітів прогестерону.</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
<p><i>дутастерид, фінастерид у інструкціях для медичного застосування не містять показань для лікування ПМС, ПМДР.</i></p>				
<p>Пригнічення овуляції за допомогою використання трансдермального естрадіолу та циклічного прогестагену <i>0,1 мг трансдермального естрадіолу (пластир) два рази на тиждень; + норетистерон 1 мг/день, 10 днів за цикл.</i> <i>Альтернативний прогестаген для захисту ендометрія:</i> <i>- ЛНГ-ВМС</i> Доступно в першу чергу в Великобританії</p>	<p>Було два позитивних випробування. Може представляти альтернативу КОК для тих, хто має непереносимість синтетичних прогестагенів, якщо ановуляція може бути досягнута в безпечних дозах. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити безпеку та ефективність різних доз.</p>	<p>Не перевірено.</p>	<p>Підвищений ризик тромбоутворення, підвищений ризик раку молочної залози та потовщення ендометрія, ризик раку ендометрія може спостерігатися у жінок групи ризику, особливо при недостатній протидії прогестагену.</p>	<p>Пригнічення овуляції та пов'язаних з цим гормональних змін.</p>
<p>Кветіапін (в лютеїновій фазі; доповнення до СІЗЗС) - 25 мг/добу кветіапіну протягом лютеїнової фази</p> <p>Коментар робочої групи: лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою кветіапін у інструкції для медичного застосування не має показань для лікування ПМС, ПМДР.</p>	<p>Одне невелике РКД продемонструвало користь, як допоміжне лікування до СІЗЗС.</p>	<p>Не перевіреною</p>	<p>Як правило, безпечний і добре переноситься, але потенційно може спричинити серйозні та небезпечні для життя побічні ефекти.</p>	<p>Невідомий.</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
<p>Ін'єкції ізоаллопрегнанолону</p> <p><i>Змінюється; дозування у розробці</i></p> <p>ЩЕ НЕ ДОСТУПНИЙ</p> <p>Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ізоаллопрегнанолон в Україні не зареєстрований.</p>	<p>Два клінічні випробування протестували сепранолон проти плацебо при ПМДР. У першому РКД, сепранолон показав ефективність для ПМДР. Однак у другому дослідженні сепранолон не був більш ефективним порівняно з плацебо, що могло бути пов'язано з дуже великою та стійкою реакцією на плацебо.</p> <p>Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою сепранолон в Україні не зареєстрований.</p>	<p>Одне дослідження не показало ніякої користі для ПМЗ психічних розладів.</p>	<p>Попереднє дослідження показало кілька побічних ефектів. Однак первинні клінічні випробування все ще тривають і можуть виявити важливі довгострокові побічні ефекти.</p>	<p>Блокує парадоксальні наслідки прогестерон-похідних нейростероїдів (наприклад, аллопрегнанолону) на ГАМК-А рецептори при ПМДР.</p>
<p>Лікування без доказів, змішані докази або негативні докази ефективності при ПМДР</p>				
<p>Зміни способу життя</p> <ul style="list-style-type: none"> - Покращена дієта - Збільшення фізичних вправ - Зниження споживання кофеїну - Зниження споживання алкоголю 	<p>Здоровий спосіб життя покращує психічне та фізичне здоров'я. Докази низької якості, і результати змішані. Можливо, більше підходить для легких передменструальних симптомів, ніж для ПМДР.</p>	<p>Не вивчався.</p>	<p>Не доступні.</p>	<p>Не доступний.</p>

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
Вітаміни та мінеральні добавки	Змішані докази. Можливо, більше підходить для легких передменструальних симптомів, ніж для ПМДР. Деякі докази того, що добавки кальцію, магнію, вітаміни D та B ₆ можуть зменшити передменструальні симптоми.	Не перевірено.	Легко доступні, але погано регулюються. Ризик передозування або токсичності. Досить безпечні, якщо приймати після консультації лікаря.	Не доступний.
Постійний прийом оральних контрацептивів з левоноргестрелом - 0,09 мг левоноргестрел + 0,02 мг ЕЕ щодня без будь-яких таблеток інтервалу	Чотири дослідження виявляють суперечливі ефекти при ПМДР, причому деякі демонструють користь, а інші - ні.	Не перевірено.	Ризик тромбоемболії та естрогенозалежних видів раку слід розглядати на основі індивідуальних профілів ризику. Деякі жінки не переносять пероральні контрацептиви і у них можуть розвиватися постійні або циклічні симптоми, схожі на ПМДР; для цих пацієнток препарати, що містять прогестаген, слід відмінити.	Запобігання овуляції.
Комбінований ЕЕ + прогестин вагінальне контрацептивне кільце	Ще не досліджено, але як відомо, послідовне пригнічення овуляції може бути раціональним лікуванням заданої ефективності для інших	Не перевірено. Враховуючи недостатню ефективність інших засобів, що пригнічують овуляцію, при ПМЗ депресії,	Ризик тромбоемболії та естрогенозалежних видів раку слід розглядати на основі індивідуальних профілів ризику.	Ефективність поки не встановлена.

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
	препаратів, що пригнічують овуляцію при ПМДР; однак слід спостерігати за можливими прогестаген-індукованими змінами настрою пацієнтки.	сприятливий ефект не обов'язково очікуваний.	Вагінальне контрацептивне кільце може бути легко видалене пацієнткою.	
ЛНГ-ВМС	Немає доступних доказів, не раціональне лікування, враховуючи, що це не завжди пригнічує овуляцію.	Немає доказів, не раціональне лікування, враховуючи, що це не завжди пригнічує овуляцію.	Можуть шкідливо впливати на фізіологічні стрес-реакції; багато жінок припиняють у зв'язку з депресивними симптомами.	Не застосовується; не очікується ефективність
ВМС, що містять мідь <i>Коментар робочої групи: лікарські засоби, що містять левоноргестрел та мідь, у лікарській формі внутрішньоматкової спіралі у інструкціях для їх медичного застосування не містять показань для лікування ПМС/ПМДР.</i>	Немає доступних доказів, не є раціональним лікуванням з огляду на нездатність до пригнічення овуляції	Немає доказів, не є раціональним лікуванням з огляду на нездатність до пригнічення овуляції	Тяжкі менструальні кровотечі	Не доступний; очікується, що ефективність не буде доведена.
Даназол <i>Коментар робочої групи: станом на 01.12.2021 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою</i>	Неефективний для емоційних симптомів ПМДР впродовж всього циклу.	Не перевірена. Не рекомендується, враховуючи профіль побічних ефектів.	Поширені побічні ефекти включають вугрі, збільшення ваги, гірсутизм та огрубіння голосу; деякі зміни можуть бути незворотними. Може	Ефективність ще не встановлена.

Лікування	Ефективність при ПМДР	Ефективність при ПМЗ	Побічні ефекти	Механізм дії
<i>назвою даназол в Україні не зареєстрований</i>			спричинити вроджені вади розвитку плода.	
<p>Бензодіазепіни - алпразолам</p> <p>Коментар робочої групи: у інструкції для медичного застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою алпразолам не має показань для лікування ПМС, ПМДР.</p>	<p>Змішані докази, з добре контрольованими дослідженнями не показують ніякої користі. Звикання та зниження ефективності очікуються при тривалому застосуванні. Не призначений для осіб із вираженою імпульсивністю або сімейним / особистим анамнезом щодо зловживання наркотиками. Не призначений для щоденного або тривалого використання.</p>	<p>Не перевірено при ПМЗ. Не призначений для осіб із вираженою імпульсивністю або сімейним / особистим анамнезом щодо зловживання наркотиками. Не рекомендується як щоденна або тривала терапія для будь-якої пацієнтки через ризик синдрому звикання та зловживання.</p>	<p>Високий ризик звикання та зловживання; часто розвивається синдром звикання. Відмова може загрожувати життю.</p>	<p>Седація</p>
<p>Монотерапія пероральним мікронізованим прогестероном або прогестагенами - зазвичай застосовуються тільки в лютеїнову фазу</p>	<p>Деякі дослідження показують, що це неефективно, і, ймовірно, погіршить симптоми протягом першого місяця.</p>	<p>Не перевірено при ПМЗ.</p>	<p>Прогестини можуть викликати афективні симптоми особливо гостро.</p>	<p>Не доступний, ефект відсутній.</p>

Джерело: *Evidence-Based Management of Premenstrual Disorders (PMDs)*, International Association for Premenstrual Disorders www.iapmd.org / updated November 4th, 2020 <https://iapmd.org/treatment-guidelines>