

سندرم پیش از قاعدگی

دکتر مجتبی سرکندی

اهداف

بعد از مطالعه این مقاله داروسازان باید بتوانند:

- ۱- در مورد سندرم پیش از قاعدگی (تعریف، علایم، پاتوفیزیولوژی و...) بحث و گفتگو نمایند.
- ۲- داروهای به‌کار رفته در درمان PMS را طبقه‌بندی نمایند.
- ۳- در مورد ارزش بالینی هر گروه از داروهای مورد استفاده در PMS بحث و اظهار نظر نمایند.
- ۴- مکانیسم اثر و عوارض جانبی شایع هر گروه را ذکر نمایند.
- ۵- دوز مصرفی رایج داروهای هر گروه را بیان دارند.

باشند. در مجموع، بیش از ۱۵۰ علامت جسمی و روانی برای PMS ذکر کرده‌اند که در هیچ فردی تمام این علایم با هم وجود ندارد (۳). برآوردها حاکی از آن هستند که ۸۵ تا ۹۷ درصد زنان در سنین باروری برخی از این علایم را دارا هستند و در حدود ۴۰-۳۰ درصد آنان نیاز به کمک پزشکی دارند اما فقط در ۳ تا ۵ درصد آن‌ها این علایم باعث اختلال در عملکرد کاری و اجتماعی و زندگی روزانه فرد می‌شوند (۴). بر پایه ملاک‌های دقیق تشخیص نیز، شیوع PMS در بین زنان در گروه سنی باروری، ۵-۲/۵ درصد است (۱).

پاتوفیزیولوژی سندرم PMS هنوز به صورت معما باقی مانده است. این سندرم را

سندرم پیش از قاعدگی [Premenstrual syndrome (PMS)] وقوع تکراری علایم جسمی و رفتاری شدید طی فاز لوتئال می‌باشد که به هنگام قاعدگی یا پس از آن تخفیف می‌یابند و شدت این علایم به گونه‌ای است که باعث اختلال در عملکرد کاری، اجتماعی و زندگی روزانه فرد مبتلا می‌شود (۱، ۲). این علایم ممکن است شامل:

- نوسانات خلقی و اضطراب
- احساس عدم کنترل
- افسردگی
- سردرد
- حساس بودن پستان (Breast tenderness)
- احتباس مایعات
- اشتیاق به غذا خوردن



تغییرات علائم به‌طور مستقیم با چرخه قاعدگی در ارتباط می‌باشند، این فرضیه که این استروئیدها در پاتوفیزیولوژی PMS نقش دارند، حداقل جذاب است. با این حال، میزان استروئید تخمدانی در زنان مبتلا به PMS طبیعی می‌باشد. علی‌رغم ارتباط گذرای علائم با افزایش و کاهش غلظت پروژسترون سرم طی فاز لوتئال، درمان با مکمل پروژسترون و میفپریستون (Mifepristone)، آنتاگونیست پروژسترون، به‌طور اساسی باعث بهبود علائم نشده‌اند (۸).

ترغیب‌کننده دلیل نقش استروئیدهای تخمدانی در پاتوفیزیولوژی PMS این یافته است که آگونیست‌های GnRH باعث کاهش شدید این علائم می‌گردند. بعد از یک افزایش گذرا در ترشح گنادوتروپین، که کمتر از ۱۰ روز دوام دارد، تجویز این آگونیست‌ها منجر به Down regulation گیرنده‌های GnRH می‌گردد. در نتیجه، ترشح گنادوتروپین و بنابراین، ترشح تخمدانی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۹، ۱۰).

برخی از محققان مانند Schmidt (۱۱)، جهت پاسخ به این سؤال که آیا استروژن یا پروژسترون علائم PMS را به‌وجود می‌آورند، از آگونیست GnRH در تحقیق خود استفاده کرده‌اند. هنگامی که علائم PMS در فاز لوتئال مشاهده می‌گردند، استروژن و پروژسترون - هر دو - در گردش خون وجود دارند و تعیین این که کدام هورمون باعث ایجاد علائم PMS می‌شود، مشکل است. با حذف تولید استروژن و

نمی‌توان به عنوان یک اختلال سایکوزنیک (یک بیماری روانی - جسمی) یا افسردگی آندوژن در نظر گرفت. بنابراین، عبارت «اختلال دیسفوریک پیش از قاعدگی» (Premenstrual dysphoric disorder) که توسط انجمن روانشناسان آمریکا وضع شده، کم‌ترین میزان ارتباط را با بیماری دارد، زیرا این اندیشه غلط را القا می‌کند که PMS یک اختلال خلقی است و علائم جسمی را ندیده می‌گیرد (۵). احتمالاً PMS نتیجه یک واکنش متقابل پیچیده بین استروئیدهای تخمدانی و میانجی‌های عصبی مرکزی است. با این حال، نه میانجی‌های عصبی و نه استروئیدهای تخمدانی دخیل در این سندرم مشخص نشده‌اند. اثربخشی مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین و آلپرازولام در معالجه بیماران بیانگر این نکته است که سیستم‌های GABA و سروتونرژیک در مرکز تغییرات پاتوفیزیولوژیک این سندرم هستند. دو نکته دیگری که از این فرضیه حمایت می‌کنند، عبارتند از:

۱ - نوسانات غلظت گیرنده‌های سروتونین با تغییرات غلظت استروژن و پروژسترون (۶)
۲ - تغییرات آرایش فضایی (Conformation) و ویژگی‌های عملکردی GABA با متابولیت‌های پروژسترون (۷).

مدت‌های مدیدی بیان شده است که استروژن و پروژسترون - حداقل - به اندازه تغییرات در میانجی‌های اعصاب مرکزی در پاتوفیزیولوژی PMS نقش دارند. از آن جایی که



پروژسترون آندوزن با آگونیست GnRH و تجویز هر هورمون به تنهایی، تعیین نقش هر هورمون امکان پذیر می شود. Schmidt از همین روش بهره جست. نتایج مطالعه وی تایید کننده برخی از پژوهش های قبلی بودند. تجویز پروژسترون منجر به بازگشت علایم PMS می شود و استروژن - با همان قدرت پروژسترون - در تولید مجدد علایم نقش دارند. تناقض این یافته ها در آن است که طی دوران غالب بودن استروژن (فاز فولیکولی مهار شده توسط پروژسترون)، زنان مبتلا به PMS، تخفیف علایم خود را گزارش می کنند. در مطالعه Schmidt، تجویز استروژن به تنهایی (شبهه فاز فولیکولی در چرخه قاعدگی) منجر به بدتر شدن علایم می گردند که ممکن است به چند دلیل باشد (۱):

۱ - محققان می دانستند که چه کسی از دارونما استفاده کرده و در حقیقت، مطالعه به صورت واقعی دوسوکور نبوده است.

۲ - افزایش تدریجی استروژن در فاز فولیکولی چرخه طبیعی قاعدگی برای ایجاد علایم PMS کافی نیست. در مقابل، به طور ناگهانی در معرض مقدار زیادی از استروژن قرار گرفتن، مثل مطالعه Schmidt، ممکن است برای ایجاد علایم PMS در زنان مستعد کافی باشد.

۳ - وقایع تنظیمی در فاز فولیکولی چرخه قاعدگی مثل تغییرات در ترشح گنادوتروپین ها یا پپتیدهای تخمدانی که ممکن است علایم PMS ناشی از استروژن را تضعیف کنند، طی تجویز

آگونیست های GnRH تغییر می یابند.

یکی از محققان به نام Dalton که باعث شناساندن PMS گردید، سال ها از استروژن به عنوان یک درمان موفق دفاع می کرد (۲). پروژسترون به اشکال مختلف در دنیا وجود دارد. به عنوان مثال، در انگلستان به اشکال شیاف واژنی، شیاف مقعدی، ژل ولژیتر یا تزریقی می باشد. پروژسترون خوراکی میکرونیزه در اروپا و آمریکا در بازار دارویی به فروش می رسد. پروژسترون ها (آنالوگ های سنتتیک پروژسترون) نیز به عنوان فرآورده های خوراکی پروژسترون وجود دارند. از فرآورده های پروژسترون فقط سیکلوژست (شیاف واژنی / مقعدی پروژسترون) برای استفاده در PMS در انگلستان به تصویب رسیده است.

دی هیدروژسترون، نوراتی سترون و ترکیب اتینیل استرادیول / لوونورژسترون (Ovranette) همگی برای مصرف در افراد مبتلا به PMS به تصویب رسیده اند (۱۳). برآوردها بیانگر آن هستند که در آمریکا و کانادا، ۷۰ درصد نسخ بیماران مبتلا به PMS را شیاف مقعدی یا واژنی پروژسترون تشکیل می دهند (۲).

مطالعه جامعه ای که در سال ۲۰۰۱ بر روی پژوهش های به عمل آمده در زمینه استفاده از پروژسترون و پروژسترون ها در PMS انجام گرفته بیانگر آن است که از ۱۰ مطالعه بر روی پروژسترون که دارای معیارها و ملاک های ورود به این تحقیق بودند، ۸ مطالعه در مورد



می‌شوند، میزان این متابولیت‌ها را افزایش نمی‌دهند (۱۶).

اثر مثبت پروژسترون خوراکی میکرونیزه اولین بار توسط Freeman (۱۷) طی مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۵ نشان داده شد. اگر چه طی این مطالعه جامع به نظر می‌رسد که این دارو اثر مثبت معنی‌داری نسبت به دارونما دارد، Freeman و همکاران بیان می‌دارند که این وضع درمان بهتر از دارونما نیست (۱۷).

تحقیق‌های به عمل آمده بر روی پروژسترون‌ها از کیفیت بالایی برخوردار نیستند. از ۱۵ کارآزمایی انجام گرفته فقط ۴ کارآزمایی دارای ملاک‌های معیار ورود به این بررسی جامع بودند که در دو پژوهش دیدروژسترون؛ در یکی، نوراتی‌سترون و در دیگری، مدروکسی پروژسترون به کار رفته بود. پروژسترون‌ها در مقایسه با علائم رفتاری به مقدار جزئی، در درمان علائم جسمی مؤثرتر هستند اما هیچ نوع بهبود بالینی معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد.

در نهایت، بر اساس این مطالعه جامع هیچ دلیلی برای ادامه تجویز پروژسترون یا پروژسترون‌ها در درمان PMS وجود ندارد (۲).

علایم PMS ممکن است شبیه علائم تعدادی از سندرم‌های رفتاری، خلقی و مشکلات پزشکی مزمن باشند و بنابراین، باید PMS را از وخامت اختلالات خلقی پیش از قاعدگی، اختلال اضطرابی پیش از قاعدگی، اختلال تیروئید، دیابت و علائم پیش از یائسگی افتراق داد.

شیاف‌های مقعدی پروژسترون و سه تحقیق مربوط به پروژسترون خوراکی میکرونیزه بودند (یک مطالعه شیاف‌های مقعدی و فرآورده‌های خوراکی میکرونیزه را با هم مقایسه می‌کرد) و هیچ مطالعه‌ای در زمینه مصرف کرم موضعی پروژسترون وجود نداشت. در یک کارآزمایی که به خاطر قرار گرفتن در کتاب مرجع، اطلاعات به گونه‌ای نبود که بتوان آن‌ها را استخراج کرد و در این مطالعه جامع قرار بگیرد، از پروژسترون داخل عضلانی استفاده شده بود، در این کارآزمایی که بر روی ۱۴ زن مبتلا به PMS به عمل آمده بود، یافته‌های حاصل بیانگر آن می‌باشند که پروژسترون نسبت به دارونما اثر معنی‌داری ندارد (۲).

در هشت مطالعه مربوط به استفاده شیاف پروژسترون در PMS، همگی به غیر از یک پژوهش نتایج منفی داشتند. تنها مطالعه‌ای که ادعای نتایج مثبت دارد، مطالعه Magill (۱۴) بود که هنگام آنالیز اطلاعات آن بر اساس هدف درمان، اثر مفیدی مشاهده نگردید (۲).

در هر سه کارآزمایی مربوط به پروژسترون خوراکی میکرونیزه، اثر مثبت اندکی نسبت به دارونما مشاهده گردید که ممکن است به خاطر قابلیت افزایش میزان آلوپرگنانون و پرگنانون (متابولیت‌های پروژسترون) و تأثیر مثبت این متابولیت‌ها بر GABA باشد (۱۵). پروژسترون‌هایی که به صورت شیاف مقعدی یا واژنی استفاده



یافته‌های حاصل از مطالعه‌ای که در دانشگاه San Diego بر روی ۲۶۳ زن که از PMS شکایت داشتند، بیانگر آن است که ۱۰/۲ درصد زنان از علائم ابتدایی یائسگی رنج می‌برند، در ۲۰/۵ درصد بین علائم فاصله‌ای وجود نداشت، ۱۱ درصد اختلال خلقی یا شخصیتی داشتند، ۱۰/۶ درصد کنتراسپیتو مصرف می‌کردند، ۵/۳ درصد مبتلا به اختلال در خوردن بودند، ۳/۸ درصد الکل یا مواد مخدر مصرف می‌کردند، ۸/۴ درصد دارای علائمی بودند که می‌توان آن را به مشکلات پزشکی مزمن مانند دیابت یا هیپوتیروئیدسم نسبت داد و ۱۶/۶ درصد مشکل نامنظمی قاعدگی داشتند (۱۸).

نکته برجسته در تشخیص PMS، وجود فواصلی بین روزهای ۱۲ و ۱۴ چرخه قاعدگی می‌باشد که علائم به‌طور نسبی ملاحظه نمی‌شوند. از آنجایی که بیمار می‌تواند این فواصل را به یاد آورد، باید حتماً در بررسی‌های آینده آن را مدنظر داشت. بسیاری از مقیاس‌ها برای اندازه‌گیری علائم PMS به‌طور ماهوی گذشته‌نگر می‌باشند و بنابراین، در تشخیص دقیق قابل قبول نیستند (۱۹). چند مقیاس آینده‌نگر مانند تقویم تجربیات پیش از قاعدگی [Calendar of premenstrual experiences (COPE)] وجود دارند که برای اندازه‌گیری علائم PMS قابل اعتماد و معتبر هستند و به سادگی به‌کار می‌روند. در این تقویم، چنانچه میزان امتیاز طی هفته آخر حداقل ۵۰ درصد بیش از روزهای سوم تا نهم قاعدگی باشد، می‌توان

فرد را مبتلا به PMS دانست (۲۰). علاوه بر زمان و در نظر گرفتن اختلال‌های رفتاری و خلقی و مشکلات پزشکی، تشخیص PMS نیاز به حضور علائم در غیاب مداخلات فارماکولوژیک، به‌خصوص عوامل کنتراسپیتو، دارد (جدول ۱) (۲۱).

درمان حمایتی یا فارماکولوژیک برای PMS

گسترش استراتژی‌های درمانی برای PMS به‌خاطر درک ناقص از پاتوفیزیولوژی آن مشکل می‌شود. چند فرضیه در مورد اتیولوژی PMS وجود دارد که عبارتند از:

- ۱- یک اختلال ناشی از استرس می‌باشد،
- ۲- نوعی اختلال خلقی است یا
- ۳- اختلال شخصیتی می‌باشد.

با این حال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد هیچ یک از این موارد نمی‌تواند به‌صورت کامل بیانگر اتیولوژی PMS باشد. به‌عنوان مثال، یافته‌های یک مطالعه بیانگر آن هستند که استرس روانی - اجتماعی علت ۱۲ درصد موارد PMS در زنان می‌باشد (۲۲). PMS و اختلال خلقی را می‌توان با روش‌های بیوشیمیایی (به‌ویژه فراسنج‌های ترشحی کورتیزول سرم) و شاخص‌های روان‌سنجی از یکدیگر افتراق داد (۲۱). به علاوه، بررسی‌های به عمل آمده با پرسش‌های شخصیتی چند فازی Minnesota نشان داده است که اختلاف اختلال شخصیتی زنان مبتلا به PMS و داوطلبان سالم (گروه شاهد) معنی‌دار نیست.



کنترل شده بیانگر آن هستند که اولین خط درمان مؤثر ورزش می‌باشد (۲۳). میزان و نوع ورزشی که بتواند با موفقیت علائم PMS را کاهش دهد، به صورت دقیق مشخص نشده است. اغلب صاحب نظران حداقل ۳۰ دقیقه ورزش هوازی (aerobic) در روز را توصیه می‌کنند. باید به بیماران توصیه کرد که میزان ورزش را به تدریج افزایش دهند تا به میزانی برسند که علائمشان را بهبود ببخشند.

اثر بخشی اصلاح رژیم روزانه در این بیماران مورد بحث است. اصل ثابت نشده‌ای حاکی از آن است که حذف غذاهای معینی مثل کربوهیدرات‌ها در PMS مفید می‌باشد اما مطالعات و گزارش‌های چند سال اخیر بیانگر آن هستند که رژیم‌های غذایی دارای کربوهیدرات زیاد ممکن است در بهبود علائم PMS مفید باشد. مطالعات چند سال اخیر نشان داده‌اند که تعدادی از مواد مغذی ممکن است در مرحله مربوط به مشکلات رفتاری و خلقی PMS نقش داشته باشند. در مورد تعدادی از Micronutrient شواهد کافی در این زمینه وجود دارد. هورمون‌های تخمدانی بر متابولیسم کلسیم، منیزیم و ویتامین D تأثیر دارند. استروژن متابولیسم کلسیم، جذب روده‌ای کلسیم، بیان ژن پاراتیروئید و ترشح آن را تنظیم می‌کند و نوسان‌های طی چرخه قاعدگی را نشانه‌گیری می‌کند. تغییرات هموستازیس کلسیم (هیپوکلسمی و هیپرکلسمی) با بسیاری از اختلال‌های خلقی همراه می‌باشد. PMS بسیاری

جدول ۱ - معیارهای تشخیصی سندرم پیش از قاعدگی

خلق	جسمی
افسردگی عصبانیت شدید بی‌قراری اغتشاش انزوای اجتماعی	حساس بودن پستان نفخ شکم سر درد تورم دست و پاها خستگی
۲- تسکین علائم طی ۴ روز پس از قاعدگی، بدون وقوع مجدد حداقل تا روز ۱۲ چرخه قاعدگی	
۳- حضور علائم در غیاب درمان‌های فارماکولوژیک، مصرف هورمون، دارو یا الکل	
۴- وقوع قابل تکرار علائم طی دو قاعدگی آتی	
۵- اختلال عملکرد قابل شناسایی در وظایف اقتصادی یا اجتماعی (وجود حداقل یکی از ملاک‌های زیر ضروری است).	
ملاک‌های اختلال عملکرد اقتصادی یا اجتماعی	
ناسازگاری و ناهمخوانی در روابط زناشویی مشکل در تربیت فرزندان کوتاهی در وظایف کاری و تحصیلی افزایش انزوای اجتماعی خودکشی جستجو برای توجه پزشکی در زمینه علائم جسمی	

در بیمارانی که بر اساس ملاک‌های تشخیصی مبتلا به PMS هستند، چند مطالعه

از خصوصیات افسردگی، اضطراب و حالات دیسفوزیک را دارا می‌باشد. از سوی دیگر، شباهت بین علایم PMS و هیپوکسمی قابل توجه است. کارآزمایی‌های بالینی که بر روی زنان مبتلا به PMS به عمل آمده بیانگر آن است که مکمل‌های کلسیم به‌طور مؤثر باعث بهبود علایم خلقی و جسمی می‌شوند (۲۴).

در مورد ویتامین B₆ باید اذعان داشت که اغلب برای درمان PMS بدون هیچ دلیل روشنی جهت اثربخشی آن استفاده می‌شود. دلایل بسیار محدودی وجود دارند که بیان می‌کنند میزان ۱۰۰ میلی‌گرم (و احتمالاً ۵۰ میلی‌گرم) از ویتامین B₆ احتمالاً در درمان PMS مفید هستند (۲۵). ویتامین B₆ نسبت به دارونما در تسکین علایم کلی PMS و افسردگی همراه با آن به‌طور معنی‌داری مؤثرتر است اما این پاسخ وابسته به دوز نیست. از سوی دیگر، مطالعات کنترل شده با دارونما برای استفاده از ویتامین B₆ در درمان PMS از کیفیت مناسب جهت استخراج نتیجه قطعی برخوردار نیستند و بنابراین، باید بیان داشت که برای توصیه در به‌کارگیری ویتامین B₆ در درمان PMS، شواهد به اندازه کافی نیست (۲۶).

درمان فارماکولوژیک برای PMS

الف - مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)

الف - ۱ - فلوکستین (Fluoxetine) - همان گونه که قبلاً ذکر شد یکی از فرضیه‌های مطرح در زمینه PMS این است که سیستم‌های GABA و

سروتونرژیک در مرکز تغییرات پاتوفیزیولوژیک PMS هستند (۷).

تزریق‌های پشت سر هم پروزسترون (P4) در رت (Rat) منجر به افزایش جذب سروتونین (5-HT) در چندین منطقه از مغز و بالا رفتن over سروتونین می‌گردد (۲۷).

طی چرخه estrons، گیرنده‌های سروتونین در مغز قدامی میانی نوسان‌های دوره‌ای انجام می‌دهند و پس از اوولاسیون، Upregulate می‌شوند (۲۷).

طی مرحله پیش از قاعدگی طبیعی انسان، کاهش جذب سروتونین پس از قطع استروئید توسط پلاکت‌ها گزارش شده است. این نوسان در جذب سروتونین با شدت برخی علایم PMS ارتباط دارد. اختلاف‌هایی در مکانیسم‌های جذب پلاکتی سروتونین در زنان مبتلا به PMS گزارش شده است (۲۸). تغییرات مشابهی نیز در میزان سروتونین کل خون مشاهده می‌گردد. به علاوه، میزان متابولیت سروتونین (5-HIAA) ادرار طی چرخه قاعدگی اندازه‌گیری شده و میزان این متابولیت در وسط فاز لوتئال به حداکثر می‌رسد و در انتهای فاز لوتئال کاهش می‌یابد (۲۱).

فلوکستین (مهارکننده بازجذب سروتونین) در درمان PMS مؤثر می‌باشد (۲۹، ۳۰). اثبات این اثربخشی و عارضه جانبی کم دارو، مصرف آن را در درمان زنانی که بر اساس ملاک‌های دقیق مبتلا به PMS می‌باشند، افزایش داده است. Mortola و Moossazadeh اثرات فلوکستین را با ایمی‌پرامین (ضد افسردگی سه حلقه‌ای) مقایسه



نرسیده است، لازم و ضروری می‌باشد.

با این حال، در حدود ۱۵ درصد بیماران که فلوکستین مصرف می‌کنند به خاطر عوارض جانبی و ناراحتی‌های حاصل درمان را قطع می‌کنند که از این تعداد، بیشترین شکایت‌ها مربوط به agitation یا بی‌خوابی، اختلال‌های معده - روده‌ای و سردرد می‌باشد. اگر چه فقط در ۵ درصد بیماران agitation یا بی‌خوابی به قدری شدید است که بیمار مصرف دارو را قطع می‌کند، ۱۵ درصد بیماران این علائم را تا حدی تجربه می‌نمایند و به همین خاطر، فلوکستین معمولاً صبح‌ها مصرف می‌گردد. برخی از بیماران عوارض جانبی متضادی (خواب‌آلودگی و خستگی) را تجربه می‌کنند. در این بیماران، مصرف دارو در شب موفقیت‌آمیز است.

در بیماران افسرده، کاهش میل جنسی در ۲ درصد افرادی که دارو مصرف می‌کنند، گزارش شده است. با این حال، این میزان ممکن است کاذب باشد، زیرا میزان میل جنسی قبلاً به دلیل افسردگی کاهش یافته است (۳۱).

الف - ۲ - پاروکستین (Paroxetine) و

سرترالین (Sertraline) - اگر چه مطالعات گسترده‌ای بر روی فلوکستین در زمینه درمان PMS صورت پذیرفته، نتایج مقدماتی کاربرد پاروکستین و سرترالین نیز به همان خوبی هستند. دوز پاروکستین و سرترالین که معادل ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین است، به ترتیب ۲۰ میلی‌گرم و ۵۰ میلی‌گرم می‌باشند.

اگر چه اکثر مطالعه‌ها از یک رژیم روزانه

کرده‌اند و نشان داده‌اند که اثربخشی فلوکستین در PMS مربوط به اثرات ضدافسردگی عمومی آن نیست. در مقایسه ۳۰ زن که فلوکستین مصرف می‌کردند با ۲۰ زن که برای آن‌ها ایمی‌پرامین تجویز شده بود، در گروه فلوکستین ۲۱ نفر از ۳۰ زن (۷۰ درصد) و در گروه ایمی‌پرامین ۵ نفر از ۲۰ فرد (۲۵ درصد) به درمان پاسخ دادند ($P < 0.05$).

در زنانی که دچار اضطراب، افسردگی، افزایش اشتها و اختلال خواب ناشی از PMS هستند، فلوکستین به خوبی جواب می‌دهد (۳۱، ۳۰، ۲۹). حداقل میزان مصرف فلوکستین در درمان PMS در مطالعات کنترل شده، ۲۰ میلی‌گرم در روز بوده است، اگر چه دوزهای کمتر هم در کاربرد بالینی مؤثر بوده‌اند. برخلاف افسردگی که اغلب نیاز به دوزهای بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم می‌باشد، یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده با دارونما بیانگر آن است که دوز روزانه ۶۰ میلی‌گرم خیلی مؤثرتر از دوز ۲۰ میلی‌گرم نیست. اگر چه دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز دارای عوارض جانبی بیشتری می‌باشد (۳۲).

بیشترین میزان گزارش در مورد عوارض جانبی فلوکستین مربوط به خودکشی یا آدم‌کشی است که طی مطالعات دقیق، این عارضه رد گردید (۳۳). با این وصف، بیماران که نیاز به ادامه درمان دارند، برای پزشکان معضلساز هستند. ایجاد اطمینان خاطر در بیمار در این زمینه که گزارش‌های ابتدایی در مورد رفتار عجیب و غریب همراه با فلوکستین به اثبات

دارند از آن استفاده نگرند. تاکنون گزارشی از اعتیاد به آلپرازولام طی این دوره محدود وجود نداشته است.

علایم قطع آلپرازولام شبیه به باربیتورات‌ها می‌باشد. این علایم از اضطراب خفیف، دیسفوری و بی‌خواب گرفته تا کرامپ‌های عضلانی، تهوع، تعریق و ترمور می‌باشند. تشنجات ناشی از قطع نیز گزارش شده‌اند. بنابراین، در بیماران مبتلا به اختلال تشنجی باید با مراقبت کامل صورت پذیرد.

علاوه بر اعتیاد، سه عارضه جانبی دیگر آلپرازولام به کرات مشاهده گردیده است که مهم‌ترین آن‌ها، خواب آلودگی می‌باشد، این عارضه در ۴۰ درصد افرادی که دارو را مصرف می‌کنند، گزارش شده است. گاهی اوقات، این عارضه پس از مدتی که از مصرف دارو می‌گذرد، برطرف می‌گردد. با این وصف، مهم‌ترین دلیل برای قطع درمان همین عارضه است. عارضه بعدی، هیپوتانسیون است، تقریباً ۵ درصد افرادی که از دارو استفاده می‌کنند، مبتلا به این عارضه می‌شوند. عارضه بعدی نیز سبکی سر (Lightheadness) می‌باشد که در حدود ۵ درصد دچار این عارضه می‌شوند. در افرادی که دچار هیپوتانسیون و سبکی سر می‌شوند، قطع درمان به ندرت مشاهده می‌گردد. در کسانی که آلپرازولام مصرف می‌کنند، تعدادی از علایم ایدئوسنکراتیک مانند Paradoxical agitation ملاحظه می‌شود که معمولاً با قطع مصرف دارو برطرف می‌گردد.

مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین استفاده کرده‌اند، شواهدی وجود دارند که تجویز محدود فلوکستین طی فازلوتئال در معالجه بیماران مبتلا به PMS مؤثر هستند (۳۴) و به‌خاطر کوتاه بودن دوره استفاده از فلوکستین، عوارض جانبی نیز کمتر می‌شوند. اگر چه این نوع رژیم ممکن است با فلوکستین مؤثر باشد، تفاوت در فارماکوکینتیک بین فلوکستین و دیگر مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین آن قدر زیاد است که اجازه نمی‌دهد این رژیم را با داروهای دیگر این خانواده به کار برد.

ب - بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها درمان مؤثر دیگری برای PMS هستند که پایه آن از اطلاعات حاصل از تداخل بین پروژسترون و گیرنده‌های GABA نشأت گرفته است. چنین تداخلی بیانگر این نظریه است که بنزودیازپین‌ها تأثیری بر علایم PMS دارند.

ب - ۱ - آلپرازولام - مطالعه‌های دوسوکور متعددی بیانگر اثر بخشی آلپرازولام در معالجه PMS هستند (۳۲،۳۵،۳۶). دوز معمول ۰/۲۵ میلی‌گرم، ۴ بار در روز طی فازلوتئال می‌باشد. گاهی نیاز به دوز تا ۰/۵ میلی‌گرم، ۴ بار در روز است. گرچه اثر بخشی این رژیم طی کارآزمایی‌های بالینی به اثبات رسیده است، بیماران نیز از بهبود علایم رضایت دارند.

مهم‌ترین عارضه جانبی آلپرازولام، اعتیاد به دارو است. به همین خاطر، استفاده از این دارو در معالجه PMS باید محدود به فازلوتئال باشد و در بیمارانی که زمینه یا تمایل به اعتیاد



در ماه دوم درمان مشاهده می‌گردند. پس از آن، چند مطالعه دیگر با استفاده از آگونیست‌های گوناگون GnRH این نتایج را تایید کرده است (۳۸، ۳۹، ۴۰).

اثر بخشی آنتاگونیست GnRH در درمان PMS بستگی به قابلیت آن برای غیر حساس کردن (Down-regulation) هیپوفیز به GnRH دارد. بر حسب قدرت آگونیست، فاز غیر حساس کردن (Down-regulation) ۷ تا ۲۱ روز طول می‌کشد. هنگامی که Down regulation حاصل گردید، تا هنگامی که آگونیست GnRH تجویز می‌شود، اثر باقی می‌ماند. طی Down regulation، ترشح هورمون‌های LH و FSH توسط هیپوفیز کاهش می‌یابد و در نتیجه، تحریک تخمدان برای تولید استروئید جنسی طبیعی ناکافی است. استروژن گردش خون به سطح بعد از یائسگی می‌رسد و به‌طور مشابه میزان پروژسترون نیز پایین می‌باشد.

تزریق روزانه زیر جلدی آگونیست GnRH - هیسترلین استات (Histrelin acetate) همان گونه که Muse و همکاران وی استفاده کرده بودند، برای بیماران بسیار سخت و دست و پاگیر بود (۳۷). تزریق زیر جلدی آنالوگ‌های GnRH ممکن است با درد موضعی و تحریک در موضع تزریق همراه باشد. از آن زمان، اشکال دپوی (Depot) ترکیباتی مانند لوپرولید استات [Leuprolide acetate, (lupron)] و گوسرلین استات [Goserelin acetate (zoladox)] نیز تهیه شدند که این داروها می‌توانند به صورت داخل عضلانی و

به نظر نمی‌رسد که آلپرازولام داروی بی‌خطری برای دوران بارداری و شیردهی باشد و گزارش‌هایی دال بر ایجاد لتازری در اطفال شیرخوار وجود دارند. بنابراین، به خانم‌هایی که برای درمان PMS از این دارو استفاده می‌کنند، باید روش‌های مناسب جلوگیری از بارداری را آموزش داد. از آنجایی که اثرات کنتراسپیتوهای خوراکی بر روی علایم PMS متغیر هستند، استفاده از کاندوم و ... برای پیشگیری در این زنان بهتر است (۲۵، ۳۶).

ب- ۲ - بنزودیازپین‌های دیگر - خاصیت اعتیادآور آلپرازولام باعث شده تا تعدادی از پزشکان تلاش کنند تا بنزودیازپین‌های دیگر را جانشین این دارو کنند، در حالی که بنزودیازپین‌های دیگر به خاطر تشابه بیوشیمیایی ممکن است اثراتی شبیه به آلپرازولام داشته باشند اما مطالعات کنترل شده بیانگر این نکته نیستند. از سوی دیگر، ممکن است آلپرازولام از دیگر بنزودیازپین‌ها اعتیادآورتر باشد اما دیگر داروهای این خانواده نیز اعتیادآور می‌باشند (۳۵، ۳۶).

ج - آگونیست‌های GnRH

اثر بخشی آگونیست GnRH در معالجه PMS اولین بار توسط Muse و همکارانش در سال ۱۹۸۴ گزارش شد (۳۷).

در این مطالعه کنترل شده با دارونما، تزریق‌های زیرجلدی آگونیست ابتدایی GnRH یعنی GnRH-⁹NET - His⁶ - D منجر به کاهش علایم PMS به میزان ۷۵ درصد شد که این اثرات



ماهانه مصرف کردند. چند سال پیش، یک شکل دپو که ترکیبی از لوپرولید استات به میزان ۱۱/۲۵ میلی‌گرم و ۱۰/۸ میلی‌گرم گوسرلین استات می‌باشد و می‌توان آن را هر سه ماه یکبار مصرف کرد، توسط FAD به تصویب رسید. GnRH دیگری به نام نافارلین استات [Nafarelin acetate (Synarel)] وجود دارد که به صورت اسپری بینی می‌باشد و دو بار یا سه بار در روز مصرف می‌گردد (۳۸، ۳۹).

علی‌رغم اثر بخشی برجسته آگونیست GnRH در درمان PMS، تجویز آن همیشه با عوارض جانبی همراه است. در زنان، عوارض جانبی آگونیست‌های GnRH به طور عمده به دلیل محیط هورمونی هیپواستروژنی می‌باشد. اغلب زنانی که از این دارو استفاده می‌کنند، دچار گرفتگی می‌شوند که شبیه همان گرفتگی بعد از یائسگی می‌باشد، چند دقیقه‌ای باقی می‌ماند و در نواحی تنه و صورت بیش‌تر است. اغلب بیماران از بیدار شدن به هنگام شب در حالی که خیس عرق هستند، شکایت دارند (۴۱). گرفتگی با افزایش میزان پالس ناپایداری و ازوموتور همراه می‌باشد. گرفتگی در آغاز Down - regulation بسیار آزار دهنده است. در برخی زنان، آگونیست‌های GnRH برای مدت چند هفته تا چند ماه بسیار آزار دهنده است و علاوه بر گرفتگی، مشکلات احساسی و بی‌خوابی مشاهده می‌گردد اما این علائم کم‌تر از علائم PMS ناراحت کننده هستند (۳۸، ۳۹).

استفاده طولانی مدت از آگونیست‌های

GnRH به خاطر تأثیر هیپواستروژن مزمن محدود می‌باشد. مهم‌ترین اثر استفاده طولانی مدت از این داروها استئوپروز می‌باشد (۴۱). در نتیجه، آگونیست‌های GnRH فقط برای ۶ ماه مصرف می‌گردند. در برخی موارد، دارو را می‌توان برای بیش از ۶ ماه به کار برد، در صورتی که اندازه‌گیری‌های چگالی سنجی (Densitometry) پشت سرهم استخوان بیانگر ابقای دست نخوردگی آن می‌باشد. بررسی‌ها پیش از فروش آگونیست‌های GnRH بیانگر درد استخوانی در بعضی از مردان می‌باشند. میزان بروز این عارضه در زنان مشخص نیست.

عوارض جانبی دیگر آگونیست‌های GnRH در طولانی مدت، همان علائم یائسگی هستند که شامل خشکی واژن، کاهش محتوای کلاژن پوست و افزایش بروز مشکلات قلبی - عروقی به خاطر کاهش استروژن (۴۲) می‌باشد.

گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر این که می‌توان ترکیب استروژن / پروژسترون را به آگونیست‌های GnRH افزود تا اثرات مفید آگونیست‌های GnRH بر علائم PMS باقی بماند. در عین حال از حالت هیپوهورمونی جلوگیری به عمل آورد (۴۰).

در زنانی که شدت علائم PMS زیاد است. آگونیست‌های GnRH با استروژن / پروژستین احتمالاً باعث کاهش تغییرات رحم بعد از تخمک‌گذاری می‌شود و به نوبه خود سطح سروتونین (۴۳)، اوپیوئیدها (۴۴)، آندروژن‌ها (۴۵) و گابا (۷) را در سیستم اعصاب مرکزی



پس از آن، مطالعات نشان دادند که دانازول به ویژه در درمان میگرن ناشی از PMS مؤثر می‌باشد (۴۸). دانازول یک مشتق سنتتیک آندروژن ۱۷-آلفا-اتینیل تستوسترون می‌باشد (۴۹).

به خاطر خاصیت آندروژنی دانازول، تجویز آن باعث آمنوره در اکثر زنان می‌گردد و هدف درمان به دست آوردن اثرات مفید ثانویه بر این آمنوره می‌باشد. دوز لازم روزانه ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم دانازول است که باید در دوزهای جداگانه تقسیم گردد. عوارض جانبی دانازول به دلیل خواص آندروژنی و آنتی‌استروژنی آن متعدد است. آکنه و افزایش وزن به‌طور شایع گزارش شده‌اند. کاهش اندازه پستان نیز یکی از عوارض آزاردهنده برای خانم‌ها می‌باشد. به ندرت عضلانی شدن بدن نیز ذکر گردیده است. احتیاس مایعات ناشی از دانازول نیز یکی از عوارض آزاردهنده در زنان مبتلا به PMS می‌باشد (۴۹).

عوارض جانبی آنتی‌استروژنی نسبت به عوارض آندروژنی بهتر تحمل می‌شوند اما آزاردهنده‌تر هستند. این عوارض جانبی همانند عوارض آنالوگ‌های آگونیست‌های GnRH مانند گر گرفتگی، خشکی واژن و مشکلات احساسی هستند. اثر دانازول بر لیپید بسیار شدیدتر از آگونیست‌های دانازول می‌باشد که به‌خاطر ترکیب اثرات هیپواستروژنی و هیپرآندروژنی می‌باشد.

تغییر می‌دهد. دست کاری فارماکولوژیک تمام این سیستم‌ها بدون پلی‌فارماسی گسترده امکان‌پذیر نیست. مکانیسم‌های محیطی ناشی از پروژسترون شامل تغییرات در سدیم و تعادل آب می‌گردد که باعث حساس بودن پستان، تورم دست‌ها و پا و احساس نفخ شکم می‌گردد. استفاده از آگونیست GnRH همراه با استروژن / پروژستین یک درمان عالی برای بیماری است که به آلپرازولام یا مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین پاسخ نمی‌دهند.

میزان دوز روزانه استروژن در این درمان باید ۰/۶۲۵ میلی‌گرم از استروژن‌های کونژوگه‌اکوئین یا معادل آن باشد. می‌توان استروژن با همین دوز را سرتاسر ماه بدون وقفه یا طی ۲۵ روز اول تقویم ماهانه قاعدگی به کار برد. پروژستین را می‌توان با دوز ۱۰ میلی‌گرم به صورت مدروکسی پروژسترون استات از روز ۱۶ تا ۲۵ یا به صورت دوز ۲/۵ میلی‌گرم به‌طور پیوسته استفاده کرد. براساس مطالعه در افراد یائسه، هنگامی که هیپواستروژنیسم با میزان ناشی از آگونیست GnRH قابل مقایسه باشد، دوز ۰/۶۲۵ میلی‌گرم از استروژن‌های کونژوگه‌اکوئین (پرمارین) در جلوگیری از استنوپروز مؤثر است (۴۶).

د- درمان علائم خاص PMS

د- ۱ - دانازول برای درمان میگرن ناشی از PMS - چند گزارش بیانگر اثر بخشی استفاده از دانازول در بیماران مبتلا به PMS بودند (۴۷).



بنابراین، به هنگام مصرف دانازول باید به صورت مرتب میزان لیپید را ارزیابی کرد (۴۹). دانازول در بارداری منع مصرف دارد. گزارشاتی نیز در زمینه ایجاد هیپاتوتوکسیسیته ناشی از دانازول وجود دارند و عملکرد کبد طی مصرف دانازول نیز باید به طور مرتب ارزیابی شود (۵۰).

د- ۲- اسپیرنولاکتون برای احتباس مایعات -
در بین مدرهائی که برای افراد مبتلا به PMS به کار می‌رود، اسپیرنولاکتون بیشترین عمومیت را دارد که به‌طور عمده به خاطر خواص ویژه این دارو می‌باشد که آن را برای اختلال‌های هورمونی منحصر به فرد می‌سازد. در واقع، دارای اثرات آندروژنی خیلی خاص می‌باشد که استفاده آن را در علایم بیش از حد بودن آندروژن مانند هیرسوتیسم رایج می‌کند.

اثر بر روی متابولیسم استروئید همراه با اثرات مدری آن منجر به این نظریه شد که اسپیرنولاکتون ممکن است در درمان PMS مفید باشد (۵۱).

مه‌ار استروئید ژنز ممکن است شدت تغییرات اخبلاقی وابسته به هورمون و همچنین حساس بودن پستان، احتباس آب و افزایش وزن ناشی از PMS را کاهش دهد. در جمع‌بندی نهائی، نتایج حاصل از مصرف اسپیرنولاکتون در معالجه طیف گسترده علایم PMS ناامید کننده بود. با این وصف، به خاطر اثرات آنتی‌استروئیدی آن، اسپیرنولاکتون به

عنوان مدری در معالجه احتباس آب همراه با PMS باقی می‌ماند.

اسپیرنولاکتون به خاطر فعالیت آنتاگونیستی آلدوسترون، یک مدر نگهدارنده پتاسیم می‌باشد و باید به بیماران در زمینه مصرف مکمل‌های پتاسیم به هنگام کاربرد این دارو آموزش‌های لازم را داد. اثرات کاهندگی فشار خون به ندرت در بیماران جوان مشاهده می‌گردد مگر این‌که به‌طور همزمان از مدرهای دیگر نیز استفاده شود.

عوارض جانبی این دارو در زنان بسیار نادر است که از این بین، عوارض رودی - معده‌ای شایع‌تر هستند. به‌طور متناقض، اگرچه اسپیرنولاکتون خواص آنتی‌آندروژنی دارد، بر روی برخی زنان اثرات آندروژنی مانند افزایش رشد مو و کلفت شدن صدا می‌گذارد. اسپیرنولاکتون با مهار سنتز آندروژن طبیعی در سلول‌های استرومائی تخمدان باعث خون‌ریزی قاعدگی نامنظم در صورت مصرف پیوسته می‌شود. به‌طور کلی، واکنش‌های ناخواسته زمانی که مصرف دارو محدود به فاز لوتئال می‌گردد، بسیار کم هستند.

مدره‌های دیگر نیز در PMS به کار برده شده‌اند. در حقیقت، این مدرها برای افرادی استفاده می‌گردند که عوارض جانبی اسپیرنولاکتون باعث آزارشان گردیده یا اسپیرنولاکتون در آنان اثر بخشی لازم را ندارد. مدره‌های دیگر که به کار می‌روند عبارتند از: هیدرکلرتیازید و فورزماید (۵۲، ۵۱).



1. Mortola J. Premenstrual syndrome: Pathophysiologic considerations. *J Am Med Assoc.* 1998; 338: 256 - 257.
2. Wyatt K. Dimmock P. Jones P. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: Systematic review. *Br Med J.* 2001; 323: 776 - 787.
3. Kraemer GR. Kraemer RR. Premenstrual syndrome: diagnosis and treatment experiences. *J Women's Health.* 1998; 7: 893 - 907.
4. Johnson SR. Premenstrual syndrome therapy. *Clin Obstet Gynecol.* 1998; 41: 405 - 421.
5. Hylan TR. Sundell K. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment - seeking behavior. *J Women's Health Gend Based Med.* 1999; 8: 1043 - 1052.
6. Biegon A. Bercovitz H. Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of rat. *Brain Res.* 1980; 187: 221 - 225.
7. Majewska MD. Harrison NL. Steroid hormone metabolites are barbiturate - like modulators of the GABA receptor. *Science.* 1986; 232: 1004 - 1007.
8. Freeman E. Rickels K. Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *J Am Med Assoc.* 1990; 264: 349 - 353.
9. Muse KN. Cetel NS. The premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1345 - 1349.
10. Judd HL. Gonadotropin - releasing hormone agonists: Strategies for managing the hypoestrogenic effects of therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 752 - 756.
11. Schmidt PJ. Nieman LK. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without Premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338: 209 - 216.
12. Dalton K. The premenstrual syndrome and progesterone therapy. 2nd ed. Chicago: Medical publisher year book; 1984: 173 - 176.
13. West CP. Inhibition of ovulation with oral progestins - effectiveness in premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990; 34: 119 - 128.
14. Magill PJ. Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. *Br J Gen Pract.* 1995; 45: 589 - 593.
15. Vanselow W. Dennerstein L. Effect of progesterone and its 5 alpha and 5 beta metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1996; 17: 29 - 38.
16. DeLignieres B. Dennerstein L. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas.* 1995; 21: 251 - 271.
17. Freeman EW. Rickels K. A double - blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *J Am Med Assoc.* 1995; 274: 51 - 57.
18. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1992; 35: 587 - 598.
19. Endicott J. Halbreich U. Retrospective report of premenstrual depressive changes: Factors affecting confirmation by daily rating. *Psychopharmacol Bull.* 1982; 18: 109.
20. Mortola JF. Girton L. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument. The calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol.* 1990; 79: 302.

«به علت کثرت تعداد منابع از درج کامل آنها خودداری گردید. همکارانی که نیاز به فهرست کامل منابع دارند، می توانند با دفتر ماهنامه دارویی رازی تماس بگیرند.»