Zaburzenia psychiczne związane z cyklem menstruacyjnym

Magdalena Kotlicka-Antczak

KLASYFIKACJA

Stan psychiczny kobiety w okresie rozrodczym ulega fluktuacjom w przebiegu cyklu miesięcznego. Wahania te mogą istotnie zakłócać funkcjonowanie w wielu sferach. Zaburzenia psychiczne związane z cyklem miesięcznym dotykają co najmniej 12% kobiet.

W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację zaburzeń przedmiesiączkowych, zaproponowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Zaburzeń Przedmiesiączkowych (ISPMD – International Society for Premenstrual Disorders). Podstawowe kategorie obejmują: właściwe zaburzenia przedmiesiączkowe, tj. zaburzenia spełniające kryteria (1) zespołu napięcia przedmiesiączkowego lub (2) przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego, oraz warianty zaburzeń przedmiesiączkowych, jak: (3) przedmiesiączkowe pogorszenie w przebiegu innych zaburzeń psychicznych lub chorób somatycznych, (4) zaburzenia przedmiesiączkowe związane z nieowulacyjną funkcją jajników, (5) zaburzenia indukowane progesteronem, (6) zaburzenia występujące przy braku miesiączki.

ZABURZENIA W FAZIE LUTEALNEJ CYKLU MIESIĘCZNEGO (WŁAŚCIWE ZABURZENIA PRZEDMIESIĄCZKOWE)

Epidemiologia

Objawy opisywane jako „przedmiesiączkowe" różnią się nasileniem – od bardzo łagodnych do niemal uniemożliwiających funkcjonowanie. Około 80% miesiączkujących kobiet w fazie lutealnej cyklu doświadcza co najmniej jednego objawu fizykalnego lub psychiatrycznego, u większości z nich jednak objawy te nie wpływają negatywnie na codzienne funkcjonowanie. Inaczej dzieje się u kilkunastu do 20–30% kobiet w wieku rozrodczym, u których obserwuje się zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS – premenstrual syndrome). Częstość najbardziej nasilonej postaci zaburzeń obecnych w poowulacyjnej fazie cyklu miesięcznego, jakim jest przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne (PMDD – premenstrual dysphoric disorder), szacowana jest na 2-8%.

PMS i PMDD występują z podobną częstością u kobiet na całym świecie niezależnie od lokalizacji geograficznej, kręgu kulturowego, a także wieku,

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń związanych z cyklem menstruacyjnym wg International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD)

Kategoria zaburzeń przedmiesiączkowych (ZPM)	Charakterystyka
Właściwe ZPM*	Objawy pojawiają się w cyklach owulacyjnych
	Objawy nawracają w fazie lutealnej cyklu
	Objawy o charakterze somatycznym i/lub psychologicznym
	Objawy muszą być obecne w co najmniej dwóch poprzednich cyklach
	Objawy powodują znaczne trudności w funkcjonowaniu (praca, szkoła, aktywność społeczna, zainteresowania, relacje interpersonalne)
Warianty ZPM	
Zaostrzenie przedmiesiączkowe	Objawy zaburzenia psychicznego lub choroby somatycznej pogarszają się przed miesiączką
ZPM związane z nieowulacyjną funkcją jajników (rzadkie)	Objawy są wynikiem zaburzeń aktywności jajników (brakiem owulacji)
ZPM indukowane progesteronem	Objawy są wynikiem egzogennego przyjmowania progesteronu
ZPM bez menstruacji	Objawy wynikają z trwającej aktywności jajników pomimo ustania miesiączkowania

* Właściwe ZPM mogą być podzielone na grupę (1) z dominującymi objawami somatycznymi, (2) z dominującymi objawami psychologicznymi, (3) z mieszanym charakterem objawów

wykształcenia czy pozycji zawodowej. Retrospektywne badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują na większą częstość występowania zaburzeń przedmiesiączkowych u kobiet rasy białej w porównaniu z rasą afroamerykańską.

Czynniki ochronne i czynniki ryzyka

Za czynniki chroniące przed PMS/PMDD uznaje się wysokie spożycie tiaminy (witaminy B_1), ryboflawiny (witaminy B_2), niehemowych postaci żelaza oraz prawdopodobnie cynku.

Do potwierdzonych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń pojawiających się w fazie lutealnej cyklu należą:

- palenie tytoniu
- nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych
- otyłość
- traumatyczne wydarzenia, w tym nadużycie seksualne, w przeszłości.

Palenie tytoniu

Wiele danych potwierdza istotny związek między paleniem tytoniu a rozwojem zaburzeń przedmiesiączkowych – ryzyko u palaczek jest ponad 2-krotnie wyższe niż u kobiet niepalących. Większe ryzyko dotyczy nawet byłych palaczek. Co więcej, ryzyko rozwoju PMDD jest znacznie większe u kobiet, które rozpoczęły palenie w okresie młodzieńczym.

Nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych

Odsetek zaburzeń przedmiesiączkowych w grupie kobiet regularnie pijących alkohol i/lub stosujących inne używki jest istotnie wyższy niż u kobiet ich nieprzyjmujących.

Otyłość

Istnieje liniowa zależność między ryzykiem rozwoju zaburzeń przedmiesiączkowych a BMI. Ryzyko jest szczególnie duże u kobiet z BMI >27,5 oraz z cechami zespołu metabolicznego.

Traumatyczne wydarzenia

Mechanizm związku traumatycznych przeżyć z rozwojem PSM/PMDD wymaga dalszych analiz. Istnieją dane na związek występowania zaburzeń przedmiesiączkowych z doświadczeniem nadużycia seksualnego.

Czynniki genetyczne

Badania bliźniąt (znacznie częstsze zachorowania obu bliźniaczek jednojajowych niż dwujajowych) sugerują ponadto znaczenie czynników genetycznych. Ostatnie badania wskazują na udział genu kodującego receptor 5HT1A oraz wariancji alleli dla genu receptora estrogenowego ESR1 w rozwoju PMS/PMDD.

Choć jednoznacznie ustalono, że współchorobowość PMS/PMDD i zaburzeń depresyjnych i/lub lękowych jest duża, nie wyjaśniono związku między obiema grupami zaburzeń.

Etiologia właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych

Rola hormonów płciowych i ich metabolitów

Objawy zaburzeń przedmiesiączkowych pojawiają się w fazie lutealnej po przedowulacyjnym szczycie wydzielania estradiolu i narastają wraz ze wzrostem stężenia progesteronu w osoczu. Stężenia obu rodzajów stero-

idów płciowych są jednak podobne u kobiet z objawami i bez objawów PMS/PMDD. Dlatego uważa się, że to swoista wrażliwość i związana z nią odpowiedź zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i organów obwodowych na steroidy płciowe odpowiada za mechanizm patogenetyczny zaburzeń. Badania sugerują, że podstawową rolę w indukowaniu zaburzeń nastroju u kobiet z zaburzeniami przedmiesiączkowym i odgrywa progesteron i jego metabolity, a estradiol wzmacnia prawdopodobnie dysforię wywołaną progesteronem. Cytoplazmatyczny receptor progesteronowy jest obecny w strukturach mózgu związanych z regulacją emocji, m.in. w ciałach migdałowatych. Sugeruje się, że jego nieprawidłowe funkcjonowanie może mieć udział w dysregulacji emocjonalnej u kobiet z PMS/PMDD.

Steroidy płciowe wpływają także na układ renina-angiotensyna-aldosteron, co najprawdopodobniej jest związane z niektórymi objawami somatycznymi zaburzeń przedmiesiączkowych, jak wzdęcia i obrzęki.

Progesteron jest szybko metabolizowany do pregnenolonu oraz allopregnanolonu, które działają jako pozytywne allosteryczne modulatory receptora dla kwasu gammaaminomasłowego typu A (GABA-A), zwiększając tym samym transmisję głównego neuroprzekaźnika o działaniu hamującym. Zarówno pregnenolon, jak i allopregnanolon wykazują działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Istnieją dane, że kobiety z zaburzeniami przedmiesiączkowymi i mają zmniejszoną zawartość allopregnanolonu w osoczu oraz zmniejszoną reaktywność receptora GABA-A na metabolity progesteronu.

Badania wskazują także na nieprawidłowości funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-gonady u kobiet z objawami zaburzeń przedmiesiączkowych, podobne do zaburzeń funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza obserwowanych w depresji.

Rola neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym

Układ serotoninergiczny

Wiele danych wskazuje na rolę zaburzeń przekaźnictwa serotoninergicznego w patogenezie właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych. Kobiety z PMS/PDD cechuje mniejsza gęstość receptorów serotoninowych oraz zmiana wzorca transmisji serotoninergicznej w porównaniu z tymi bez zaburzeń. Wychwyt serotoniny przez płytki krwi jest u nich zmniejszony, a zawartość serotoniny w osoczu zmniejsza się w środkowym i późnym okresie fazy lutealnej. Zaobserwowano również, że odpowiedź na serotoninę jest u nich większa w fazie folikularnej niż lutealnej cyklu. Pośrednimi dowodami na znaczenie zmian przekaźnictwa serotoninergicznego w patogenezie zaburzeń przedmiesiączkowych jest możliwość indukowania objawów tych za-

burzeń dietą pozbawioną tryptofanu (egzogennego prekursora serotoniny) oraz leczniczy wpływ inhibitorów wychwytu serotoniny. Modele zwierzęce udowadniają, że serotonina zmniejsza behawioralne efekty działania steroidów płciowych w postaci drażliwości i agresji.

Układ GABA-ergiczny
Kobiety z objawami zaburzeń przedmiesiączkowych mają zmniejszoną reaktywność receptorów GABA-ergicznych na metabolity progesteronu.

Układy GABA- i serotoninergiczny pozostają w silnych, złożonych wzajemnych interakcjach, dlatego prawdopodobny jest znaczny udział ich obu w patogenezie PMS/PMDD.

Dodatkowo wiadomo, że leki z grupy SSRI silnie wpływają na enzymy zaangażowane w metabolizm progesteronu, modulując tym samym aktywność receptorów GABA-ergicznych.

Układ glutaminianergiczny
Glutaminian jest neuroprzekaźnikiem o charakterze pobudzającym, którego zawartość w OUN podlega zmianom w cyklu menstruacyjnym. Podobnie jak w przypadku hormonów płciowych nie stwierdzono odmiennych wzorców stężeń pochodnych kwasu glutaminowego u kobiet z objawami oraz bez objawów zaburzeń przedmiesiączkowych; wydaje się jednak, że u tych z PMS/PMDD wrażliwość na cykliczne wahania poziomu glutaminianu w OUN jest większa.

β-endorfiny
U kobiet z objawami zaburzeń przedmiesiączkowych stwierdzono obniżone stężenia kortyzolu i β-endorfin zarówno w fazie folikularnej, jak i lutealnej cyklu miesięcznego (w porównaniu ze zdrowymi kobietami).

Objawy kliniczne i diagnoza właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych

Zespół napięcia przedmiesiączkowego

Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists) zdefiniowało zespół napięcia przedmiesiączkowego jako cyklicznie nawracający stan występujący po owulacji i ustępujący wkrótce po krwawieniu miesięcznym, w którym kobieta doświadcza co najmniej jednego objawu afektywnego lub somatycznego w znacznym stopniu utrudniającego funkcjonowanie społeczne, edukacyjne lub zawodowe. Kryteria rozpoznawania PMS przedstawia tabela 2. PMS można rozpoznać, gdy pacjentka zgłasza co najmniej jeden z objawów afektywnych lub somatycznych w ciągu 5 dni przed miesiączką w każdym

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS) według American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2014

Objawy afektywne	Objawy somatyczne
Wybuchy złości	Wzdęcia
Drażliwość	Tkliwość lub powiększenie piersi
Obniżenie nastroju	Bóle głowy
Lęk	Bóle stawowo-mięśniowe
Labilność emocjonalna	Obrzęki
Wycofanie społeczne	Przyrost masy ciała

z trzech poprzednich cykli menstruacyjnych. Objawy muszą ustąpić w ciągu czterech pierwszych dni miesiączki, nie nawracać do co najmniej 13 dnia cyklu i powodować zauważalne trudności w funkcjonowaniu społecznym i edukacyjnym/zawodowym. Nie mogą być one następstwem innej choroby somatycznej lub psychicznej, terapii farmakologicznej, przyjmowania hormonów lub substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu.

Zgodnie z powyższymi kryteriami PMS można rozpoznać nawet wtedy, gdy nie ma wyraźnych objawów afektywnych. Wówczas jednak objawy somatyczne muszą być na tyle silnie wyrażone, by powodować istotne zaburzenia funkcjonowania. Oprócz objawów ujętych w kryteriach ACOG w publikacjach wymieniono wiele innych, dodatkowych pojawiających się w przebiegu zespołu. Najczęstsze z nich to: uczucie zmęczenia i spadek aktywności, pogorszenie koordynacji ruchów, wzmożone pocenie i/lub uczucie gorąca, pogorszenie ostrości wzroku, problemy z koncentracją i zapamiętywaniem (także część obiektywnych badań neuropsychologicznych potwierdza pogorszenie funkcji poznawczych u kobiet z PMS/PMDD).

Przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne

Zarówno obowiązująca amerykańska klasyfikacja zaburzeń psychicznych (DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.), jak i robocza wersja 11 edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-11 – International Classification of Diseases) zawierają kryteria skrajnie nasilonej postaci zaburzeń fazy lutealnej cyklu miesięcznego, jakim jest przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne (PMDD – premenstrual dysphoric disorder).

Kryteria rozpoznawania PMDD wg DSM-5 są następujące:

A. W większości cykli menstruacyjnych w minionym roku pojawiło się co najmniej pięć z opisanych poniżej objawów obecnych w tygodniu poprzedzającym początek miesiączki. Objawy zaczynają się zmniejszać w ciągu kilku dni od wystąpienia miesiączki i stają się minimalne lub znikają w ciągu pierwszego tygodnia po niej

B. Musi być obecny co najmniej jeden objaw z następujących:
   1. Znaczna labilność afektu (zmienność nastrojów, uczucie nagłego smutku lub płaczliwość, zwiększona wrażliwość na odrzucenie)
   2. Zwiększona drażliwość lub uczucie złości lub nasilenie konfliktów interpersonalnych
   3. Wyraźnie obniżony nastrój, poczucie beznadziejności lub brak samoakceptacji
   4. Nasilone napięcie, niepokój, zwiększony poziom lęku i/lub uczucie bycia na krawędzi

C. Musi być obecny co najmniej jeden dodatkowy objaw z następujących, tak by łącznie z objawami zawartymi w kryterium B łączna ich liczba wynosiła co najmniej 5:
   1. Zmniejszenie zainteresowania codziennymi aktywnościami (w dziedzinie pracy, edukacji, relacji z przyjaciółmi, zainteresowań)
   2. Poczucie trudności z koncentracją uwagi
   3. Spowolnienie, łatwe męczenie się lub wyraźny brak energii
   4. Wyraźne zmiany łaknienia: przejadanie się lub niepohamowana chęć spożywania określonych pokarmów
   5. Nadmierna senność lub bezsenność
   6. Poczucie przytłoczenia lub utraty kontroli
   7. Objawy przedmiotowe – tkliwość piersi, bóle mięśni lub stawów, uczucie wzdęcia, zwiększenie masy ciała

D. Objawy wywołują klinicznie istotny dyskomfort lub zakłócają funkcjonowanie w szkole/pracy oraz codzienne aktywności społeczne i relacje z innymi osobami (np. unikanie aktywności społecznych, mniejsza wydajność nauki/pracy lub zajęć domowych)

E. Objawy nie są jedynie zaostrzeniem objawów innych zaburzeń psychicznych, jak nawracające zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, dystymia czy zaburzenia osobowości (choć PMDD może z nimi współwystępować)

F. Kryterium A musi być potwierdzone poprzez prospektywną codzienną ocenę objawów w co najmniej dwóch cyklach miesięcznych (przed spełnieniem tego kryterium można postawić jedynie diagnozę wstępną)

G. Objawy nie są bezpośrednim efektem działania określonych substancji (psychoaktywnych lub leków) ani innych metod leczniczych lub innego zaburzenia somatycznego (np. nadczynności tarczycy).

Diagnoza PMS i PMDD wymaga współpracy ginekologa i psychiatry. Do jej prawidłowego ustalenia konieczne jest wykluczenie potencjalnych zaburzeń somatycznych i psychicznych, których objawy nierzadko pokrywają się z objawami zaburzeń przedmiesiączkowych (patrz: diagnoza różnicowa). Pomocna w diagnozowaniu może być zasada „co najmniej tygodnia bez objawów" w trakcie cyklu. W obserwacji przebiegu objawów przydatne są prospektywne kwestionariusze, jak The Daily Record of Severity of Problems (DRSP), niestety niedostępne w wersji polskojęzycznej. Mogą je z powodzeniem zastąpić dzienniczki prowadzone przez pacjentki, zawierające opis i nasilenie doświadczanych przez nie dysfunkcji. Zaleca się prospektywne prowadzenie codziennych zapisów przez co najmniej dwa cykle. Obecnie dostępnych jest wiele aplikacji cyfrowych, w tym mobilnych, do monitorowania przebiegu cyklu miesięcznego i występujących w czasie jego trwania objawów.

Istotne dla formułowania diagnozy i planu terapeutycznego są także informacje dotyczące stylu życia pacjentki, w tym diety, aktywności fizycznej, stosowanych używek (palenie papierosów i nadużywanie alkoholu oraz przyjmowanie innych SPA wiążą się z większą częstością zaburzeń przedmiesiączkowych).

Rekomenduje się wywiad w kierunku przemocy seksualnej, która także jest czynnikiem ryzyka rozwoju PMS/PMDD.

Badanie przedmiotowe, oprócz badania ginekologicznego, powinno uwzględniać ocenę BMI, pomiar obwodu brzucha oraz ciśnienia tętniczego. Ocena pozostałych cech potencjalnego zespołu metabolicznego jako czynnika ryzyka rozwoju PMS/PMDD wymaga odpowiednich badań laboratoryjnych (stężenie glukozy na czczo, lipidogram).

Diagnoza różnicowa zaburzeń fazy lutealnej obejmuje m.in. migrenę, przewlekłe zespoły bólowe, choroby reumatoidalne, niedokrwistość, zespół nadreaktywnego pęcherza moczowego, śródmiąższowe zapalenie pęcherza, zespół jelita drażliwego, endometriozę, pierwotne i wtórne bolesne miesiączkowanie oraz niedoczynność tarczycy. Niezbędne są badania podmiotowe i przedmiotowe oraz odpowiednie badania laboratoryjne i obrazowe w celu wykluczenia powyższych chorób. Należy także sprawdzić, czy zgłaszane przez pacjentkę objawy nie są obrazem nawracających zaburzeń depresyjnych, dystymii, sezonowych zaburzeń depresyjnych lub zaburzeń lękowych. Objawy psychopatologiczne w przebiegu innych zaburzeń psychicznych mogą ulec zaostrzeniu w fazie lutealnej cyklu, utrzymują się jednak przez cały jego okres. Diagnoza powinna ponadto uwzględniać wywiad w kierunku nadużywania substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu, oraz przyjmowanych leków. Służy to ustaleniu, czy zgłaszane objawy nie są następstwem działania powyższych środków.

Leczenie właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych

Do strategii leczenia właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych należą:

- interwencje niefarmakologiczne (modyfikacja stylu życia i psychoterapia)
- terapia lekami psychotropowymi
- leczenie hormonalne (leki hamujące owulację)
- leczenie innymi preparatami farmakologicznymi
- stosowanie witamin, preparatów ziołowych i suplementów diety
- leczenie chirurgiczne.

Interwencje niefarmakologiczne

Aktywność fizyczna

Istnieją ograniczone dane wskazujące na pozytywny wpływ wysiłku fizycznego obejmującego trening aerobowy i siłowy (w mechanizmie podnoszenia poziomu endogennych β-endorfin) na objawy PMS i PMDD. Dane te nie są jednak potwierdzone randomizowanymi badaniami klinicznymi i wymagają dalszej weryfikacji.

Niewątpliwie jednak aktywność fizyczna przyczynia się do redukcji masy ciała, a tym samym do eliminacji jednego z czynników ryzyka rozwoju właściwych zaburzeń przedmiesiączkowych, jakim jest otyłość.

Dieta

Dostępne są badania, w tym randomizowane, które sugerują korzystny wpływ na objawy zaburzeń przedmiesiączkowych diety bogatej w węglowodany złożone oraz białko (źródła wolno uwalniającej się energii), stosowanej w lutealnej fazie cyklu, przy jednoczesnej redukcji spożycia węglowodanów prostych. Dieta bogata w złożone węglowodany, która ma zwiększać poziom tryptofanu (prekursora serotoniny) w ośrodkowym układzie nerwowym, łagodziła afektywne objawy PMS u jednej trzeciej badanych kobiet z PMS (versus 5% przyjmujących placebo). Pojedyncze doniesienia wskazują na korzyści płynące z diety bogatej w izoflawonoidy sojowe, a także w wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Zalecane jest także ograniczenie spożycia soli kuchennej, alkoholu i kofeiny oraz unikanie czynnej i biernej ekspozycji na dym tytoniowy. Wspomniane rekomendacje, choć utrzymywane, nadal jednak nie są poparte dostatecznymi dowodami z badań naukowych. Stwierdzenie cech zespołu metabolicznego, podobnie jak nadużywania/uzależnienia od SPA, wymaga wdrożenia odpowiedniego postępowania leczniczego.

Techniki relaksacyjne, akupresura, akupunktura

Nieliczne doniesienia dotyczą łagodzenia objawów zaburzeń przedmiesiączkowych technikami relaksacyjnymi (relaksacja, joga, medytacja, techniki od-

dechowe) oraz akupresurą lub akupunkturą. Ograniczenia metodologiczne dostępnych badań nie pozwalają jednak na rekomendowanie powyższych metod w leczeniu PMS i PMDD.

Terapia poznawczo-behawioralna
Coraz więcej doniesień, w tym opartych na wiedzy metaanalitycznej, wskazuje na pozytywny wpływ terapii poznawczo-behawioralnej (CBT – cognitive-behavioral therapy) na afektywne objawy zaburzeń przedmiesiączkowych. Potwierdziło to również randomizowane badanie kliniczne, w którym efekt terapii CBT był porównywalny do efektu leczenia fluoksetyną, a długoterminowa współpraca pacjentek w grupie psychoterapeutycznej była lepsza niż kobiet leczonych farmakologicznie. Terapia CBT koncentruje się na modyfikacji irracjonalnych sposobów myślenia oraz na strategiach radzenia sobie z objawami PMS lub PMDD.

Terapia lekami psychotropowymi

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
We współczesnych rekomendacjach zalecono inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor) jako leki pierwszego rzutu w terapii objawów zaburzeń przedmiesiączkowych. Fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, cytalopram i escytalopram mają podobną skuteczność w łagodzeniu objawów PMS i PMDD.

Najczęstsze objawy uboczne podczas terapii SSRI u kobiet z zaburzeniami przedmiesiączkowymi to nudności, senność, spadek energii, uczucie zmęczenia, nadmierne pocenie się i obniżenie libido. Najwyższy odsetek objawów niepożądanych obserwowano u pacjentek leczonych paroksetyną.

Nadal toczy się dyskusja, czy lek powinien być podawany ciągle, czy tylko w fazie lutealnej. Efekt leczniczy SSRI w przypadku zaburzeń przedmiesiączkowych pojawia się szybko, dlatego wielu zwolenników ma strategia podawania leku od początku fazy lutealnej do krwawienia miesięcznego, a nawet dopiero w momencie wystąpienia objawów.

Taki rodzaj terapii jest równie efektywny jak ciągłe podawanie leku. Zaletami terapii przerywanej są ponadto mniejsza ekspozycja na lek, mniej nasilone lub ograniczone tylko do okresu podawania leku działania niepożądane oraz lepsza współpraca pacjentek w trakcie leczenia.

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)
Potwierdzono skuteczność wenlafaksyny oraz duloksetyny w łagodzeniu objawów PMDD. Zarówno wenlafaksyna (w dawkach 50–200 mg/24 h), jak i duloksetyna (badano efekt stałej dawki 60 mg/24 h) redukują objawy zabu-