

# Kuukautisia edeltävä oireyhtymä ja dysforinen häiriö

Kuukautiskierron loppuvaiheen psykofyysinen oireilu on kuukautisia edeltävän oireyhtymän (PMS) ja kuukautisia edeltävän dysforisen häiriön (PMDD) tunnusomainen piirre. Diagnostisten kriteereiden täyttymiseksi oireilun tulee aiheuttaa merkittävää toiminnallista haittaa. Lisäksi kuukautisten päättymisen ja ovulaation välisenä aikana on oltava oireeton jakso. Diagnostiikan apuvälineenä käytetään kahden kuukautiskierron ajan täytettävää oirepäiväkirjaa. Oireyhtymien patofysiologia tunnetaan varsin huonosti, mutta keskushermoston gamma-aminovoihappo- ja serotoniinivälittäjäainejärjestelmissä on havaittu poikkeavuuksia. Premenstruaalioireita ei esiinny anovulatorisissa tiloissa. Ovulaation estävä hormonaalinen lääkitys ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) on todettu tehokkaiksi oireyhtymien hoidossa. Sekä diagnosointi että hoito voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa.

**Kuukautiskierron** luteaali- eli keltarauhasvaihe alkaa ovulaation jälkeen ja kestää kaksi viikkoa kuukautisvuodon alkuun saakka. Ovulaation jälkeen puhjennut munarakkula muuttuu keltarauhaseksi, jolloin munasarja tuottaa sukupuolihormoneista sekä progesteronia että estrogeenia (Huhtaniemi ja Tapaninen 2004).

Kuukautisia edeltävässä oireyhtymässä (premenstrual syndrome, PMS) ja kuukautisia edeltävässä dysforisessa häiriössä (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) merkittävää haittaa aiheuttava psyykinen tai fyysinen oireilu alkaa keltarauhasvaiheessa ja häviää kuukautisten alettua (O'Brien ym. 2011a). Oireiden tyypillisen ajoittumisen vuoksi puhutaankin premenstruaalioireista. PMDD on PMS:n vaikeampi muoto, jossa psyykinen oireilu on pääosassa. Tässä katsauksessa termillä premenstruaalihäiriö viitataan sekä PMS:ään että PMDD:hen.

Premenstruaalihäiriöiden aiheuttama tautitaakka vastaa monista kroonisista sairauksista, kuten masennuksesta, migreenistä ja ärtyvän suolen oireyhtymästä, koituvaa tautitaakkaa. Premenstruaalihäiriöiden aiheuttama haitta näkyy arkielämässä ja ihmissuhteissa. Näistä häiriöistä seuraa terveyspalveluiden käytön lisääntymistä, tuottavuuden heikentymistä sekä koulu- ja työpoissaoloja. Premenstruaalihäiriö huonontaa terveyteen liittyvää elämänlaatua ja aiheuttaa merkittäviä suoria ja etenkin epäsuoria kustannuksia yhteiskunnalle (Rapkin ja Winer 2009).

## Esiintyvyys

Lieviä premenstruaalioireita voi esiintyä jopa 80–95 %:lla hedelmällisessä iässä olevista naisista (O'Brien ym. 2011a). Oireiden vaikeusaste erottaa fysiologiset oireet varsinaisista premenstruaalihäiriöistä. Vaikeita, kliinisesti merkittäviä oireita aiheuttavan PMS:n esiintyvyydeksi on arvioitu enintään 20–25 % (Bäckström ym. 2011, Rapkin ja Akopians 2012). PMDD:n esiintyvyys on kirjallisuuden mukaan 3–8 % (Halbreich ym. 2003). PMDD-diagnoosi täyttää määritelmän mukaisesti myös PMS:n diagnostiset kriteerit, joten merkittävien premenstruaalihäiriöiden kokonais-esiintyvyys on 20–25 %. Näiden häiriöiden esiintyvyys on samaa luokkaa useissa maissa eri puolilla maailmaa (Halbreich ym. 2003). Ainoassa suomalaisessa premenstruaalihäiriöiden esiintyvyyttä selvittäneessä tutkimuksessa pikkukeskosena syntyneitä verrattiin täysi-aikaisina syntyneisiin keskimäärin 22,5 vuoden iässä. Hypoteesi oli, että pikkukeskosena syntyneillä esiintyy enemmän PMS-oireita. Ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa; PMS:n esiintyvyys oli 12 % ja PMDD:n 4–8 % (Mustaniemi ym. 2011).

## Patofysiologia

Premenstruaalioireet syntyvät keltarauhasvaiheen endokriinisten tapahtumien seurauksena (Yonkers ym. 2008). Oireita ei esiinny anovulatorisissa kierroissa, ennen murrosikää, menopaussin tai munasarjojen poiston jälkeen eikä raskauden aikana. Munasarjahormonien pitoisuudet eivät ole erilaiset kuin terveillä naisilla, joten premenstruaalihäiriöstä kärsivät vaikuttavat olevan herkempiä normaalille hormoniarvojen vaihtelulle. Progesteroniaineenvaihdunnalla on osuus patofysiologiassa, mutta vaikutus ei välity progesteronireseptorin kautta. Hoito progesteronireseptoriantagonistilla ei poista oireita, kuten ei myöskään keltarauhasvaiheen progesteronihoito. Toisaalta eksogeenisesti annettu progestiini voi aiheuttaa premenstruaalihäiriön kaltaista oireilua (O'Brien ym. 2011a).

Hypoteesin mukaan keltarauhasen tuottama progesteronimetaboliitti allopregnanoloni on merkittävä tekijä premenstruaalioireiden synnyssä. Allopregnanoloni on gamma-aminovoihappo A:n ( $GABA_A$ ) reseptorin positiivinen modulaattori ja  $GABA$ -välittäjäainesysteemi on keskushermoston keskeinen estäjärjestelmä. Normaalisti  $GABA_A$ -reseptorin positiivisten modulaattoreiden (esimerkiksi alkoholi, bentsodiatsepiinit ja barbituraatit) vaikutukset ovat rauhoittavia. Osalle ihmisistä ne kuitenkin aiheuttavat pieninä annoksina paradoksaalisia vaikutuksia, kuten ärtyneisyyttä, aggressiota, ahdistuneisuutta ja kipuherkkyyttä. Leikkauksen yhteydessä annetun bentsodiatsepiinin tai barbituraatin aiheuttamia vahvoja paradoksaalisia reaktioita kokee 3–8 % ja kohtalaisia enintään 25 % yleisväestöön kuuluvista potilaista. Osuudet vastaavat PMDD:n ja PMS:n esiintyvyyttä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. PMDD:ssä  $GABA_A$ -reseptorin herkkyys vähenee ja keltarauhasvaiheen aikana  $GABA$ -pitoisuudet suurentuvat terveisiin verrokkeihin nähden. Premenstruaalioireiden vaikeus korreloi allopregnanolonin pitoisuuden muutoksiin. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että PMDD:tä sairastavilla allopregnanolonin fysiologiset pitoisuudet keltarauhasvaiheessa aiheuttavat  $GABA_A$ -reseptorin

välittämänä paradoksaalisesti haitallisia premenstruaalioireita (Bäckström ym. 2011).

Premenstruaalihäiriöissä on kuvattu myös serotoniinijärjestelmän poikkeavuuksia: veren serotoniinipitoisuus on keltarauhasvaiheessa pienempi kuin terveillä ja serotoniinin esiasteen tryptofaanin antaminen keltarauhasvaiheessa ei lisää serotoniinipitoisuutta, kuten terveillä. Merkittävin hypoteesia tukeva löydös on selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) teho premenstruaalioireiden hoidossa. Tämän on arvioitu johtuvan serotonergisen aktiivisuuden lisääntymisestä tai serotoniinijärjestelmän ja allopregnanolonin välisestä neuromodulaatiosta (Rapkin ja Akopians 2012).

Aivojen kuvantamistutkimuksissa (toiminnallinen magneettikuvaus ja PET) premenstruaalihäiriöstä kärsivillä on havaittu keltarauhasvaiheen aikaisia toiminnallisia muutoksia aivokuoren orbitofrontaalaisella ja striatumin ventraalisella alueella sekä manteliumakkeessa ja pikkuaivoissa (Rapkin ja Akopians 2012). Kyseiset aivoalueet osallistuvat muun muassa impulssikontrollin ja tunteiden säätelyyn.

## Diagnoosi

Kansainvälisen asiantuntijaryhmän konsensuslausumassa esitetään suositukset PMS:n ja PMDD:n diagnostisista kriteereistä (O'Brien ym. 2011a). Premenstruaalihäiriön oireet alkavat kuukautiskierron kahden viimeisen viikon aikana ja loppuvat kuukautisvuodon alettua tai muutama vuorokausi sen jälkeen. Oireiden tulee olla poissa vuodon loppumisen ja ovulaation välisenä aikana eli vähintään noin viikon ajan kierron alkupuoliskolla. Oireet toistuvat samanlaisina useimmissa kierroissa (ainakin kahdessa kolmesta). Tyypillisiä oireita ovat ärtyneisyys, mielialan vaihtelut, vatsan turvotus ja rintojen aristus (Dennerstein ym. 2009), mutta monenlaiset psyykkiset tai fyysiset oireet ovat mahdollisia. Merkittävä diag-

***Eräessä tutkimuksessa premenstruaalioireet vähenivät 48 % hoitoryhmässä ja 36 % lumelääkeryhmässä***

## YDINASIAIAT

- ▶▶ PMS ja PMDD ovat varsin yleisiä oireyhtymiä (PMS:n esiintyvyyys enimmillään 20–25 %, josta 3–8 %:lla PMDD), ja ne aiheuttavat merkittävää haittaa.
- ▶▶ Oireet ilmaantuvat kuukautiskierron loppuvaiheessa eikä niitä esiinny lainkaan kuukautisvuodon loppumisen ja ovulaation välisenä aikana.
- ▶▶ Diagnostiikan tärkein apuväline on kahden kuukautiskierron ajan pidettävä oirepäiväkirja.
- ▶▶ Vaikeasti oireilevien hoidon kulmakiviä ovat SSRI-lääkkeet, drospirenonia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet ja spironolaktoni; lievä tai keski-vaikkea oireilu ei välttämättä vaadi lääkkeellistä hoitoa.
- ▶▶ Diagnostiikka ja hoito voidaan toteuttaa perusterveydenhuollossa.

nostinen kriteeri on oireiden vaikeus, jonka tulee vaikuttaa arkielämän toimintoihin, häiritä työntekoa, koulunkäyntiä ja ihmissuhteita tai aiheuttaa merkittävää ahdistusta.

Oireilu ei saa olla pelkästään taustalla olevan kroonisen sairauden (psykiatrinen tai somaattinen sairaus, kuten mielialahäiriö, ahdistuneisuushäiriö, elimellisoireinen häiriö, päihderiippuvuus, migreeni, epilepsia, diabetes, astma, hypotyreoosi) premenstruaalista pahenemista. Taustasairauden pahenemisen erottaa premenstruaalihäiriöstä se, että yleensä ainoastaan jälkimmäisessä oireet ovat luonteeltaan puhtaasti syklisiä. Taustasairauden oireet eivät myöskään häviä, jos munasarjojen toiminta lamataan lääkkeellisesti. Pelkästään kuukautisten aikaan ilmenevä kuukautismigreeni aiheuttaa erotusdiagnostisen ongelman. Oire- ja kuukautiskierron päiväkirjan pitäminen auttaa diagnosoimissa. Muutoin kuukautismigreenin diagnostiikka ja hoito noudattavat migreenin yleisiä hoitolinjoja (Sumelahti 2013).

Iatrogeeniset tilat voivat simuloida premenstruaalihäiriötä (O'Brien ym. 2011a).

**1758** Raskaudenehkäisyvalmisteiden, progestiinihoi-

don tai menopaussin jälkeisen hormonihoidon eksogeeninen progestiini voi aiheuttaa de novo -premenstruaalioireita tai provosoida aiempia oireita, vaikka ovulaatiota ei tapahdukaan. Syklisen progestiinin aiheuttamat oireet esiintyvät pelkästään progestiinijakson aikana. Kirurgisessa (kohdunpoisto tai endometriumablaatio) tai hormonikierukan aiheuttamassa amenorreassa munasarjasykli säilyy ennallaan ja premenstruaalioireita voi esiintyä.

Muina erotusdiagnostisina tekijöinä tulee huomioida kivuliaat tai runsaat kuukautiset, endometriooosi, perimenopausaalioreet ja mastalgian eri aiheuttajat.

Diagnostiikan apuvälineenä käytetään etenevää, päivittäistä oirekyselyä, jota potilas täyttää kahden hoidottoman kuukautiskierron ajan. Oirekyselyllä tulisi pystyä erottelemaan yksittäiset oireet ja niiden ajoitus, oireiden aiheuttama haitta ja kroonisen sairauden muut kuin sykliset oireet. Useita validoituja, eteneviä diagnostisia kyselyitä on kehitetty, mutta suomeksi niitä ei ole tietääksemme käännetty. Myös takautuvia kyselyitä on olemassa, mutta oireiden arviointi jälkeenkäin on selvästi epäluotettavampaa (O'Brien ym. 2011a). Laboratoriokokeilla, kuvantamistutkimuksilla tai fyysisillä tutkimuslöydöksillä ei pystytä diagnosoimaan premenstruaalihäiriötä, mutta niitä voidaan tarvita erotusdiagnostiikassa.

PMS:n diagnosoimissa asiantuntijaryhmä suosittelee käyttämään ACOG:n (American College of Obstetricians and Gynecologists 2000) kriteereitä (TAULUKKO 1). PMDD:n diagnoosi perustuu American Psychiatric Associationin psykiatriseen DSM-IV-kriteeristöön (American Psychiatric Association 1994) (TAULUKKO 2).

## Hoito

Oireiden vaikeusaste ja naisen toiveet määrittävät tarvittavan hoidon (O'Brien ym. 2011b). Pelkkä elintapaohjaus ja tiedon antaminen voivat riittää fysiologisista tai lievistä premenstruaalioireista kärsiville. Aerobista liikuntaa ja alkoholin ja kahvin liiallisen käytön välttämistä voidaan suositella, vaikka näyttö ei olekaan vakuuttavaa (Steiner ym. 2006).

**TAULUKKO 1.** PMS:n diagnostiset kriteerit (American College of Obstetricians and Gynecologists 2000).

Vähintään yksi oire molemmista kategorioista viiden kuukautisia edeltävän päivän aikana kolmessa edeltävässä kuukautiskierrossa.\*

Affektiiviset oireet	Somaattiset oireet
Masentuneisuus	Rintojen aristus
Kiukunpurkaukset	Vatsan turvotus
Ärtynisyys	Päänsärky
Hermostuneisuus	Raajojen turvotus
Sekavuus	
Syrjäänvetäytyneisyys	
*Isäkriteerit (kaikkien tulee täytyä)	
<b>A.</b> Oireet häviävät neljässä vuorokaudessa kuukautisten alettua eivätkä palaa ennen kuukautiskierron 13. päivää	
<b>B.</b> Oireet esiintyvät ilman lääkitystä, hormonihoitoa tai huumeiden tai alkoholin käyttöä	
<b>C.</b> Oireet toistuvat kahdessa seuraavassa kuukautiskierrossa	
<b>D.</b> Oireet aiheuttavat merkittävää haittaa ihmisuhteissa tai työssä	

PMS = kuukautisia edeltävä oireyhtymä

Tehokkaampi hoito on usein tarpeen naisille, joilla diagnosoidaan PMS tai PMDD.

PMS:n ja PMDD:n hoitoa käsittelevissä interventiotutkimuksissa on tyypillistä, että myös lumelääkkeellä on huomattava teho: lumevaikutus voi olla jopa 60 % (Freeman ym. 2012). Tutkimusten seuranta-ajat ovat lyhyitä, yleisimmin kolme kuukautiskierron ja poikkeuksetta alle vuoden.

**TAULUKOSSA 3** esitellään PMS:n ja PMDD:n lääkähoidot, joista on kohtalaista tutkimusnäyttöä. Useimmista löytyy ainakin yksi satunnaistettu, lumekontrolloitu ja kaksoissokkoutettu tutkimus.

**SSRI-lääkkeet.** Premenstruaalihuiriöiden hoidoista SSRI-lääkkeistä on eniten tutkimusnäyttöä. Yhdysvaltojen Food and Drug Administration (FDA) on hyväksynyt useita SSRI-valmisteita PMDD:n hoitoon. Cochrane-katsauksen mukaan nämä valmisteet ovat merkittävästi lumelääkettä tehokkaampia psyykkisissä, fyysisissä ja toiminnallisissa oireissa (Brown ym. 2009). Eri SSRI-lääkkeiden välillä ei ole osoitettu tehoeroja. Tehokkaaksi on todettu jatkuvan käytön lisäksi ainoastaan keltarauhasvaiheeseen ajoittuva

**TAULUKKO 2.** PMDD:n diagnostiset kriteerit (American Psychiatric Association 1994).

Ehtojen A, B, C ja D tulee täytyä

**A.** Viittä (tai useampaa) allaolevista oireista esiintyy kuukautisia edeltävällä viikolla suurimman osan aikaa, ja niin tapahtui useimmissa kuukautiskierroissa kuluneen vuoden aikana. Oireet häviävät muutamassa päivässä kuukautisten alettua ja ovat poissa kuukautisten loppumisen jälkeen viikon ajan.

Oireista vähintään yksi kuuluu luokkaan 1, 2, 3 tai 4:

1. Merkittävä masentuneisuus tai toivotonmuuden tunne
2. Merkittävä ahdistuneisuus tai jännittyneisyys
3. Merkittävä tunne-epävakaus
4. Merkittävä vihaisuus tai ärtynisyys tai ihmissuhdekonfliktien lisääntyminen
5. Vähentynyt kiinnostus normaaleihin aktiviteetteihin (esim. työ, koulu, ystävät, harrastukset)
6. Keskittymisvaikeus
7. Uneliaisuus tai nopea väsyminen
8. Merkittävä ruokahalun muutos tai tietyn ruuan himoitseminen
9. Liikaunisuus tai unettomuus
10. Tunne kontrollin menettämisestä
11. Fyysiset oireet, kuten rintojen aristus tai turvotus, päänsärky, nivel- tai lihaskipu, turvotukset, painonnousu

**B.** Oireet haittaavat merkittävästi työntekoa, koulunkäyntiä, sosiaalisia aktiviteetteja tai ihmisuhteita

**C.** Oireet eivät ole pelkästään toisen taudin (esim. masennus, paniikkihuiriö tai persoonallisuushäiriö) oireiden pahenemista

**D.** Ehdot A, B ja C tulee varmistaa vähintään kahden peräkkäisen kuukautiskierron ajan suoritettavalla oireseurannalla

PMDD = kuukautisia edeltävä dysforinen oireyhtymä

anto, jolloin lääkitys aloitetaan 14 vuorokautta ennen kuukautisten alkua. Tarvittavat lääkeannokset ovat yleensä pienempiä kuin mielialahuiriöiden hoidossa.

SSRI-lääkkeiden teho premenstruaalihuiriöissä ilmenee jopa parissa vuorokaudessa eli selvästi nopeammin kuin mielialahuiriöissä. Vieroitusoireita esiintyy harvoin käytön lopetuksen yhteydessä (Rapkin ja Winer 2009). Haittavaikutukset voivat rajoittaa SSRI-lääkkeiden käyttöä; tavallisimpia ovat pahoinvointi, unettomuus, väsymys, päänsärky, hikoilu ja

1759

**TAULUKKO 3.** PMS:n ja PMDD:n lääkehoito.

Lääkeryhmä	Annostus	Huomautukset
<b>SSRI-lääkkeet</b>	Jatkuva tai kierron viimeiset 14 vrk	
Sitalopraami	5–30 mg x 1	
Sertraliini	25–150 mg x 1	
Fluoksetiini	10–40 mg x 1	
Paroksetiini	10–30 mg x 1	
<b>Yhdistelmäehkäisy</b>		
DRSP + EE	24 tabl. lääkettä + 4 tabl. lumetta (24 tabl. lääkettä + 4 vrk:n tauko)	Voidaan käyttää myös 2–3 lääkeykliä peräkkäin
<b>Spiroonolaktoni</b>	12,5–50 mg x 1, kierron viimeiset 14 vrk	
<b>Estradioli</b>	Laastari 100 µg/24 h, vaihto kahdesti viikossa	Lisäksi progestiinihoito, jos kohtu on tallella
<b>GnRH-agonisti</b>		
Gosereliiniasetaatti	3,6 mg/kk tai 10,8 mg / 3 kk (implantti)	Hormonikorvaushoito voi olla tarpeen haittojen vuoksi, kalliita lääkkeitä
Leuproreliini	3,75 mg/kk tai 11,25 mg / 3 kk (s.c.)	
<b>Anksiolyytit</b>		
Alpratsolaami	0,25–4 mg x 3	Riippuvuuden kehittymisen riski
Buspironi	5–20 mg x 3 molemmilla kierron viimeiset 14 vrk	

PMS = kuukautisia edeltävä oireyhtymä, PMDD = kuukautisia edeltävä dysforinen häiriö, SSRI = selektiivinen serotoniini takaisinoton estäjä, DRSP + EE = drospirenonia ja etinyyliestradiolia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste, GnRH = gonadotropiinia vapauttava hormoni

vapina. Jatkuvassa käytössä seksuaalitoimintojen häiriöt ovat yleisiä. Keltarauhasvaiheeseen ajoittuva käyttö voi vähentää haittavaikutuksia (O'Brien ym. 2011b).

Serotoniini ja noradrenaliinin takaisinottoa estävistä valmisteista (SNRI-lääkkeet) tutkimusnäyttöä on venlafaksiinista (O'Brien ym. 2011b). Sen teho premenstruaalioireisiin näyttää kuitenkin perustuvan serotoniinin takaisinoton estoon, sillä pelkästään noradrenaliinin takaisinottoa estävät lääkkeet eivät ole tehokkaita (Rapkin ja Akopians 2012).

**Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden** teho perustuu lähtökohtaisesti ovulaation estoon.

Jonkin verran tutkimusnäyttöä tehosta premenstruaalioireisiin on ainoastaan drospirenonia ja etinyyliestradiolia (DRSP + EE) sisältävällä valmisteella. Cochrane-katsauksessa DRSP + EE vähensi PMDD:n aiheuttamia toiminnallisia haittoja lumelääkettä tehokkaammin (Lopez ym. 2012). Katsaukseen sisällytettyissä tutkimuksissa ongelmia olivat lyhyiden seuranta-aikojen ja keskeyttäneiden

suuren määrän (27–64 %) lisäksi lumelääkkeen suuri vaikutus: eräässä tutkimuksessa premenstruaalioireet vähenivät 48 % hoitoryhmässä ja 36 % lumelääkeryhmässä. Teho on osoitettu valmistemuodolla, jossa antotaukoa on lyhennetty kolmella vuorokaudella (24 + 4 -anto). FDA on hyväksynyt DRSP + EE:n 24 + 4 -annolla hoidoksi PMDD:ssä.

Levonorgestreelia sisältävän yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehoa 3–4 sykliä kestäväällä tauottomalla annolla arvioitiin neljän tutkimuksen katsauksessa; kolmessa tutkimuksessa asetelmana oli RCT (Freeman ym. 2012). Premenstruaalioireet lievenivät, mutta myös lumelääkkeen vaikutus oli suuri, ja siihen verrattuna tilastollinen ero ei ollut merkitsevä. Eri yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei ole vertailtu keskenään luotettavissa tutkimuksissa.

Tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että yhdistelmäehkäisyvalmisteen progestiinilla on osuutta tehoon. Drospirenonin antimineralkortikoidiset ja antiandrogeniset vaikutukset voivat olla hyödyksi. Toinen tehoon

vaikuttava seikka lienee seitsemästä neljään vuorokauteen lyhennetty tauko lääkkeen annossa. Tällöin hormonipitoisuuksien vaihtelut vähenevät ja ovulaationestovaikutus tehostuu. Lisäksi voidaan käyttää useampia hoitosyklejä ilman taukoja. Pidämmekin todennäköisenä, että DRSP + EE:n osalta muutkin antomuodot kuin 24 + 4 ovat teholtaan vastaavia.

Vaikeasta premenstruaalioireilusta kärsivälle voi harkita SSRI-lääkettä, mutta raskaudenehkäisy saattaa myös olla tarpeen. Yhdistämällä SSRI- ja yhdistelmäehkäisyvalmiste vaikutetaan kahteen erilliseen mekanismiin, joten vaikutus saattaa tehostua. SSRI- ja yhdistelmäehkäisyvalmisteen yhteistehosta ei kuitenkaan ole tutkimustietoa.

**Gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistit.** Pitkävaikutteinen GnRH-analogi lamaa munasarjojen toiminnan ja aiheuttaa iatrogeenisen menopaussin. Häiritsevät hypoestrogeniset oireet ja pitkäaikaiskäyttöön liittyvä osteoporoosi ovat tavallisimpia haittavaikutuksia. GnRH-analogihoitoon on kuitenkin mahdollista yhdistää korvaushoito estrogeenilla ja progестиinilla tai estrogeenireseptorin muuntelijalla tibolonilla. GnRH-analogi on todettu meta-analysissä tehokkaaksi PMS:ssä, eikä hormonaalinen korvaushoito heikennä tehoa (Wyatt ym. 2004). GnRH-analogihoito on kallista ja toteutus aiemmin mainittuja hoitoja monimutkaisempaa.

**Estradioli.** Laastarin kautta annettava estradioli 100 µg:n vuorokausiannoksella estii ovulaation ja vähensi merkittävästi PMS:n oireita satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa annettiin lisäksi loppukierrossa progестиinia estämään kohdun limakalvon liikakasvua (Smith ym. 1995). Estradiolihoitoon yhdistetty hormonikierukka antaa tehokkaan suojan limakalvohyperplasiaa vastaan, ja teoriassa yhdistelmä vaikuttaa hyvältä hoitovaihtoehdolta; tutkimusnäyttö kuitenkin puuttuu. Estradioli-laastari tulee kyseeseen premenstruaalioireiden hoitoon naisille, joilta on poistettu kohtu.

**Progesteroni.** Britanniassa progesteroni on edelleen ainoa virallisesti hyväksytty vaihtoehto premenstruaalihäiriöiden hoitoon, vaikka tutkimusnäyttö puuttuukin. Cochrane-katsauksen mukaan suun kautta tai emättimeen

keltarauhasvaiheessa annettu progестиini ei ollut tehokas PMS:n hoidossa (Ford ym. 2012). Levonorgestreelia vapauttavan hormonikierukan on kliinisessä työssä havaittu vähentävän premenstruaalioireita osalla naisista. Jos hormonikierukan asentamiselle on jokin muu aihe, kuten raskauden ehkäisy tai runsaat kuukautiset, kannattaneee ennen premenstruaalihäiriön hoidon aloitusta odottaa hormonikierukan vaikutusta parin kuukauden ajan.

**Muut lääkehoidot.** Antimineralokortikoidisen ja antiandrogenisen vaikutuksen aiheuttava spironolaktoni vähentää merkittävästi PMS:n psyykkisiä ja fyysisiä oireita keltarauhasvaiheessa käytettynä (Wang ym. 1995). Munasarjojen toiminnan lamaava testosteronijohdos danatsoli on myös todettu tehokkaaksi PMS:n hoidossa verrattuna lumelääkkeeseen (Hahn ym. 1995). Androgeeniset ja teratogeeniset haittavaikutukset vähentävät danatsolin käyttökelpoisuutta. Anksiolyyteista alpratsolaami ja buspironi on todettu lumelääkettä tehokkaammaksi (Freeman ym. 1995, Landén ym. 2001). Buspironi näytti auttavan vain ärtynisyyteen, mutta alpratsolaami psyykkisten oireiden lisäksi kipuun. Anksiolyyttien käyttöön liittyy riippuvuuden kehittymisen vaara, joten ne eivät ole ensisijaisia lääkkeitä premenstruaalihäiriöiden hoidossa.

**Munasarjojen ja kohdun poisto.** Radikaali kirurginen hoito on tehokasta (Casper ja Hearn 1990). Ennen leikkauspäätöstä kannattaa harkita diagnostista hoitokokeilua GnRH-analogilla; jos oireet eivät häviä, ei kirurgista hoitoa pidä toteuttaa. Pelkkä kohdun poisto ei vaikuta premenstruaalioireisiin, mutta yhdessä munasarjojen poiston kanssa suoritettuna se yksinkertaistaa leikkauksen jälkeistä estrogeenihoitoa, joka on tarpeen hedelmällisessä iässä oleville naisille.

**Muut hoidot.** Ravintolisistä ja rohdosvalmisteista kalsium annoksella 1 200 mg/vrk, B6-vitamiini ja *vitex agnus-castus* -kasvin uute voivat lumekontrolloitujen, satunnaistettujen tutkimusten mukaan olla hyödyksi PMS:n hoidossa (Whelan ym. 2009, O'Brien ym. 2011b). Kognitiivis-behavioraalista terapiasta on saatu lupaavia tuloksia (Hunter ym. 2002).

## Diagnostiikka ja hoito käytännössä

ICD-10-tautiluokituksessa PMS:n diagnoosikoodi on N94.3 (kuukautisia edeltävä jännitysoireyhtymä). PMDD:lle ei ole diagnoosikoodia, mutta American Psychiatric Associationin DSM-IV-tautiluokitusta mukailleen luontevaa käyttää diagnoosikoodia F38.19 (muu toistuva mielialahäiriö). Premenstruaalihäiriötä epäiltäessä selvitetään psykiatrinen, gynekologinen ja oireanamneesi, tehdään gynekologinen tutkimus sekä huomioidaan erotusdiagnostiikka. Mikäli työdiagnoosina on PMS tai PMDD, ohjataan potilas pitämään kirjaa oireistaan kahden kuukautiskierron ajan. Validoiduista, diagnostisista oirekyselyistä ei ole suomenkielisiä versioita, mutta oireiden seurantaan riittää yksinkertainen oirepäiväkirja, joka on tulostettavissa internetistä ([www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi) > Lääkärin tietokannat > Premenstraualioireyhtymän oirepäiväkirja) (Ranta 2009). Optimaalisessa tilanteessa potilas ohjeistetaan pitämään oirepäiväkirjaa jo ennen ensimmäistä käyntiä.

PMS:n tai PMDD:n hoito voidaan aloittaa perusterveydenhuollossa. Hoitovaihtoehtoja vaikeasti oireileville ovat SSRI-valmisteet, drospirenonia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste, spironolaktoni ja estradiolilaastari (naisille, joilta on poistettu kohtu). Tavalliset kipulääkkeet saattavat auttaa, kun merkittävä-

nä premenstraualioireena on päänsärky, rintojen aristus tai vatsakipu.

**Hoidon porrastus.** GnRH-analogin ja estradioli-progestiiniyhdistelmähoidon aloitus ja seuranta kuuluvat erikoissairaanhoidon tai aiheeseen perehtyneelle erikoislääkärille. Erikoissairaanhoidon konsultaatio on aiheen, jos premenstraualihäiriön diagnostiikassa on ongelmia, jos hoito ei tuota tulosta perusterveydenhuollon käyttöön soveltuvilla lääkkeillä tai jos niille on vasta-aiheita.

## Lopuksi

Jopa viidesosa hedelmällisessä iässä olevista naisista saattaa kokea merkittäviä kuukautisia edeltäviä oireita. Premenstraualihäiriöiden diagnostiikan ja hoidon tulee perustua tutkimusnäyttöön. Suurin osa potilaista hakee apua vaivoihinsa perusterveydenhuollosta; diagnostiikka ja hoito voidaan yleensä toteuttaa samassa paikassa.

Premenstraualihäiriöiden patofysiologiaa ei edelleenkään tunneta hyvin. Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty vaihtelevia diagnostikkriteereitä ja oiremittareita, joten tulokset eivät aina ole vertailukelpoisia. Tehokkaiksi todettuja hoitomuotojaakaan ei ole vertailtu. Premenstraualihäiriöiden käsite on tunnettu yli 80 vuoden ajan (Frank 1931), mutta tutkittavaa riittää edelleen. ■

**HENRI LEMINEN, LL, erikoistuva lääkäri**  
HYKS, naistenklinikka

**JORMA PAAVONEN, LKT, professori**  
HYKS, naistenklinikka

### SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

## Summary

### PMS and PMDD

The symptoms of premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD) significantly impair daily functioning. Symptoms occur in the late luteal phase. There must be a symptom-free interval between the end of menstruation and the time of ovulation. A two-month daily rating of symptoms is required for the diagnosis. The etiology is not well-known. Premenstrual disorders do not occur in anovulatory states. Hormonal therapy suppressing ovulation and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are effective treatments. PMS and PMDD can be successfully managed in general practice.

## KIRJALLISUUTTA

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual syndrome. ACOG practise bulletin no 15. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. painos. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD001396.
- Bäckström T, Haage D, Löfgren M, ym. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011;191:46–54.
- Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:105–9.
- Dennerstein L, Lehert P, Bäckström T, Heinemann K. Premenstrual symptoms – severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause Int* 2009;15:120–6.
- Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD003415.
- Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurolog Psychiatry* 1931;26:1053.
- Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, ym. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 2012;85:437–45.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995;274:51–7.
- 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.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:1–23.
- Huhtaniemi I, Tapaninen J. Kuukautiskierron hormonaalinen säätely. Kirjassa: Ylikorkala O, Kauppila A, toim. Naistentaudit ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004, s. 44–7.
- 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.
- Landén M, Eriksson O, Sundblad C, Andersch B, Naessén T, Eriksson E. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology* 2001;155:292–8.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD006586.
- Mustaniemi S, Sipola-Leppänen M, Hovi P, ym. Premenstrual symptoms in young adults born preterm at very low birth weight – from the Helsinki study of very low birth weight adults. *BMC Womens Health* 2011;11:25.
- O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, ym. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011(a);14:13–21.
- O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ* 2011(b);342:d2994.
- Ranta V. Premenstruaalioireyhtymä (PMS) [päivitetty 11.5.2009]. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012. [www.terveystiete.fi/artikkeli:ykt00613](http://www.terveystiete.fi/artikkeli/ykt00613) (025.011).
- Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int* 2012;18:52–9.
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:157–70.
- Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. 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.
- Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, ym. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:57–69.
- Sumelahti M-L, Nainen, hormonit ja migreeni. *Duodecim* 2013;129:345–50.
- 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.
- 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.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHα with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: A meta-analysis. *BJOG* 2004;111:585–93.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200–10.