

## PREMENSTRUÁLNÍ DYSFORICKÁ PORUCHA

MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., MUDr. Klára Látalová

Psychiatrická klinika, LF UP v Olomouci

**Autoři předkládají současný pohled na problematiku a léčbu premenstruálního syndromu a premenstruální dysforické poruchy z pohledu psychiatrického. Respektují, že tyto poruchy jsou i tématem gynekologické péče. Podávají přehled současné literatury o využití antidepresiv v této indikaci. Poukazují na to, že podání antidepresiv by mělo předcházet léčbě hormonální.**

**Klíčová slova:** premenstruální dysforická porucha, SSRI.

### PREMENSTRUAL DYSFORIC DISORDER

**Authors present a survey of premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrom from psychiatric point of view. There is given a survey of today's psychiatric literature from this branch. Especially is discussed a role of SSRI antidepressants. Authors agree that the disorder is also a question for gynaecologist, but they would like to emphasize that antidepressants administration could be the first step in a therapy of serious forms of premenstrual syndroms.**

**Key words:** premenstrual dysphoric disorder, premenstrual syndrom, SSRI.

### Úvod

Premenstruální dysforická porucha (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) je soubor subjektivně nepříjemných psychických a tělesných příznaků. Objevuje se v době luteální fáze ovariálního cyklu (tabulka 1). Během menstruace ustupuje, zcela mizí nejpozději do jednoho týdne po jejím skončení.

Tato porucha je známá již dlouho, jako zřetelná nozologická jednotka ale byla postulována teprve nedávno. První popisy lze nalézt u Hippokrata, od XI. století je díky Tortula de Salernovi premenstruální dysforická porucha vnímána jako nemoc. Autorem je popisována jako „šilenství žen, které odchází s menstruací“ (21). Ve 30. letech XX. století se poprvé objevuje pojem *premenstruální tenze* (16). Termín *premenstruální syndrom* (PMS) (8), zavedený v 50. letech pro soubor příznaků tenze, iritability a emoční labilita vznikající v premenstruálním období, je užíván dosud (2). V DMS III-R (1987) ve snaze blíže specifikovat dobu nástupu potíží je zaveden termín *pozdně-luteální dysforická porucha* (late luteal premenstrual dysphoric disorder, LLPDD) (18). DSM IV (1) řadí premenstruální dysforickou poruchu do kategorie „Jiné specifické depresivní poruchy“. V X. revizi Mezinárodní statistické klasifikace nemocí (7) nemá premenstruální dysforická porucha korelát. Kategorie F38.8 nevystihuje plně podstatu problému, neboť se týká pouze depresivní symptomatiky a neposkytuje obecná diagnostická kritéria.

### Průběh

Průměrný věk prvního výskytu premenstruální dysforické poruchy je 26 let (18, 21, 23). Porucha se ale může objevit kdykoli po menarché. Zprvu nebývají vyjádřeny všechny příznaky, s věkem bývá pozorována tendence jejich rozšiřování (21). Ve čtvrtém deceniu intenzita a četnost potíží dosahuje maxima. To je nejspíše důsledek dlouhodobého cyklického balancování hladin ovariálních hormonů (16, 17). Toto tvrzení podporuje i skutečnost, že v kulturách, kde má žena výrazně méně menstruačních cyklů – ve fertiálním věku je opakovaně těhotná – se premenstruální syndrom prakticky nevyskytuje (18, 24).

V rámci správné diagnostiky je třeba odlišit poruchy, které exacerbují premenstruálně. Jedná se o afektivní, úzkostné, psychotické a některé další poruchy (tabulka 2) (11, 23, 24). Výskyt emočních změn a jejich míra v premenstruálním období je uvedena v tabulce 3 (16, 17).

Rizikové faktory pro rozvoj PMDD nejsou příliš specifické. V osobní anamnéze je to přítomnost jakékoliv formy afektivní poruchy včetně poporodní deprese a úzkostné po-

**Tabulka 1.** Ovariální cyklus

<b>1. folikulární fáze</b> 12–14 dní od 1. dne menstruace, zraje Graafův folikul, který produkuje estrogény
<b>2. ovulační fáze</b> 14. den cyklu, praská Graafův folikul, uvolňuje se vajíčko
<b>3. luteální fáze</b> vytváří se corpus luteum, které produkuje progesteron, 4.–9. den po ovulaci, vytvořené estrogény a progesteron tlumí sekreci LH, FSH, což zabraňuje zrání dalšího folikulu, corpus luteum postupně involuje ⇒ klesá produkce progesteronu a estrogenu s následkem zvýšeného vyplavování FSH.

**Tabulka 2.** Poruchy exacerbující premenstruálně

afektivní poruchy
úzkostné poruchy
psychotické poruchy
poruchy příjmu potravy
poruchy osobnosti
abúzus
migréna
alergie
astma záchvaty

**Tabulka 3.** Míra výskytu emočních změn v premenstruálním období

Emoční změny	Procento žen (n=218)
iritabilita	30,7
depresivní nálada	18,8
tenze	18,3
nervozita	17,9
hyperbulie	4,1
anxieta	3,2
zlepšená nálada	2,3

ruchy. V rodinné anamnéze jsou to opět afektivní poruchy, zejména deprese a PMDD (8, 18, 22).

Závažnost PMDD ilustruje i následující úvaha. Je-li průměrný věk nástupu premenstruální dysforické poruchy 26 let a nejsou-li její symptomy mírněny opakovaným těhotenstvím, prožívá žena během života více než 200 symptomatických cyklů, nebo-li 1400–2800 symptomatických dnů. Tedy celkem 3 až 8 let života, než dospěje k menopauze. Během této doby se může negativně modifikovat kvalita života, zejména vztah k partnerům, dětem, spolupracovníkům, zálibám, společenským aktivitám. Jinými slovy dochází k přechodnému, ale výraznému narušení schopnosti plnit sociální a pracovní funkce tak, jak to vidíme u jiných duševních poruch (16, 21).

### Etiologie

Nejsou jasné důkazy o hormonální dysregulaci, která by byla signifikantní pro rizikové ženy. Neexistuje kontrolovaná studie, která by prokázala hormonální rozdíly mezi ženami trpícími PMDD a ženami bez této poruchy (5, 14, 18). Předpokládá se proto, že premenstruální dysforická porucha může být abnormální odpovědí na normální funkci pohlavních hormonů (4, 5, 10, 12, 18). Na úrovni centrálního nervového systému (CNS) se v současné době nejvíce hovoří o poruchách serotoninu, noradrenalinu/dopaminu a kyseliny gaba-aminomáselné (GABA).

Hypotéza serotoninové dysregulace se opírá o klinické nálezy: příznaky poruchy, imitují dysfunkce v obratu serotoninu (irritabilita, impulzivita, porucha spánku). U pacientek s premenstruálním syndromem byl během luteální fáze zjištěn snížený trombocytární uptake serotoninu, snížené hladiny serotoninu a snížená senzitivita 5 HT<sub>1A</sub> receptorů k podání serotoninových agonistů (3).

Serotoninovou hypotézu potvrzuje, obdobně jako u některých dalších poruch, i jedno pragmatické zjištění: úspěch léčby SSRI antidepressivy (4, 6, 13, 15, 18, 19, 21, 22, 23).

V experimentu došlo k úpravě příznaků PMDD při podání agonisty serotoninu m-chlorofenylpiperazinu. Dále byly během luteální fáze nalezeny nižší hladiny GABA, změna odpovědi adrenergických alfa 2 presynaptických receptorů (3, 13).

Pokusíme-li se shrnout etiologii PMDD, můžeme říci, že spouštěčem poruchy jsou ženské pohlavní hormony, substrátem dle našich dnešních předpokladů nejspíše serotonin a cílovou skupinu představují emoce a chování, které zpětnou vazbou ovlivňují dva výše citované subjekty (schéma 1) (11, 14).

### Diagnostika a epidemiologie

Jak již bylo uvedeno, v DSM IV (1) se hovoří o premenstruální dysforické poruše. Podle výzkumů touto poruchou trpí v daném období v civilizovaných zemích 2–8 % žen.

Termín premenstruální syndrom (PMS) nebyl však zcela zapomenut. Označuje se jím kvalitativně i kvantitativně lehčí forma poruchy. Je však třeba si uvědomit, že minimálně tímto syndromem trpí 50–70 % žen a ve svých důsledcích

i jejich okolí. Diagnostická kritéria premenstruální dysforické poruchy dle DSM IV jsou uvedena v tabulce 4.

K užívaným diagnostickým metodám řadíme Daily Rating Form (DRF), Calendar of Premenstrual Experiences (COPE), Moos Menstrual Distress Questionnaire (MDQ), Daily Rating Scale (DRS) (15, 17, 18).

### Terapie

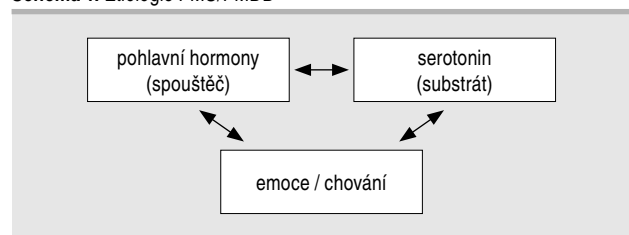
Přístup k léčbě PMS/PMDD by měl být multimodulární (9, 10, 18). To znamená, že zahrnuje jak změnu návyků pacientky, tak i přímý zásah specialistů. Jedná se především o vyšetření a péči gynekologicko-psychiatricko-endokrinologickou.

Jestliže jsou vyloučeny příčiny primárně gynekologické, resp. endokrinologické, pak je zcela na místě řádná psychiatrická péče (15). Ta je pochopitelně vhodná jako podpůrná metoda i při zjištění tělesných či laboratorních abnormalit.

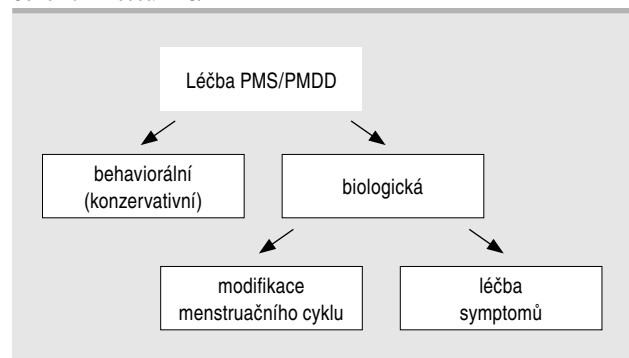
**Tabulka 4.** Diagnostická kritéria

- |  |
|--|
| a) Nejméně jeden rok trpí pacientka většinu menstruačních cyklů nejméně pěti ze symptomů:<br>– depresivní emotivita, pocity bezraděje<br>– anxieta, tenze, pocity zranitelnosti<br>– afektivní labilita<br>– nedostatek energie, apatie<br>– známky vzteku a iritability<br>– snížení zájmu o obvyklé aktivity<br>– porucha pozornosti<br>– změny apetitu<br>– změny spánku<br>– subjektivní pocit zkrroušenosti<br>– somatické symptomy: pocit nadmutosti, svalové bolesti a zároveň jsou tyto přítomny během luteální fáze a zcela mizí do jednoho týdne po skončení menstruace. |
| b) Symptomy znatelně poznamenávají interpersonální vztahy.   |
| c) Potíže nemají souvislost s jiným onemocněním.   |
| d) Kritéria a, b, c jsou potvrzena denním sledováním alespoň dvou menstruačních cyklů.   |

**Schéma 1.** Etiologie PMS/PMDD



**Schéma 2.** Léčba PMS/PMDD



Obecný postup léčby PMS/PMDD ukazuje schéma 2. Máme na vybranou terapii behaviorální, která spočívá především v nácviku a dietních opatřeních. Druhou cestou, která bývá nezbytná u závažnějších forem, je léčba biologická. Schéma staví na stejnou úroveň modifikaci menstruačního cyklu, což je věcí intervence gynekologické, a léčbu symptomů, které náleží více do sféry psychiatra. Je věcí té které lékařské školy, jakou z uvedených cest zvolí jako první (10, 18). Pokud byl nalezen jasný metabolický podklad pro dané problémy, pak prvním krokem před hormonální léčbou by měla být léčba psychiatrická. Máme-li totiž k dispozici bezpečná a účinná psychofarmaka, máme často šanci pomoci ženě v prvním kroku poněkud šetrněji, než podáním hormonálních přípravků. Měli bychom rovněž respektovat, že pro řadu žen je hormonální zásah v této indikaci nepřijatelný.

Behaviorální léčba PMS/PMDD je celou řadou kroků, které jsou náročnější na čas i chování pacientky, nicméně zvláště při lehčích formách mohou být úspěšné. Jde o relaxační cvičení, rozumnou fyzickou zátěž v období luteální fáze, omezení stresových podnětů v dané době, harmonizaci vztahů. Zahrnuje i dietní změny, a to především omezení soli, čokolády, kofeinu, nikotinu. Naopak doporučuje dostatek minerálů a lehkou stravu.

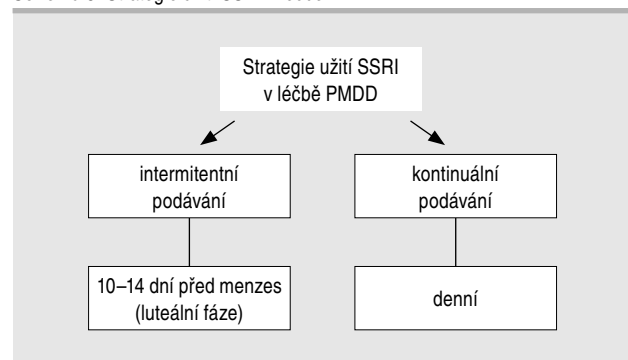
Nehormonální farmakoterapie PSM/PMDD znamená nespecifickou léčbu a psychotropní medikaci. K nespecifické patří podávání kalcia, vitaminů (především řady B a E), magnézia, někdy i diuretik. Analgetika lze samozřejmě také připustit na dobu nezbytně nutnou (9).

Výsledky podávání psychofarmak jednoznačně podporují užití psychofarmak se serotoninergní aktivitou. Srovnatelně účinné s placebem bylo podání lithia, maprotilinu, bupropionu a tricyklických antidepresiv (15, 18). Opakova-

**Tabulka 5.** Algoritmus léčby PMS/PMDD

konzervativní / behaviorální terapie	+ ⇒ léčba
↓ –	
nespecifická	+ ⇒ léčba
↓ –	
SSRI – luteální fáze	+ ⇒ léčba
↓ –	
SSRI – kontinuální podávání	+ ⇒ léčba
↓ –	
hormonální + další	+ ⇒ léčba

**Schéma 3.** Strategie užití SSRI v léčbě PMDD



ně vyšší účinek než při placebu byl naopak prokázán u buspironu, alprazolamu, clomipraminu a SSRI (18, 21, 23).

Do roku 2000 bylo publikováno 17 kontrolovaných studií podání SSRI u PMS/PMDD (fluoxetin 8, sertralín 6, paroxetin, fluvoxamin a citalopram po 1), otevřených studií bylo 11 (21). Studie prokázaly signifikantní zlepšení stavu (při hodnocení škálami citovanými výše) nejméně v 50 %. Úlevu popisovalo až 80 % žen. Přibližně v 85 % došlo ke snížení nutnosti užívání jiné medikace, a to především analgetik a benzodiazepinů (9, 25).

U SSRI při léčbě PM/PMDD byl prokázán rychlý nástup účinku, to znamená efekt často již druhý den po podání, ve většině případů již v průběhu prvního cyklu. Ukázal se dobrý účinek při základní dávce jednotlivých SSRI, vyšší dávky byly vhodné u rezistentních pacientek. Spolu s úpravou psychiky docházelo i ke zlepšení tělesných příznaků. Rovněž se ukázalo, že kromě kontinuální medikace je účinné i intermitentní podávání, tedy aplikace SSRI v době luteální fáze.

Kontrolované studie s SSRI v této indikaci jsou zatím omezeny délkou trvání, sledování trvala po tři cykly. Zdá se, že teprve třetí cyklus bez efektu je indikací k přerušení léčby SSRI (1, 18, 21). K dispozici jsou i otevřená roční pozorování, kdy nedošlo k poklesu účinnosti u těch pacientek, kde se pozitivní výsledky dostavily během prvních tří luteálních fází (21). Strategii podání SSRI ukazuje schéma 3.

Otázkou je, proč je tak rychlý nástup účinku SSRI. Jako v každém jiném případě je zde jistý podíl placebo efektu. Z hlediska biologického tento nálezk také ukazuje, že zde nehraje roli up-regulace postsynaptických 5-HT receptorů. Je třeba si uvědomit, že funkce serotoninu není jen synaptická. Naopak: z 96 % plní serotonin nesynaptické funkce (6, 13). Jestliže dosáhneme jeho elevace, může být výsledek tohoto navýšení bezprostřední. Při podání antagonistů 5-HT<sub>2C</sub> došlo u citlivých žen k exacerbaci PMS (13). Naopak fluoxetin tuto experimentálně navozenou poruchu upravil. U fluoxetinu byla navíc prokázána i jeho neseserotoninergní funkce. Zvyšuje totiž hladiny alopregnanolu, což je metabolit progesteronu (13, 19). Diskrétně tedy může ovlivnit jednak vlastní hormonální dysbalanci, jednak alopregnanol aktivuje GABA. To je několik možností k vysvětlení rychlosti nástupu a účinnosti antidepresiv SSRI v této indikaci.

Hormonální substituce je věcí gynekologickou, její popis přesahuje cíl tohoto článku. Autoři ji pokládají za další logický krok v léčbě PMS/PMDD, jak ukazuje i předkládaný algoritmus (tabulka 5) (10, 12, 18).

## Závěr

Premenstruační dysforická porucha je nejspíše abnormální odpovědí na fyziologickou cirkadiální rytmicitu (ovariální cyklus). Dosud nejsou jasné důkazy o hormonální dysregulaci. Premenstruační dysforická porucha narušuje sociální a rodinné interakce podobně jako jiná psychická onemocnění. Porucha je dobře léčitelná antidepresivy, zejména ze skupiny SSRI. Vyžaduje dobrou diferenciálně diagnostickou rozvahu a vysokou compliance.

Léčba antidepresivy by měla předcházet léčbě hormonální.

## Literatura

1. American Psychiatric Association: DSM-IV. Washington, DC, APA, 1998, pp. 358.
2. Angst, J.: Premenstrual dysphoria. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 1999, 9, p. S144.
3. Bach-y-Rita, P.: Psychopharmacologic drugs: Mechanism of action. *Science*, 1994, 264, pp. 642-644.
4. Eriksson, E.: Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual dysphoria. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1999, 14, suppl. 2, pp. 27-33.
5. Freeman, E. W., Rickels, K., Sondheimer, S.J. et al: Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome / premenstrual dysphoric disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, 56, pp. 932-939.
6. Jermain, M.D., Preece, C.K., Sykes, R. et al.: Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. *Arch. Family Med.*, 1999, 8, pp. 328-332.
7. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize: Duševní poruchy a poruchy chování. PCP, Praha, 2000, 306 p.
8. Mortols, J.F.: Premenstrual syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1996, 7, pp. 184-189.
9. Pidrman, V.: Antidepressiva v léčbě chronické bolesti. *Psychiatrie pro praxi*, 2000, 2, pp. 53-55.
10. Rapkin, A., Laughlin, D.: Guidelines for the treatment of premenstrual syndrome. *Fam. Prac. Recent.*, 1999, 21, pp. 51.
11. Robertson, M.M., Katona, C.L.E.: Depression and physical illness. Chichester, John Wiley and Sons Ltd, 1997, 564 p.
12. Roca, C.A.: Estrogen and mood in premenstrual women. Mood and psychotic disorders in women: an update on treatment. APA educational program, Washington, DC, APA, 1999, pp. 28-41.
13. Roca, C.A., Rosenstein, D.L., Schmidt, P.J. et al.: Mechanism of efficacy of fluoxetine in premenstrual syndrom. *Biol. Psychiatry*, 1996, 39, p. 646.
14. Rubinow, D.R., Schmidt, P.J., Roca, C.A.: Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol. Psychiatry*, 1998, 44, pp. 839-850.
15. Steinberg, S.: The treatment of late luteal dysphoric disorder. *Life Sci.*, 1991, 19, pp. 767-802.
16. Steiner, M.: Premenstrual syndromes. *Ann. Rev. Med.*, 1997, 48, pp. 447-455.
17. Steiner, M.: Premenstrual dysphoric disorder: new research. *Reproductive psychiatry: an update on womens health. Scientific Therapeutics Information*, Chicago, 2000, pp. 13-24.
18. Steiner, M., Yonkers, K.: Depression in women. London, Martin Dunitz, Ltd, 1999, 102 p.
19. Su, T.P., Schmidt, P.J., Danaceau, M.A. et al.: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16, pp. 346-356.
20. Tasman, A., Kay, J., Lieberman, J.A.: Pocket companion to accompany psychiatry. Philadelphia, W.B. Saunders Comp., 1998, 631 p.
21. Viguera, A.C.: SSRIs in the treatment of PMDD: a critical review. *Advances in womens mental health: a decade of progress. Educational program APA*, Chicago, APA, 2000, pp. 21-35.
22. Wikander, I., Sundblad, C., Andersch, B. et al.: Citalopram in premenstrual dysphoria. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 18, pp. 360-390.
23. Yonkers, K.: Anxiety symptoms and anxiety disorders: How are they related to premenstrual disorders? *J. Clin. Psychiatry*, 1997, suppl. 3, pp. 62-67.
24. Yonkers, K.: The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, suppl. 15, pp. 19-25.
25. Yonkers, K., Gullion, C., Williams, A., et al.: Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 16, pp. 3-8.

## Objednávám časopis PSYCHIATRIE PRO PRAXI na rok 2001

Jednotné roční předplatné (4 čísla) 90 Kč včetně poštovného a DPH.

Způsob úhrady  složenkou  fakturou (zaškrtněte)

Instituce \_\_\_\_\_

Titul \_\_\_\_\_ Jméno \_\_\_\_\_ Příjmení \_\_\_\_\_

Adresa \_\_\_\_\_ PSČ \_\_\_\_\_

Předvolba/tel. \_\_\_\_\_ IČO/DIČ \_\_\_\_\_

Lék. specializace \_\_\_\_\_ Podpis \_\_\_\_\_

Na základě objednávky Vám bude zaslána faktura, či složenka a po uhrazení časopis zasílán pravidelně.  
Na Vaše dotazy rádi odpovíme na tel.: 0508/396 038. Garantujeme ochranu dat.

**Objednávku pošlete** 1. telefonem 0508 / 397 363 nebo faxem 0508 / 39 60 99  
2. e-mailem: solen@solen.cz nebo na www.prakticka-medicina.cz  
3. poštou na adresu: SOLEN s.r.o., Březsko 96, 798 52 Konice