

# PREHĽAD LIEČBY PREDMENŠTRUAČNÉHO SYNDRÓMU A PREDMENŠTRUAČNEJ DYSFORICKEJ PORUCHY

Igor Lazar, Alexander Ostró

II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Približne u 75 % žien s pravidelným menštruačným cyklom sa vyskytujú príznaky predmenštruačného syndrómu. Predmenštruačná dysforická porucha (PMDP) je menej časté ochorenie postihujúce len 2 – 10 % žien. Etiológia PMDP nie je doposiaľ úplne objasnená. Predpokladaným spúšťačom ochorenia je cyklická produkcia ovariálnych steroidov spolu s biochemickými zmenami v centrálnom nervovom systéme. Serotonergný systém je úzko previazaný s gonadálnymi hormónmi, a preto je cieľom pre medikamentózne ovplyvnenie.

**Kľúčové slová:** menštruačný cyklus, PMDP, serotonergný systém.

**Kľúčové slová MeSH:** cyklus menštruačný; syndróm predmenštruačný – terapia; poruchy nálady; látky sérotonínové.

## DYSPHORIC DISORDER: RECOGNITION AND TREATMENT

As many as 75 % women with regular menstrual cycles experience some symptoms of premenstrual syndrome, according to epidemiologic surveys. Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is much less common; it affects only 2 % to 10 % of women in this group. The etiology of PMDD is largely unknown, but the current consensus is that normal ovarian function is the cyclical trigger for PMDD-related biochemical events within the central nervous system and other target organs. The serotonergic system is in a close reciprocal relation with the gonadal hormones and has been identified as the most plausible target for interventions.

**Key words:** menstrual cycle, PMDD, serotonergic system.

**Key words MeSH:** menstrual cycle; premenstrual syndrome – therapy; mood disorders; serotonin agents.

Via pract., 2006, roč. 3 (6): 305–308

## Úvod

*Predmenštruačný syndróm (PMS)* je súbor klinicky sa opakujúcich somatických a psychických ťažkostí vyskytujúcich sa v luteálnej fáze (LF) menštruačného cyklu (MC), ktoré sa zmiernujú vo folikulárnej fáze nasledujúceho MC. *Predmenštruačná dysforická porucha (PMDP)* predstavuje najzávažnejšiu formu PMS. Prvýkrát bol PMS opísaný pred 70. rokmi v New York Academy of Medicine pod súborným názvom „Hormonálne príčiny predmenštruačnej tenzie“. Súčasný názov predmenštruačný syndróm bol publikovaný Daltonom a Greeneom v r. 1953 (1). Doposiaľ bolo opísaných viac ako 100 fyzických a psychických príznakov znižujúcich kvalitu života postihnutých žien, takže PMS zaujal významnejšie miesto v populárnej literatúre ako v medicínskom výskume (2). Napriek tomu za posledných 20 rokov MEDLINE registruje viac ako 500 vedeckých článkov zaoberajúcich sa touto problematikou.

## Epidemiológia

Prevalencia PMS nie je presne známa, odhady na základe retrospektívnych štúdií sa pohybujú medzi 2 – 10 %. V priebehu reprodukčnej fázy života sa s príznakmi PMS stretne 20 – 40 % žien (3). PMS typicky začína vo veku okolo 20 rokov, avšak nie je vylúčený začiatok výskytu aj v neskoršom období života ženy. Napriek nedostatočným prospektívnym longitudinálnym štúdiám klinický priebeh nasvedčuje, že PMS je chronické ochorenie s epizodickým zhoršením priebehu vyskytujúce sa až do menopauzy.

Príznaky PMS sa nevyskytujú u predpubertálnych, postmenopauzálnych žien, u žien po ovariectómii a počas gravidity. Hammarback a kol. v staršej štúdií opísali výskyt typických symptómov PMS u postmenopauzálnych žien užívajúcich sekvenčnú hormonálnu substitučnú terapiu (4).

## Etiológia

Jednoznačné príčiny PMS nie sú doposiaľ objasnené. Ako pravdepodobné sa uvádzajú hormonálne zmeny v LF MC, a to abnormálny pomer estrogény/progesterón, prudký hormonálny spád na konci cyklu a hyperprolaktinémia. Prečo len niektoré ženy sú citlivé na tieto cyklické zmeny, nie je známe. Dôležitú úlohu v etiológii PMS zohrávajú progesterón a jeho bioaktívne metabolity – deoxykortikosterón a 5 $\beta$ -pregnenolón. Ten obsadzuje A receptory CNS podobne ako anxiolyticky a anesteticky pôsobiaci steroid GABA. Dokázaný bol aj vplyv ovariálnych steroidov na koncentráciu  $\beta$ -endorfinu (5). Niektoré štúdie však nepotvrdili vplyv nízkych koncentrácií progesterónu a jeho metabolitov na rozvoj PMS (6).

Efektívnosť liečby selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI) je základom serotonínovej hypotézy, ktorá predpokladá rozvoj príznakov PMDP u žien s vulnerabilným serotonergným neurotransmitterovým systémom (7). Túto teóriu podporuje aj významné zlepšenie symptómov PMDP po podaní L-tryptofánu, ktorý je prekursorom serotonínu a pyridoxínu, ktorý pôsobí ako kofaktor pri konverzii tryptofánu na serotónin (8, 9).

Vplyv genetických faktorov sprostredkovaný cez neurotransmitery a neuroreceptory podporuje častejší výskyt u dcér rovnako postihnutých matiek, ako aj častejší výskyt u monozygotických dvojčiat oproti dizygotickým (10). Etiologická účasť biologických, psychologických, environmentálnych a sociálnych faktorov je predmetom intenzívneho výskumu.

## Diagnostika

Stanovenie diagnózy PMS je v podstate per exclusionem. Pretože neexistuje žiadny laboratórny test alebo iná vyšetrovacia metóda, je nutné najskôr vylúčiť organické a mentálne poruchy, podrobne odobrať anamnézu, vykonať gynekologické, endokrinologické, psychiatrické, prípadne alergologické vyšetrenie. Dôležitou súčasťou vyšetrovacieho algoritmu je denné hodnotenie symptómov pacientkou minimálne počas dvoch menštruačných cyklov po sebe. V súčasnosti platné diagnostické kritériá pre PMS sú neprítomnosť inej choroby, ktorá by mohla byť príčinou symptómov, 5 alebo viac predmenštruačne sa vyskytujúcich ťažkostí kolísavej intenzity v dvoch po sebe nasledujúcich cykloch a bezpríznakové obdobie medzi 5. a 10. dňom MC. Diagnostika PMS je založená na prítomnosti komplexu príznakov spolu s ich závislosťou na LF MC. Výskyt týchto symptómov vo folikulárnej fáze MC je menej ako 2 %. Najčastejšie sa vyskytujúce príznaky PMS sú uvedené v tabuľke 1.

Príznaky	Výskyt (%)
Zlosť/Iritabilita	76
Tenzia/Anxiozita	71
Únava/Letargia	58
Poruchy nálady	58
Smútok/Depresia	54
Interpersonálne konflikty	54
Napätie v prsníkoch	54
Znížená aktivita	49
Podráždenosť	47
Znížená koncentrácia	43

Nutričné doplnky	Dávkovanie
Vitamín B <sub>6</sub>	max. 100 mg/deň
Vitamín E	max. 600 IU/deň
Calcium	1 200 – 1 600 mg/deň
Magnézium	max. 500 mg/deň
Tryptofán	max 6 g/deň

Podľa vzniku príznakov vzhľadom na fázu menštruačného cyklu sa PMS rozdeľuje na 4 typy:

- Typ 1 – príznaky začínajú súčasne s ovuláciou a počas LF MC sa zhoršujú,
- Typ 2 – príznaky začínajú až v druhej polovici LF MC,
- Typ 3 – príznaky začínajú periovulačne, nasleduje bezpríznakové obdobie s návratom ťažkostí niekoľko dní pred menštruáciou,
- Typ 4 – príznaky začínajú periovulačne s následným postupným zhoršovaním počas celej luteálnej fázy MC s úľavou pri nástupe menštruácie.

Diferenciálna diagnostika PMDP je uvedená v tabuľke 2.

### Liečba

Vzhľadom na nejednoznačnú etiológiu neexistuje kauzálna liečba. Na úvod liečby je vhodné použiť nefarmakologické metódy spolu so zmenou životného štýlu, psychoterapiou a edukáciou pacientok o povahe ochorenia. Tieto postupy sú účinné pri miernej forme PMS. K nefarmakologickej úvodnej liečbe je možné pridať výživové doplnky a vitamíny, ktorých účinnosť bola potvrdená niekoľkými randomizovanými štúdiami kontrolovanými placebom (9, 12, 13).

### Liečebný prístup k PMS/PMDP (3)

#### I. Zmena životného štýlu:

- diétne opatrenia smerujúce k obmedzeniu retencie tekutín – redukcia príjmu solí, tukov, metylxantínov (káva, čaj, kola),
- pravidelná fyzická aktivita,

Psychiatrické ochorenia	Somatické ochorenia
Veľká depresia	Endokrinné ochorenia
Cyklotymna porucha, Bipolárna porucha	Vaskulárne ochorenia
Panická porucha alebo generalizovaná	Anémia
anxieta	Chronický únnavý syndróm
Posttraumatická stresová choroba	Endometrióza
Bulímia	

### Tabuľka 4. Farmakologická liečba – antidepresíva a anxiolytiká (14).

Účinná látka	Dávkovanie	Aplikácia	Poznámky
<b>SSRI</b>			
Citalopram	10 – 30 mg/deň	celý MC alebo len LF	zlepšenie fyzických, kognitívnych a emočných symptómov
Fluoxetin	20 mg/deň	celý MC alebo len LF	signifikantné zlepšenie všetkých príznakov, zníženie libida
Paroxetin	10 – 30 mg/deň	celý MC	zlepšenie všetkých príznakov, zníženie sexuálnych funkcií
Sertralin	50 – 150 mg/deň	celý MC alebo len LF	nežiaduce účinky na GIT a sexuálne funkcie, zlepšenie všetkých príznakov
<b>Serotonergné antidepresíva</b>			
Clomipramine	25 – 75 mg/deň	celý MC alebo len LF	anticholinergný vplyv
<b>Anxiolytiká</b>			
Alprazolam	0,375 – 1,5 mg/deň	len LF	len pri neúčinnosti SSRI

### Tabuľka 5. Farmakologická liečba – hormonálna terapia.

Účinná látka	Dávkovanie	Aplikácia	Poznámky
Leuprolid	3,75 mg i.m.	6 MC	zlepšenie všetkých príznakov
depot	1 x mesačne		indukcia menopauzy
Leuprolin + ovariálne steroidy	3,75 mg i.m.+ E + P*	> ako 6 MC	signifikantné zlepšenie príznakov menopauzy, menší vplyv na PMDP
Goserelin + estrogény	3,6 mg s.c a 28 dní	> ako 6 MC	zlepšenie príznakov menopauzy menší vplyv na PMDP
Danazol	50 – 150 mg/deň	> ako 6 MC	slabý androgénny účinok
COC*	25 – 75 mg/deň	celý MC	variabilný vplyv na PMDP
Progesterón	0,375 – 1,5 mg/deň	LF	otázna účinnosť

\* COC – kombinovaná hormonálna antikoncepcia, E – estrogény, P – progesterón

- dostatočne dlhý spánok,
- zákaz fajčenia,
- abstinencia alkoholu.

### II. Nefarmakologická liečba:

- vyhýbanie sa stresovým podnetom,
- individuálna a skupinová terapia,
- kognitívno-behaviorálna terapia,
- edukácia pacientov o príčinách, diagnostike a príznakoch ochorenia,
- terapia svetlom (10 tis. Lx fluorescenčné žiarenie),
- fytooterapia.

### III. Nutričné doplnky (tabuľka 3).

### IV. Farmakologická liečba:

- andidepresíva a anxiolytiká,
- hormonálna terapia,
- adjuvantná terapia.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) patria v súčasnosti medzi lieky prvej voľby v liečbe PMDP. SSRI zvyšujú koncentráciu serotonínu v synaptickom priestore bez down regulácie serotonínových receptorov a tým zlepšujú príznaky depresie. Metaanalýza 15 randomizovaných štúdií kontrolovaných placebom potvrdila signifikantné zlepšenie všetkých príznakov PMDP pri kontinuálnom dávkovaní počas celého MC ako aj pri dávkovaní len v LF MC (14). Podávanie len v LF minimalizuje výskyt vedľajších nežiaducich účinkov pri dlhodobej aplikácii. Clomipramin patrí do skupiny tricyklických antidepresív ovplyvňujúcich noradrenergny sys-

Tabuľka 6. Farmakologická liečba – adjuvantná terapia.

Účinná látka	Dávkovanie	Aplikácia	Poznámky
<b>Diuretiká</b>			
Spironolaktón	100 mg/deň	LF MC	môže zlepšiť fyzické aj psychické príznaky antagonistu aldosterónu, kalium šetriace diuretikum
<b>Antagonisti dopaminu</b>			
Bromokriptín	7,5 mg/deň	10. – 26. deň MC	elevuje hepatálne a renálne funkcie, mastalgia
<b>NSAID*</b>			
Ibuprofen	500 – 1 000 mg denne	17. – 28. deň MC	znižuje bolesť prsníkov
*NSAID – nesteroidné antireumatika			

tém. Signifikantne znižuje všetky príznaky PMDP. Alprazolam je vysoko účinný benzodiazepín s anxiolytickým účinkom a veľmi dobrým ovplyvnením porúch nálady, iritability a depresie. Pre potencionálnu liekovú závislosť sa odporúča len krátkodobu v LF MC pri nedostatočnej liečebnej odpovedi SSRI (15).

Medzi najčastejšie používané hormonálne prípravky patria agonisti GnRH a kombinovaná hormonálna antikoncepcia. Štúdie s agonistami GnRH dokázali zlepšenie psychických a fyzických príznakov PMS s dobrou toleranciou liečby pacientkami. U žien trpiacich depresiami je ich účinok problematický. Pri stredne závažných depresiách dochádza k čiastočnému zlepšeniu, ale u pacientok so silnými predmenštruačnými depresiami účinok nebol dokázaný (16). Danazol je syntetická látka zasahujúca do ovariálnej syntézy steroidov a do syntézy gonadotropínov v hypofýze. Vedľajšie androgénne účinky (zvýšené ochlpenie, akné, nárast hmotnosti) sa objavujú až u 60 % pacientok (17). Podľa klinických štúdií účinnosť prípravkov kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je skôr dôsledkom estrogénovej komponenty prípravkov, preto je vhodné voliť prípravky s relatívne vyšším estrogénovým potenciálom. Na potlačenie depresívnych symptómov táto liečba nie je efektívna. Úspešnosť liečby gestagénmi v LF MC, ktorá sa vzhľadom k časovaniu symptómov a v súvislosti s metabolizmom progesterónu zdala byť racionálna, sa v klinických štúdiách nepotvrdila (18).

Dvojito slepá štúdia kontrolovaná placebom so spironolaktónom potvrdila jeho účinnosť pri znížení somatických príznakov, depresie a iritability. Bromokriptín má najvýraznejší vplyv na cyklickú

mastalgiu. Ibuprofen významne redukuje bolestivé symptómy a napätie prsníkov (tabuľka 6) (12, 19).

V minulosti používaná chirurgická alebo radiačná ovarektómia v liečbe PMS/PMDP je v súčasnosti postupom non lege artis.

#### Literatúra

1. Dalton K, Greene R. The premenstrual syndrome. *Br Med J* 1953; 1: 1007.
2. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *J Psychiatri Neurosci* 2000; 25 (5): 459–468.
3. Bhatia SC, Bhatia SK. Diagnosis et treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1239–1248.
4. Hammarback S, et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progesterone postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 393–397.
5. Fanta M. Hormonální léčba benigních gynekologických onemocnění: dysmenorey, PMS, děložních myomů. *Mod Gynek Porod* 2000; 3: 499–503.
6. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 259–267.
7. Freeman EW, et al. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 343–351.
8. Steinberg S, et al. A placebo-controlled clinical trial of l-tryptofan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 313–320.
9. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B6 in treatment of premenstrual syndrome. *BMJ* 1999; 318: 1375–1381.
10. Parry BL, Rausch JL. Premenstrual dysphoric disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ, Cancro R, eds. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 1707–1713.
11. Freeman EW, Sondheimer SJ. Premenstrual dysphoric disorder: Recognition and treatment. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5: 30–39.
12. Bowman MA. Premenstrual syndrome. In: Dambro MR, Griffith JA, eds. *Griffith's 5 minute clinical consult*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 862–863.
13. Ward MW, Holimon TD. Calcium treatment for premenstrual syndrome. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1356–1358.
14. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome. *Lancet* 2000; 356: 1131–1136.
15. Diegoli MS, da Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62: 63–67.
16. Brown CS, et al. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 62: 779.
17. Hahn PM, Van Vugt DA, Reidl RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 193–209.
18. Vanselow W, Dennerstein L, Greenwood KM, et al. Effect of progesterone ant its 5 alpha and 5 beta metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996; 17: 29–38.
19. Saksun L, Ostró A, Dankovčík R, Urdzík P, Adam J. Options of breast pain pharmacotherapy. *Acta Chemotherapeutica* 2005; 14: 98–101

#### Záver

Milióny žien v reprodukčnom veku mávajú opakujúce emočné, kognitívne a fyzické príznaky v súvislosti s menštruačným cyklom. Intenzita týchto príznakov má široké rozpätie, od minimálneho dyskomfortu až po celkovú schvátanosť vyžadujúcu si krátkodobú práceneschopnosť a primeranú terapiu. V súčasnosti pri prevládajúci emocionálnych príznakov sú liekom prvej voľby prípravky so skupiny SSRI. Starostlivosť o tieto pacientky by mala byť výsledkom spolupráce gynekológov, psychiatrov, psychologov, internistov a všeobecných lekárov.

#### MUDr. Igor Lazar

II. gynekologicko-pôrodná klinika LF UPJŠ a FNLP, Rastislavova 43, 040 00 Košice  
e-mail: ilazar@iol.sk