

ŠPECIALIZAČNÁ PRÁCA 2016

**P** KAPITOLY MODERNEJ  
PSYCHIATRIE

MUDr. Marína BOROVSÁ

# PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ PORUCHA A ĎALŠIE DEPRESÍVNE PORUCHY U ŽIEN

**RECENZENT** MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck





**P** KAPITOLY MODERNEJ  
**PSYCHIATRIE**

JÚN 2017

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Marína Borovská

# PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ PORUCHA A ĎALŠIE DEPRESÍVNE PORUCHY U ŽIEN

RECENZENT MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.



---

## PREDSLOV

Milí čitatelia, Slovenská psychiatrická spoločnosť SLS vám v edícii Kapitoly modernej psychiatrie, podporovanej spoločnosťou Lundbeck Slovensko, prináša ďalšiu publikáciu, ktorá bola v roku 2016 vyhodnotená ako jedna z dvoch najlepších písomných prác k špecializačnej skúške v odbore psychiatria. Do rúk sa vám dostáva publikácia MUDr. Maríny Borovskej s názvom Premenštruačná dysforická porucha a ďalšie depresívne poruchy u žien, ktorá je venovaná problematike duševných porúch vyskytujúcich sa u žien a zameriava sa najmä na najčastejšie z nich, depresívne poruchy. Ide o aktuálnu tému, ktorú autorka zoširoka rozoberá z rôznych hľadísk bio-psycho-sociálneho modelu, klinickej symptomatiky a priebehových charakteristík. Špeciálnu pozornosť venuje cyklicky sa manifestujúcej premenštruačnej symptomatike, a to najmä preto, že premenštruačná psychická porucha s najťažším priebehom sa v aktuálnej klasifikácii DMS 5 pod názvom Premenštruačná dysforická porucha dostala do kapitoly Depresívne poruchy. Otázkou však zostáva, či ide len o ateoretické a pragmatické zaradenie, alebo aj o biologickú príbuznosť tejto poruchy s depresívnymi poruchami.

Autorka si za cieľ vytýčila predstaviť problematiku v jej komplexnosti, kam patrí aj nejasnosť mnohých aspektov tejto poruchy – okrem nejasnej etiológie a patogenézy je prítomný širokospektrálny a heterogénny klinický obraz, ktorý sťažuje diagnostiku, a v neposlednom rade treba spomenúť aj skutočnosť, že snahy o liečebné ovplyvnenie tiež nebývajú vždy úspešné.

Ide o prácu, ktorá je súčasťou projektu VEGA 2/0057/15 (vedúci projektu prof. RNDr. Daniela Ježová, DrSc., zástupcovia vedúceho projektu: RNDr. Nataša Hlaváčová, PhD. a MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.).

Na záver chcem vyjadriť presvedčenie, že publikácia má veľmi dobrý potenciál nájsť si svojich čitateľov. Predstavuje totiž aj vhodný študijný materiál pre pregraduálnych študentov medicíny, ktorí sa majú záujem hlbšie venovať danej problematike, ale najmä pre postgraduálnych študentov, ktorí sa pripravujú na špecializačnú skúšku v odbore psychiatria, a tiež pre psychológov a gynekológov, keďže ide o multidisciplinárny problém. Súčasne verím, že výskum realizovaný výskumným kolektívom spolupracovníkov Psychiatrickej kliniky LFUK a UN Bratislava, Ústavu experimentálnej endokrinológie Bio-

---

medicínskeho centra SAV a I. Gynekologicko-pôrodníckej kliniky LFUK a UN Bratislava, ktorého súčasťou je aj autorka publikácie, prinesie v budúcnosti zaujímavé výsledky s dopadom nielen na teoretické chápanie poruchy, ale najmä na každodennú klinickú prax.

V Bratislave 4. novembra 2016

*MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.*



---

# OBSAH

PREDSLOV	5
ZOZNAM SKRATIEK	9
ÚVOD	11
1. REPRODUKČNÉ A PSYCHICKÉ ZDRAVIE ŽENY	13
1.1 Reprodukčné zdravie ženy – definícia	13
1.2 Životné obdobia ženy z hľadiska jej reprodukčného cyklu	14
1.3 Hormonálna regulácia reprodukčného života ženy	15
1.4 Cyklické hormonálne zmeny počas fertillného veku ženy	18
2. KLASIFIKÁCIA DEPRESÍVNYCH PORÚCH	21
3. DEPRESÍVNE PORUCHY U ŽIEN	27
3.1. Špecifiká klinického obrazu depresie u žien	27
3.2. Depresívne poruchy a reprodukčné zdravie ženy	28
3.3. Depresia v popôrodnom období	29
3.4. Depresívne poruchy v klimaktériu a v menopauze	32
3.5. Premenštruačná dysfória	33
4. PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ PORUCHA (PMDD)	35
4.1. História pojmu	35
4.2. Etiopatogenéza PMDD	36
4.3. Charakteristika PMDD	40
4.4. Výskyt PMDD	43
4.5. Klinický obraz PMDD	44
4.6. Diagnostika a diferenciálna diagnostika PMDD	46
4.7. Liečba PMDD	50
4.7.1 SSRI antidepressíva v liečbe PMDD	51
4.7.2 Hormonálna liečba PMDD	52
4.7.3 Ďalšie možnosti liečby PMDD	54
ZÁVER	55
ZOZNAM LITERATÚRY	57
PRÍLOHA	61
DOTAZNÍK PRÍTOMNOSTI PRÍZNAKOV PREMENŠTRUAČNEJ DYSFÓRIE (PMDD)	61



# ZOZNAM SKRATIEK

<b>ACE</b>	Angiotenzín-konvertáza (angl. Angiotensin Converting Enzyme)
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropný hormón (angl. Adreno Corticotropine Releasing Hormone)
<b>BAP</b>	Bipolárna afektívna porucha
<b>BDNF</b>	Neurotrofný faktor odvodený od mozgu (angl. Brain Derived Neurotrophic Factor)
<b>CNS</b>	Centrálny nervový systém
<b>CrH</b>	Kortikotropín uvoľňujúci hormón (angl. Corticotropine-Releasing Hormone)
<b>DRSP</b>	Škála denného hodnotenia závažnosti problémov (angl. Daily Rating of Severity of Problems)
<b>FSH</b>	Folikulostimulačný hormón
<b>GABA</b>	Kyselina gama-aminomaslová (angl. Gama-amino-butyric-acid)
<b>GAD</b>	Generalizovaná úzkostná porucha (angl. Generalized Anxiety Disorder)
<b>GnRH</b>	Gonadotropín uvoľňujúci hormón (angl. Gonadotropin Releasing Hormone)
<b>HPA</b>	Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (angl. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
<b>HPG</b>	Hypotalamo-hypofýzo-gonadálna os (angl. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis)
<b>LH</b>	Luteinizačný hormón
<b>LLPDD</b>	Dysforická porucha neskorej luteálnej fázy (angl. Late Luteal Phase Dysphoric Disorder)
<b>PMDD</b>	Premenštruačná dysforická porucha (angl. Premenstrual Dysphoric Disorder)
<b>PMS</b>	Premenštruačný syndróm (angl. Premenstrual Syndrome)
<b>PSST</b>	Škála hodnotenia premenštruačných symptómov (angl. Premenstrual Symptoms Screening Tool)

<b>RAAS</b>	Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (angl. Renin-angiotensin-aldosterone system)
<b>RBD</b>	Krátka rekurentná depresia (angl. Recurrent Brief Depression)
<b>SSRI</b>	Selektívne inhibítory vychytávania sérotonínu (angl. Selective serotonin reuptake inhibitors)
<b>TrH</b>	Tyreotropín uvoľňujúci hormón (angl. Thyrotropin-Releasing Hormone)

# ÚVOD

**Prevalencia duševných porúch v ženskej populácii neustále rastie. Niektoré životné obdobia sú predisponované na ich vyšší výskyt. Nástup menštruácie, cyklické zmeny v priebehu menštruačného cyklu, tehotenstvo, popôrodné obdobie a aj klimaktérium sú typicky rizikovými životnými obdobiami, kedy hormonálne zmeny prispievajú k zmenám psychického stavu ženy. Ukazuje sa teda, že psychické zdravie veľmi úzko súvisí s hormonálnymi zmenami.**

K najčastejším psychickým poruchám, ktoré postihujú ženy, patria depresívne poruchy. Okrem ich typickej klinickej manifestácie v podobe depresívneho syndrómu, ktorý sa vyskytuje najčastejšie pri depresívnej epizóde, recidivujúcej depresívnej poruche či bipolárnej afektívnej poruche, sa popisujú u niektorých žien aj cyklické zmeny rôznych emočných, behaviorálnych a telesných príznakov v priebehu menštruačného cyklu, ktoré v niektorých prípadoch dosahujú takú závažnosť, že spĺňajú diagnostické kritériá klasifikácie DSM 5 pre psychickú poruchu označovanú ako premenštruačná dysforická porucha (PMDD). U iných žien sú premenštruačné symptómy bežnou nezávažnou súčasťou ich života v reprodukčnom veku. V odbornej literatúre sa opisuje široké spektrum takýchto príznakov, preto nie je prekvapujúce, že ich prítomnosť sa uvádza až u 50 – 80 % žien. Ak však premenštruačné symptómy vyraďujú ženu z bežného fungovania, treba im venovať pozornosť a diagnosticky ich posúdiť. Iba takýto prístup umožní ich liečebné ovplyvnenie.

Napriek aktuálnemu zatriedeniu PMDD k depresívnym poruchám jej etiopatogenéza doteraz nebola objasnená. Vzhľadom na to, že symptomatika PMDD je viazaná na luteálnu fázu menštruačného cyklu, počas ktorej dochádza k zmenám hladín ovariálnych hormónov, uvažuje sa v jej etiológii práve o vplyve týchto hormónov. Keďže však viaceré štúdie potvrdili u žien s PMDD fyziologické koncentrácie cirkulujúcich ovariálnych steroidov, začalo sa uvažovať skôr o zvýšenej senzitivite a vulnerabilite žien s PMDD na fyziologické hormonálne zmeny. Zaradenie PMDD k depresívnym poruchám môže naznačovať aj súvislosť so zmenami koncentrácie kortikoidných hormónov.

Premenštruačná symptomatika má potenciál nielen významne znížiť kvalitu života ženy, ale aj sa stať negatívnym faktorom ovplyvňujúcim fungovanie part-

nerských, rodinných a pracovných vzťahov. Je známe, že vnímanie prítomnosti a intenzity premenštruačných príznakov vykazuje etnické a kultúrne rozdiely. Predkladaná publikácia mapuje problematiku psychických porúch u žien, špeciálne sa zameriava na premenštruačné psychické poruchy.

# 1. REPRODUKČNÉ A PSYCHICKÉ ZDRAVIE ŽENY

## 1.1 Reprodukčné zdravie ženy – definícia

Reprodukčné zdravie možno charakterizovať ako stav úplnej fyzickej, duševnej a sociálnej pohody (*WHO 2009*). Nejde teda len o neprítomnosť choroby alebo postihnutia reprodukčného systému a jeho funkcií, ale o pojem rozsiahlejšieho významu. Problematika reprodukčného zdravia ženy je témou, ktorá nie je obmedzená len na oblasť gynekológie a pôrodnictva. Otázky s ňou súvisiace sa dotýkajú rôznych odborov medicíny, filozofie, dokonca sa premietajú aj do právnej oblasti. Reprodukčné zdravie ženy obsahuje celé spektrum prístupov, ktorých spoločnou snahou je zabezpečiť realizáciu jej základných potrieb vrátane intímnych. Širokospektrálnosť problematiky si je možné uvedomiť v kontexte v súčasnosti uznávaného bio-psycho-sociálneho interakčného modelu zdravia. Časťami pojmu reprodukčné zdravie, ktorými sa zaoberá psychiatria, sú najmä psychické a sexuálne zdravie.

Reprodukčné zdravie sa úzko spája s fungovaním endokrinného systému. Je známe, že hormonálne a nervové signály sú vzájomne prepojené. CNS sa zúčastňuje na regulácii takmer všetkých endokrinných funkcií. Hormóny zase ovplyvňujú činnosť CNS (*Ježová 2004*). Štruktúra a funkcie CNS sú podľa súčasných poznatkov ovplyvňované nielen systémovo, ale aj lokálne syntetizovanými hormónmi, ktoré pôsobia pri expresii génov ako tzv. modulačné faktory. Pribúdajúce nové poznatky poukazujú na dôležitý vzájomný vzťah medzi reprodukčnou endokrinológiou a psychiatriou a predpokladá sa jeho potenciál pri vývoji nových možností liečby v tejto oblasti (*Freeman 2007*).

V rôznych obdobiach života ženy dochádza fyziologicky k zmenám hladín reprodukčných hormónov. Tieto zmeny súvisia so zvýšenou vulnerabilitou a so zvýšeným rizikom manifestácie jednotlivých psychických porúch v týchto obdobiach. Z hľadiska reprodukčného a psychického zdravia v živote ženy sú významnými obdobiami najmä tehotenstvo, pôrod a popôrodné obdobie, jednotlivé fázy menštruačného cyklu, psychologické aspekty súvisiace s užívaním antikoncepcie, psychické dôsledky potratu, klimaktérium, infekčné ochorenia a ich psychiatrické komplikácie (HIV/AIDS), neplodnosť a asistovaná reprodukcia, gynekologické ochorenia, ich následky a liečba vrátane chirurgickej. Samotné psychické poruchy tiež ovplyvňujú reprodukčné zdravie. Ak sa psy-

chopatologická symptomatika objaví v časovej súvislosti s kritickými životnými obdobiami (pôrod, klimaktérium), hovoríme o tzv. „generačných poruchách“ (Izáková a Borovská 2014).

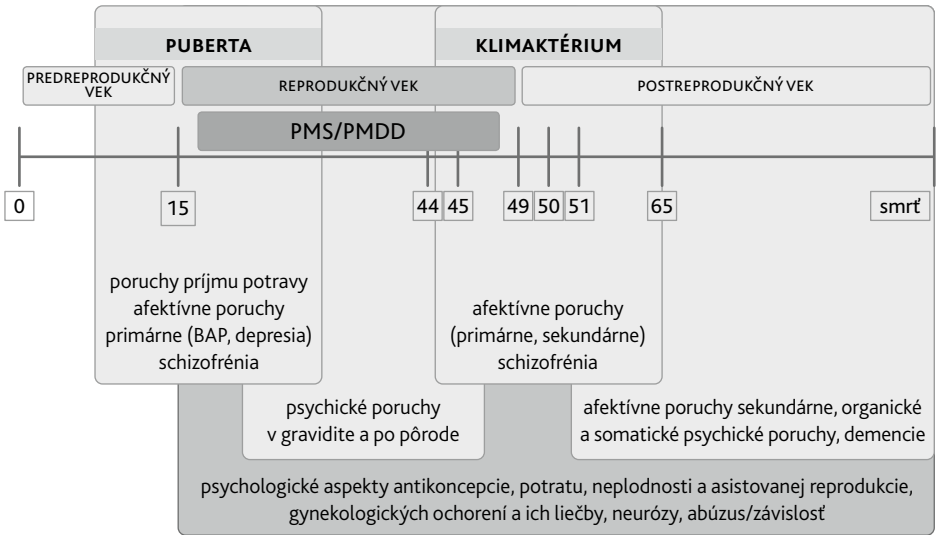
## 1.2 Životné obdobia ženy z hľadiska jej reprodukčného cyklu

Z hľadiska reprodukčného cyklu možno rozdeliť jednotlivé obdobia života ženy na predreprodukčný vek (0 – 14 rokov), reprodukčný vek (15 – 44 rokov) a postreprodukčný vek (45 a viac rokov). Reprodukčný vek sa označuje aj ako tzv. fertílly a je definovaný ako vek, počas ktorého je žena schopná rodiť deti. Prechod medzi týmito obdobiami tvoria puberta a klimaktérium. V jednotlivých obdobiach života ženy sa jej reprodukčné funkcie menia (Forgáčová 2001). So zmenou reprodukčných funkcií sú spojené tiež zmeny hladín pohlavných hormónov, aktivity neuroendokrinných osí a ďalších biologických parametrov (Forgáčová 2001).

V rôznych obdobiach reprodukčného života ženy dochádza k zvýšeniu rizika manifestácie určitých typov psychických porúch. V období puberty je to najmä vyššie riziko výskytu porúch príjmu potravy, ďalej primárnych afektívnych porúch, ale i schizofrénie. Vo vlastnom reprodukčnom veku narastá výskyt psychických porúch súvisiacich s menštruačným cyklom a manifestujúcich sa v peripartálnom období. Nástup klimaktéria predstavuje z hľadiska výskytu psychických porúch obdobie zvýšeného rizika rozvoja primárnej a sekundárnej afektívnej poruchy, ale i neskorej schizofrénie. V postreprodukčnom veku života ženy je pozorovaný vyšší výskyt sekundárnych afektívnych porúch, organických a psychických porúch sprevádzajúcich somatické ochorenia, ako i rozvoj procesu demencie (obr. č. 1).



obr. č. 1 Výskyt psychických porúch v priebehu reprodukčného cyklu ženy



### 1.3 Hormonálna regulácia reprodukčného života ženy

Základom hormonálnej regulácie reprodukčného života ženy je funkcia vaječníka (Borovský 2001). Ovária, okrem vajíčok potrebných pre reprodukciu, vytvára hormóny, ktoré riadia nielen sexuálny život ženy, ale ovplyvňujú aj mnoho ďalších funkcií.

V období fertlitého života ženy dochádza k pravidelným cyklickým zmenám gonadotropných a gonadálnych hormónov tvorených osou hypotalamus – hypofýza – gonády. Správna súhra hormónov tejto osi vyvoláva zmeny v cieľových tkanivách a pravidelný menštruačný cyklus.

Hypotalamo-hypofyzárna časť osi je tvorená adenohipofyzárnymi hormónmi, folikulostimulujúcim hormónom (FSH) a luteinizačným hormónom (LH) a hypotalamickým gonadotropín uvoľňujúcim hormónom (GnRH), ktorého úlohou je regulácia tvorby FSH a LH. Bunky produkujúce GnRH sú lokalizované v hypotalame. Produkcia GnRH je ovplyvnená noradrenalínom a mechanizmom spätnej väzby periférnymi pohlavnými steroidmi. FSH a LH stimulujú uvoľňovanie pohlavných steroidov z ovária a tiež androgénov z kôry nadobličiek. Pohlavné steroidy zohrávajú dôležitú úlohu vo vývoji CNS v organizácii štruktúr sexuálneho dimorfizmu. FSH a LH sa vylučujú pulzatívne. U ovulujúcich žien sú fyziologické sérové hodnoty LH v rozmedzí 5 – 25 IU/l a FSH 5 – 30 IU/l.

Prirodzené estrogény sú 18-uhlíkové steroidy s aromatickým A-kruhom, fenolickou hydroxylovou skupinou na uhlíku C3 a inou hydroxylovou skupinou (estradiol) alebo ketónom (estrón) na uhlíku C17. Začínajú sa tvoriť už intrauterinne medzi 8. – 10. týždňom vývoja embrya. Hlavným estrogénom vylučovaným ováriom a najúčinnnejším, prirodzene sa vyskytujúcim estrogénom je estradiol. Estrogény podporujú u žien vývoj sekundárnych pohlavných znakov a reprodukčných orgánov. Podobne ako iné steroidné hormóny pôsobia estrogény v cieľových tkanivách cez väzbu na jadrové receptory steroidov s rozšírenou transkripciou mRNA, ktorá následne vyvolá zvýšenú syntézu proteínov v bunkách cytoplazmy. Estrogény sa podieľajú na regulácii neuronálnej aktivity predovšetkým v oblasti kortexu, hypotalamu, hipokampu a limbického systému (*Studd a Nappi 2012*). V týchto oblastiach sa sústreďujú regulácie expície génov pre BDNF (brain derived neurotrophic factor), neurotransmiterových receptorov a enzýmov zúčastnených v syntéze a metabolizme neurotransmiterov (*Wise a kol. 2008*). V CNS možno estrogény označiť ako neuroprotektívne faktory. Vo vysokom zastúpení sa estrogénové receptory nachádzajú v hipokampe, ktorý zohráva integrálnu úlohu v regulácii hypotalamo-hypofyzárnej gonadálnej a adrenálnej aktivity. Pozitívne ovplyvňujú tiež dopamínernú aktivitu. V dôsledku toho po menopauze dochádza napríklad k zvýšeniu rizika rozvoja tardívnych dyskinéz. Estrogény zlepšujú pamäť a kognitívne procesy. Pre prokognitívny efekt je možné ich využiť aj pri adjuvantnej liečbe Alzheimerovej demencie. Estrogény zvyšujú aktivitu sérotonínergického systému, ovplyvňujú aktivitu štítnej žľazy a fyziologickú cirkadiánu rytmicitu a tým zasahujú do patofyziológie depresie (*Studd a Nappi 2012*). Selektívne a v závislosti od dávky modulujú synaptickú neurotransmisiu. Po ovariektómii dochádza často k poruchám nálady. Hypoestrogénna fáza menštruačného cyklu je typicky spojená s premenštruačnou dysfóriou. Interakcia estrogénov a sérotonínergickej neurotransmisie je komplexná a má integrálny vzťah k psychickým poruchám u žien (*Freeman 2007, Stahl 2001*). Platí i opačný vzťah: antidepresíva zvyšujúce hladiny sérotonínu pozitívne ovplyvňujú i príznaky vznikajúce v dôsledku vyhasínania hormonálnej činnosti ovárií, ako sú napríklad vazomotorické symptómy (*Freeman 2007*).

Progesterón, 21-karboxyteroid, je hlavný hormón vylučovaný žltým telieskom (corpus luteum). Má progestagénny účinok, teda indukuje sekrečnú aktivitu v endometriu na estrogénmi pripravenom utere ako prípravu na implantáciu oplodneného vajíčka. Ostatné účinky zahŕňajú inhibíciu kontrakcií uteru, zvýšenú viskozitu cervikálneho hlienu, vývoj žliaz v prsníkoch a zvýšenú bazálnu

teplotu. Progesterón má anxiogénne vlastnosti, jeho metabolity však pôsobia anxiolyticky a hypnoticky. Ovplyvňuje tiež GABA-ergickú a sérotonínergickú neurotransmisiu. Tvorba progesterónu závisí od dostupnosti LDL cholesterolu, ktorý je substrátom pre steroidogénu. Väčšina vytvoreného progesterónu je bunkami téky konvertovaná na androstendión, čo tiež ovplyvňuje jeho množstvo. Pred ovuláciou majú granulomatózne bunky žltého telieska obmedzený prístup k cirkulujúcej krvi, a teda k plazmatickému LDL cholesterolu. Po ovulácii sa však vaskularizujú a plazmatický LDL cholesterol sa stáva dostupný ako najdôležitejší substrát na syntézu progesterónu žltým telieskom. Zvýšená syntéza progesterónu žltým telieskom je dôsledkom zvýšenej dostupnosti substrátu. Vrchol sekrécie progesterónu nastáva 8 dní po ovulácii, t. j. v čase maximálnej vaskularizácie buniek granulózy. Podobne ako estrogény pôsobí progesterón pri regulácii génovej transkripcie naviazaním sa na glukokortikoidné receptory. Niektoré metabolity progesterónu, ako napr. 3-alfa-hydroxy-5-alfa-dihydroprogesterón a 3-alfa-alfatetrahydrodeoxykortikosterón, interagujú s GABA receptormi a majú analgetický, anxiolytický a anestetický účinok.

Ovárium tiež syntetizuje androgénne steroidy. Hlavným ováriálnym androsterónom je androstendión. Ten sa čiastočne vylučuje do plazmy a zostávajúca časť sa konvertuje na estrogény v granulózových bunkách ovária alebo na testosterón v interstíciu. Taktiež sa môže konvertovať na testosterón a na estrogény aj v periférnych tkanivách. Testosterón sa tiež tvorí v nadobličkách. Hladina androgénov je u žien 10 – 30-krát nižšia ako u mužov (*Pečeňák 2001*). U žien, podobne ako u mužov, zvyšuje testosterón sexuálnu apetenciu a ovplyvňuje prežívanie sexuálneho uspokojenia (*Eriksson a kol. 2000*). Testosterón a dihydrotestosterón reagujú s androgénnymi receptormi a indukujú virilizáciu ženy.

Modulačným mechanizmom môžu pohlavné steroidy ovplyvniť v podstate všetky známe systémy v CNS (*Pečeňák 2001*). Pri modulácii sérotonínergickej neurotransmisie reagujú rôzne štruktúry CNS na prítomnosť pohlavných steroidov odlišnou zmenou expresie sérotonínergických receptorov. Odpoveď CNS na pohlavné steroidy je teda regionálne podmienená (*Pečeňák 2001*). Pohlavné hormóny sa tvoria a vylučujú i priamo v neurónoch CNS ako tzv. neurosteroidy. Okrem modulačného účinku na riadiace systémy zároveň ovplyvňujú pôsobenie pohlavných steroidov (*Pečeňák 2001*).

Ďalšie ováriálne hormóny, ako sú relaxín, oxytocín a vazopresín, folikulárny inhibín, aktivín, folikuly regulujúci proteín, gonadokriníny a pod., majú v ľudskej fyziológii doteraz nejasnú úlohu.

## 1.4 Cyklické hormonálne zmeny počas fertillného veku ženy

Fertillný vek ženy je charakterizovaný cyklicky sa opakujúcimi fyziologickými zmenami organizmu, ktoré vedú k ovulácii a následne k dozretiu žltého telieska a vylučovaniu hormónov podporujúcich gestáciu. Normálny menštruačný cyklus pozostáva z folikulárnej a luteálnej fázy. Folikulárnu fázu možno podľa charakteru procesov, ktoré počas nej prebiehajú, nazvať aj ako proliferatívna. Podobne výstižným názvom pre luteálnu fázu je tiež sekretorická fáza. Sekrécia FSH a LH je regulovaná najmä negatívnou spätnou kontrolnou väzbou ovariálnymi steroidmi, z nich najmä estradiolu, a pravdepodobne inhibínu. Sekrécia FSH je postupne inhibovaná súčasným narastaním koncentrácie estrogénov, teda typickou negatívnou spätnou väzbou. Opačný mechanizmus regulácie je pri sekrécii LH. Tá je najväčšmi potlačená estrogénmi nízkej koncentrácie a vylučovanie LH sa zvyšuje so stúpajúcim a pretrvávajúcim zvýšením estradiolu, čiže tzv. pozitívnou kontrolnou spätnou väzbou. Negatívna spätná väzba estrogénov pôsobí na úrovni hypotalamu aj hypofýzy, zatiaľ čo pozitívna spätná väzba účinkuje primárne na úrovni hypofýzy.

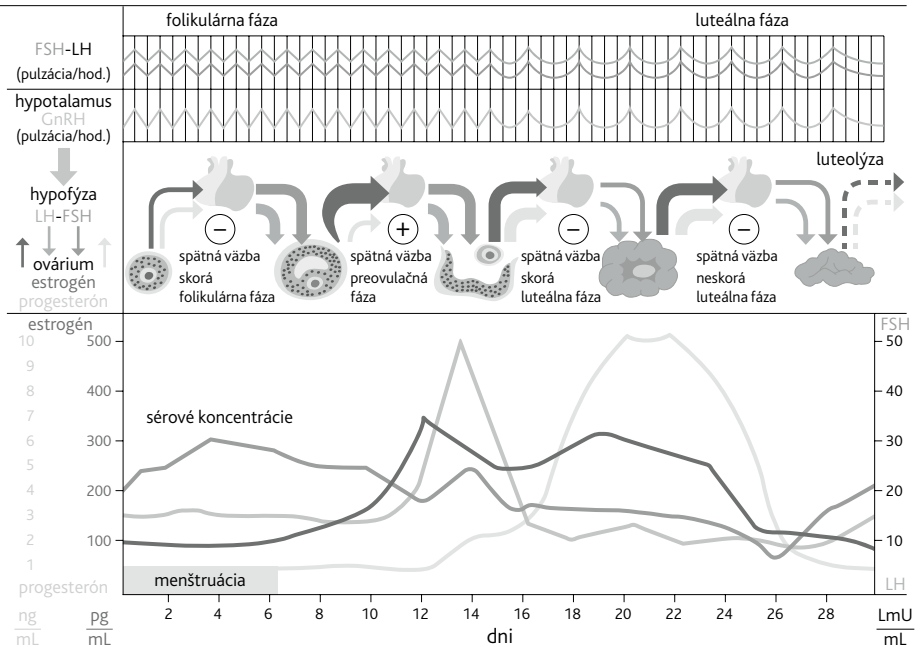
Dĺžka normálneho menštruačného cyklu sa definuje ako čas od začiatku epizódy jedného menštruačného krvácania do začiatku nasledujúceho. U žien v reprodukčnom veku je fyziologicky priemerná dĺžka menštruačného cyklu  $28 \pm 3$  dni a priemerné trvanie menštruácie je  $4 \pm 2$  dni (Borovský, 2001). Dlhšie menštruačné cykly sú často charakterizované anovuláciou a objavujú sa v čase menarché a pred menopauzou. Na konci menštruačného cyklu a v čase znižovania činnosti žltého telieska klesá plazmatická koncentrácia estrogénov a progesterónu a súčasne sa zvyšuje koncentrácia cirkulujúceho FSH. Pod vplyvom zvýšenej hladiny FSH sa začína rast folikulov a vyvíja sa folikul, ktorý bude dominantný v ďalšom cykle.

Po začiatku menštruácie pokračuje vývoj folikulov, ale koncentrácia FSH klesá. Približne 8 – 10 dní pred vrcholom LH v strede cyklu sa začína zvyšovať hladina plazmatického estradiolu ako výsledok sekrécie estradiolu granulózovými bunkami narastajúceho dominantného folikulu. Počas druhej polovice folikulárnej fázy sa začína zvyšovať aj koncentrácia LH mechanizmom pozitívnej spätnej väzby. Tesne pred ovuláciou dosahuje sekrécia estradiolu vrchol a potom klesá. Bezprostredne nato ďalšie zvyšovanie plazmatickej koncentrácie LH zabezpečí konečné zrenie folikulu. Po dozretí folikulu dochádza k ruptúre a ovulácii, čo nasleduje 16 – 23 hodín po vrchole LH. Súčasne so vzostupom hladiny LH po-

zorujeme menší vzostup plazmatickej koncentrácie FSH. Fyziologický význam tohto javu je doteraz nejasný. Aj hladina plazmatického progesterónu sa začína zvyšovať práve pred stredom cyklu a podporuje pozitívny účinok spätnej väzby estradiolu na sekréciu LH.

Na začiatku luteálnej fázy klesá hladina plazmatických gonadotropínov a koncentrácia progesterónu v plazme stúpa. Sekundárny vzostup estrogénov spôsobuje ďalšiu supresiu gonadotropínov. S blížiacim sa koncom luteálnej fázy klesajú hladiny progesterónu a estrogénov a koncentrácia FSH začína stúpať, aby podnietila vývoj ďalšieho folikulu a ďalší menštruačný cyklus (obr. 2).

obr. č. 2 Hormonálne zmeny v priebehu menštruačného cyklu (podľa Borovský a Krištúfková 2009).



Pre ovulačný cyklus sú charakteristické bifázické zmeny bazálnej telesnej teploty. Spôsobujú ich zmeny koncentrácie progesterónu. Vzostup bazálnej telesnej teploty od 0,3 do 0,5 stupňa Celzia sa začína po ovulácii, pretráva počas luteálnej fázy a vracia sa na normálne hodnoty, t. j. 36,2 – 36,4 stupňa Celzia po začiatku nasledujúcej menštruácie.

Počas luteálnej fázy menštruačného cyklu dochádza vplyvom zvýšenej koncentrácie progesterónu k zvýšeniu renálnych strát sodíka. Tento jav, a pravdepodobne i ďalšie doteraz nie celkom objasnené faktory, vedie k aktivácii renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Juxtaglomerulárne bunky uložené v stene aferentných arteriol obličiek a bunky macula densa uložené na začiatku distálnych tubulov v obličkách začnú vylučovať enzymatický proteín renín. Renín v plazme katalyzuje premenu pečeňou syntetizovaného angiotenzinogénu na angiotenzín I a ďalej pôsobením enzýmu angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) vzniká angiotenzín II. Tento stimuluje sekréciu mineralokortikoidu aldosterónu v nadobličkách. Sekréciu aldosterónu tiež stimuluje adrenokortikotropný hormón (ACTH) produkovaný hypofýzou. Zvýšené koncentrácie renínu a aldosterónu v plazme bývajú v gravidite (*Macho, Zlatoš a Hulín 2009*). Aldosterón pôsobí prostredníctvom mineralokortikoidných receptorov a pre mediovanie jeho účinkov je nevyhnutná prítomnosť enzýmu 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2. V poslednom období sa zistilo, že tento typ enzýmu sa okrem periférie vyskytuje aj v niektorých oblastiach mozgu, napr. hypotalame, hipokampe, v amygdale a v nucleus tracti solitarii (*Geerling a Loewy 2009, Zhang a kol. 2006*). V mozgu sa aldosterón zúčastňuje centrálnej regulácie krvného tlaku, regulácie hospodárenia s vodou a minerálmi, ovplyvňuje neurogenézu a má vzťah k depresii a úzkosti. Preklinické i klinické výskumy naznačujú, že aldosterón by mohol mať úlohu v skorých fázach depresie (*Hlaváčová a kol. 2012, Franklin a kol. 2012*). Aldosterón sa spolu s ďalšími látkami zúčastňuje aj stresovej reakcie organizmu.

Stres má na reprodukčné zdravie významný vplyv. Mediátory stresovej reakcie kortikotropín uvoľňujúci hormón (CrH), adrenokortikotropný hormón (ACTH), B-endorfín a kortikosteroidy zasahujú do reprodukcie inhibíciou sekrécie GnRH, LH a súčasne blokadou efektu gonadotropínov na úrovni pohlavných žliaz. Pri depresii je zvýšená hladina CrH a znížená odpoveď v CrH aj v TrH (tyreotropín uvoľňujúci hormón) teste (*Isogawa a kol. 2005*).

Súčasný veľmi dynamický spôsob života spojený so zvýšením dlhodobého pôsobiacего stresu, negatívnych faktorov prostredia a životného štýlu významne ovplyvňuje stav reprodukčného zdravia populácie.

## 2. KLASIFIKÁCIA DEPRESÍVNYCH PORÚCH

Afektívne poruchy alebo poruchy nálady nájdeme v dielach básnikov i v lekárskejších spisoch od počiatku duchovnej histórie (Höschl 2004). Pojmy melanchólia a mánia poznali už v časoch starovekého Grécka. Hipokrates opísal melanchóliu, ktorej význam v gréčtine predstavuje slovné spojenie „čierna žľč“.

Depresia je všeobecne uznaná ako najťažšie prežívané duševné ochorenie (Koníková 2008). Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) ju označuje za ochorenie, ktoré najčastejšie vyraduje človeka z bežného života. S depresívnymi poruchami sa stretávame vo všetkých vekových skupinách pacientov. Ich prevalencia stúpa. Celoživotná prevalencia vo všeobecnej populácii pre depresiu spĺňajúcu štandardné diagnostické kritériá sa uvádza 4 – 6 %, pri širšom chápaní tejto poruchy dokonca 16,0 – 17,1 % (Kořínková a kol. 2011). Najvyššia prevalencia je vo vekovej skupine 40 – 55 rokov (Heretik a kol. 2003). Epidemiologická štúdia EPID, ktorá sa realizovala na Slovensku, uvádza polročnú prevalenciu 12,8 % (Heretik a kol. 2003). Depresívne poruchy sú dvojnásobne častejšie u žien ako u mužov (2:1) (Kořínková a kol. 2011). Uvedený pomer platí najmä v reprodukčnom veku. Po 55. roku života sa rodová prevalencia depresie vyrovnáva (Wise, Felker, Stahl 2008). Vo všeobecnosti možno povedať, že publikované epidemiologické dáta o výskyte depresie sa rôznia, pričom novšie epidemiologické štúdie chýbajú. Dôvodom je použitie nejednotných diagnostických skriningových kritérií, ale aj kultúrne a etnické rozdiely v klinickom prejave poruchy. WHO predpokladá, že do roku 2020 bude depresia spolu s kardiovaskulárnymi chorobami najčastejšie sa vyskytujúcim ochorením (WHO, Mental Health 2001, Moussavi a kol. 2007, World Federation for Mental Health 2012).

K prvým klasifikáciám porúch nálady patrí kraepelinovské delenie tzv. maniodepresívnych psychóz na manické, depresívne a zmiešané stavy. Na základe Kraepelinovho systému sú vytvorené aj súčasné klasifikácie v psychiatrii (Höschl 2004, Fleischer 2010). V rôznych klasifikačných systémoch sú depresívne poruchy zoskupené do viacerých syndromologických a nozologických kategórií (Höschl 2004).

Staršie delenia, ktoré vychádzajú z predpokladanej vyvolávajúcej príčiny, rozdeľujú depresie na reaktívne, neurotické, endogénne, symptomatické, organické, farmakogénne či intoxikačné. Pri reaktívnej depresívnej poruche možno

identifikovať psychologicky zrozumiteľnú príčinu rozvoja stavu. Depresívne príznaky sa pri nej charakteristicky zvyrazňujú večer a pri únave. Neurotická depresia má často kolísavý priebeh, nie sú zreteľné jednotlivé fázy ochorenia. Endogénna depresia vzniká bez zjavnej príčiny, v jej klinickom obraze sú typické ranné pesimá a porucha spánku so skorým ranným prebúdzaním. Často však pozorujeme tzv. endoreaktívnu bázu poruchy, keď životná záťažová situácia vyprovokuje manifestáciu endogénnej predispozície. Depresívna symptomatika sa môže vyskytnúť aj ako súčasť iných psychických porúch alebo môže sprevádzať telesné ochorenia.

Iné delenie rozlišuje primárne a sekundárne depresívne poruchy. Pri tzv. primárnych (endogénnych) depresívnych poruchách je porušená neurotransmisia a zmena citlivosti niektorých receptorov sérotonínergickej, noradrenergickej a dopamínergickej neurotransmisie. Ich etiológia nie je dostatočne objasnená. Sekundárne depresie vznikajú následkom poškodenia mozgu, ako dôsledok telesného ochorenia alebo účinkom psychoaktívnych látok a niektorých liekov.

V súčasnosti sa v psychiatrii používajú predovšetkým dva klasifikačné systémy, t. j. v európskych krajinách Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia (MKCH 10 1992) a Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch 5. revízia v USA (DSM 5 2013). Napriek veľkému časovému odstupu ich uvedenia do praxe majú spoločný základný princíp. Možno ho charakterizovať ako ateoretický, pragmatický a fenomenologický.

Ostatná 10. revízia MKCH je v klinickej praxi už zaužívaným nástrojom. MKCH 10 zaraďuje depresie do diagnostických kategórií podľa príznakov a priebehu a len čiastočne zohľadňuje etiológiu poruchy (tab. 1) (Kořínková a kol. 2011). Pri diagnostike hodnotíme prítomnosť symptómov, ich trvanie a vplyv na fungovanie pacienta (tab. 2). Prítomná porucha je zaradená na základe príčiny, polarity, intenzity a trvania. Jednotlivá fáza je špecifikovaná mierou závažnosti, výskytom psychotických príznakov a výskytom somatického syndrómu (Koníková 2008).



**tab. 1** Klasifikácia depresívnych porúch podľa MKCH-10  
(MKCH-10 1992, upravené podľa Koníková 2008)

Hlavná forma	Kód diagnózy	Subforma
depresívna epizóda	F32.0,1,2,3	ľahká stredne ťažká
recidivujúca (rekurentná) depresívna epizóda	F33.0,1,2,3	ťažká bez psychotických príznakov ťažká s psychotickými príznakmi
bipolárna afektívna porucha, terajšia epizóda depresie	F31.3,4,5	
pretrvávajúca afektívna porucha	F34	
iné afektívne poruchy	F38	
nešpecifikované afektívne poruchy	F39	
krátkodobá/predĺžená depresívna reakcia	F43.20,21	
organická/symptomatická depresívna porucha	F06.32	
návykovými látkami vyvolaná depresívna porucha	F1x.54 F1x.72	

tab. 2 Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu podľa MKCH 10 (Pečeňák 2014)

symptómy		opis/komentár	závažnosť		
			ľahká	stredná	ťažká
typické symptómy	depresívna nálada	Pacient ju môže opisovať ako smútok, „nanič“ náladu, depresiu, „nijakú náladu“.	najmenej dva symptómy	najmenej dva symptómy	všetky tri symptómy
	strata záujmov a potešenia (anhedónia)	Pacient opisuje zníženie záujmov a aktivít v rôznych oblastiach, ktoré mu predtým spôsobovali potešenie, prípadne zníženie týchto záujmov.			
	zníženie energie a unaviteľnosť	Pretrvávajúci pocit slabosti, únavy, vyčerpanosti. Ak je silný, pacient takmer nie je schopný vykonávať bežné aktivity (základná sebaobsluha).			
ďalšie symptómy	problémy s rozmyšľaním a koncentráciou	Neschopnosť vykonávať aktivity, kde sa vyžaduje sústredenie. Problematické rozhodovanie sa v bežných situáciách.	najmenej jeden (najmenej 4 celkovo)	najmenej 3	najmenej 4
	znížené sebavedomie	Pocity inferiority oproti ostatným. Strata nálady, pocity zlyhania v budúcnosti.			
	pocity viny alebo zbytočnosti	Bolestné spomienky na činy vykonané v minulosti, ktoré sa vymykajú kontrole. Zvýraznené pocity viny, ktoré sú v rozpore s hodnotením iných.			
	pesimistický pohľad na budúcnosť	Pesimistický pohľad na budúcnosť, ktorý môže viesť k redukcii bežných aktivít. Pocit, že zapájanie sa do nových aktivít nemá žiadny význam či zmysel.			
	myšlienky na sebapoškodenie alebo samovraždu	Pretrvávajúce myšlienky na ublíženie sebe samému. Je lepšie nežiť. Plány na samovraždu.			
	psychomotorická retardácia alebo agitovanosť	Agitovanosť je obvyčajne prítomná u pacientov so zvýšenou úzkosťou. Inhibícia môže mať v extrémnom prípade charakter stuporu.			
	zmeny chuti do jedla a zmena hmotnosti	Za klinicky významnú sa považuje zmena o 5 % v priebehu mesiaca. Zvýšená chuť do jedla sa vyskytuje pri atypickej depresii.			
	poruchy spánku	Akýkoľvek typ poruchy – problém so zaspávaním, s udržaním spánku či predčasné prebúdzenie sa (to je typické pre tzv. endogénnu depresiu). Zvýšená spavosť pri atypickej depresii.			

Pre diagnostiku depresívnej epizódy je dôležité aj časové kritérium, t. j. trvanie symptómov minimálne dva týždne.

V kapitole afektívnych porúch F3 sa depresívne epizódy vyskytujú pri diagnóze Bipolárnej afektívnej poruchy F31; Depresívnej epizóde F32; Recidivujúcej (rekurentnej) depresívnej poruche F33; Trvalých poruchách nálady F34; Iných poruchách nálady F38 a Nešpecifikovanej poruche nálady F39. Predpokladá sa, že depresívna porucha bez epizódy mánie alebo hypománie, čiže unipolárna depresia, sa v mnohých charakteristikách odlišuje od bipolárnej afektívnej poruchy, ktorá nastupuje v mladšom veku a pri ktorej sa tieto epizódy vyskytujú. Výskyt viacerých depresívnych epizód je klasifikovaný ako recidivujúca depresívna porucha. V kapitole organických a symptomatických porúch sa depresívna porucha kóduje ako Organické afektívne poruchy F06.32.

Klasifikácia DSM 5 bola vydaná v roku 2013 a do širokého praktického používania sa dostala po 2 rokoch. Napriek dlhým diskusiám a napätému očakávaniu, ktoré predchádzali jej vydaniu, je postavená na rovnakých princípoch ako predchádzajúce klasifikácie. Pre diagnostickú kategóriu afektívnych porúch však prináša niekoľko novinek. Z formálneho aj obsahového hľadiska je prítomná závažná zmena – v DSM 5 už nenájdeme kapitolu „Poruchy nálady“ (Mood disorders), ale dve samostatné diagnostické triedy Bipolárna porucha a pridružené poruchy (Bipolar and Related Disorders) a Depresívne poruchy (Depressive Disorders). Diagnostické kritériá pre depresívnu epizódu sa nemenia. Pre presnejšie zaradenie sa využijú špecifikátory pre závažnosť, prítomnosť psychotických príznakov a pre prítomnosť remisie. Ďalej je možné použiť nekódovateľné špecifikátory: „s úzkostným distresom“ (with anxious distress), „so zmiešanými črtami“ (with mixed features), s melancholickými črtami, atypickými črtami, psychotickými črtami kongruentnými a nekongruentnými s náladou, s katatóniou, s peripartálnym začiatkom a so sezónnymi charakteristikami (to len pri rekurentných epizódach). Prvé dva špecifikátory sú nové (*Pečeňák 2014*).

Samostatná kapitola Depresívne poruchy obsahuje psychické poruchy, ktorých spoločnou charakteristikou je prítomnosť pocitov smútku, apatickej alebo podráždenej nálady sprevádzanej somatickými a kognitívnymi zmenami. Súčasne tieto príznaky výrazne ovplyvňujú funkčné schopnosti jedinca (*DSM 5 2013*). Ich prehľad je uvedený v tab. 3. Jednotlivé poruchy sa od seba odlišujú dĺžkou trvania, časom objavenia sa symptómov (timing) a predpokladanou etiológiou (*DSM 5 2013*). Na základe nových poznatkov je súčasťou kapitoly aj

nová diagnostická kategória vyskytujúca sa u žien s ovulačnými cyklami nazývaná Premenštruačná dysforická porucha (PMDD). Bližšie sa PMDD budeme venovať v ďalších kapitolách.

tab. 3 Prehľad kapitoly Depresívne poruchy podľa DSM 5 (2013)

Porucha	Kód zodpovedajúci MKCH 10	Subforma
disruptívna dysregulatívna porucha	F34.8	
veľká depresívna porucha 1. ojedinelá epizóda 2. rekurentná epizóda	F32.0, 1, 2, 3, 4, 5, 9 F33.0.1.2.3.4.1.42.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mierna</li> <li>• stredne ťažká</li> <li>• ťažká bez psychotických príznakov</li> <li>• ťažká s psychotickými príznakmi</li> <li>• v čiastočnej remisii</li> <li>• v plnej remisii</li> <li>• nešpecifikovaná</li> </ul>
perzistujúca depresívna porucha (dystýmia)	F34.1	
premenštruačná dysforická porucha	N94.3	
depresívna porucha vyvolaná užívaním látok/liekov		
depresívna porucha spôsobená iným somatickým ochorením	F06.31, 32, 34	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s depresívnymi znakmi</li> <li>• so znakmi veľkej depresívnej epizódy</li> <li>• so zmiešanými znakmi</li> </ul>
iná špecifikovaná depresívna porucha	F32.8	
nešpecifikovaná depresívna porucha	F32.9	

## 3. DEPRESÍVNE PORUCHY U ŽIEN

### 3.1. Špecifiká klinického obrazu depresie u žien

Z hľadiska afektívnych porúch predstavujú ženy „hlavné užívateľky“ psychiatrickej starostlivosti a tvoria 60 – 70 % pacientov liečených na depresívnu poruchu (Kráľová 2001). Rodové rozdiely sa pri afektívnych poruchách prejavujú vo viacerých oblastiach. Prvou je už spomínaná vyššia prevalencia depresívnych porúch u žien. Diskutuje sa však aj o možnosti, že častejší výskyt depresie u žien je artefaktom nerozpoznanej, a teda „poddiagnostikovanej“ depresie u mužov (Kořínková a kol. 2001). Ako už bolo spomenuté, rodové rozdiely majú aj svoju časovú prezentáciu (Wise, Felker, Stahl 2008).

Rozdiely v klinickom obraze sa týkajú prezentácie symptómov, závažnosti i priebehu depresívnej poruchy. Ženy obyčajne expresívnejšie a ochotnejšie referujú príznaky a tiež častejšie vyhľadávajú odbornú pomoc. To môže do určitej miery vplývať na celkovo väčší počet príznakov a aj ich väčšiu variabilitu v rámci depresívnej epizódy. V diagnostickom procese by sa malo myslieť aj na skutočnosť, že u žien je častejší výskyt somatických príznakov, rôznych atypických telesných a reverzných vegetatívnych príznakov (Kráľová 2001). Ako príklad možno uviesť zvýšenú chuť do jedla, prírastok hmotnosti a hypersomniu. Z atypických somatických príznakov sú časté algie. Najčastejšie ide o difúznu nešpecifickú bolesť, ktorá postihuje viac orgánových systémov a má negatívny vplyv na aktivity bežného dňa. Medicínsky je často nevysvetliteľná a nedostatočne odpovedá na liečbu analgetikami. Niekedy je možné pozorovať jej spontánny, nezriedka aj sezónny ústup (Izáková a kol. 2012). Anxióznou symptomatiku v rámci depresívnej poruchy tiež pozorujeme častejšie u žien ako u mužov. V depresívnych obsahoch myslenia u žien dominujú autoakuzácie, insuficienčné a obavné obsahy. Častejšia je aj znížená sexuálna apetencia. Uvedené rozdiely sa však vyskytujú najmä pri miernych a stredne ťažkých stavoch. Pri ťažkých formách depresie nebývajú pozorované (Ernst a Angst 1992).

Z hľadiska suicidality páchajú ženy 4-krát častejšie suicidálne pokusy v porovnaní s mužmi, u mužov je však 8-krát častejšie dokonané suicídium (Izáková, Novotný a André 2006). Ženy pri suicídiu používajú najmä tzv. mäkké metódy, ako napríklad užitie liekov a iné intoxikácie. Muži siahajú po metódach s vyššou mierou letality.

Rodové rozdiely sa zaznamenali aj v priebehu poruchy, u žien je potrebné myslieť na vyššiu pravdepodobnosť rekurencie, vyššiu tendenciu k chronifikácii a tiež väčšiu citlivosť na provokujúce faktory (Králová 2001). Provokujúcim faktorom pritom môže byť nielen stresová udalosť v živote ženy, ale aj udalosti týkajúce sa jej blízkych. U žien vo fertiltom veku sa zaznamenal vyšší sezónny výskyt depresie (Králová 2001). Významným spúšťačom depresívnej epizódy bývajú zmeny hormonálnych hladín v rôznych obdobiach reprodukčného cyklu. Medzi časté komorbidity u žien trpiacich depresiou patria poruchy, u ktorých sa predpokladá súvis s porušenou sérotonínergickou neurotransmisiou. Z psychiatrických komorbidít sú to najmä úzkostné poruchy a poruchy príjmu potravy, zo somatických poruchy štítnej žľazy, migréna a poruchy imunitného systému (O'Keane 2000).

V diagnostickom procese je potrebné snažiť sa identifikovať uvedené provokujúce a precipitujúce faktory.

### 3.2. Depresívne poruchy a reprodukčné zdravie ženy

V jednotlivých obdobiach životného cyklu ženy sa vzhľadom na jej odlišné reprodukčné funkcie menia hladiny pohlavných hormónov i aktivita neuroendokrinných osí a ďalších biologických parametrov (Forgáčová 2001). Pri manifestácii afektívnej poruchy viazanej na určité obdobie životného cyklu ženy hovoríme o tzv. rodovo špecifických poruchách nálady (gender-specific mood disorders).

V súvislosti so životným cyklom žien sa uvádza termín reprodukčná depresia (Studd a Nappi 2012). Táto porucha je viazaná na hormonálne zmeny v priebehu životného cyklu ženy, akými sú opakujúce sa zmeny hladín hormónov v rámci menštruačného cyklu, gravidita, pôrod a popôrodné obdobie, klimaktérium a menopauza. Jej klinickou manifestáciou v priebehu života u predisponovanej ženy sú PMDD, popôrodná depresia a klimakterická depresia. Porucha typicky začína objavením sa premenštruačného syndrómu v období adolescencie s postupným zhoršovaním symptomatiky, ktorá v gravidite mizne a znovu sa objavuje po pôrode v podobe prvej vážnejšej depresívnej epizódy (Studd a Nappi 2012). Po obnovení menštruačného cyklu sa uvedené epizódy opakujú s opätovným vymiznutím v prípade ďalšej gravidity. Pri nástupe menopauzy nastáva vážnejší relaps depresie. Previazanosť reprodukčnej depresie s hormonálnou situáciou potvrdzujú aj liečebné prístupy. Pri uvedenej depresívnej poruche odporúčajú autori Studd a Nappi ako prvú voľbu transdermálnu estrogénovú liečbu, pričom

nevyučujú súčasnú komedikáciu antidepresívami. Hormonálna substitučná terapia pri depresii v menopauze zlepšuje prejavy poruchy.

V kontexte reprodukčnej depresie si treba uvedomiť, že ženy so symptomatickou PMDD sú rizikové z hľadiska rozvoja popôrodnej depresie, a preto by mali byť v perinatálnom období starostlivo sledované (Lee a kol. 2015).

### 3.3. Depresia v popôrodnom období

Významným obdobím životného cyklu ženy je gravidita a popôrodné obdobie. Všeobecne je známe, že toto obdobie je pre organizmus ženy zaťažujúce aj pri fyziologickom priebehu, pretože dochádza k významným zmenám bio-psycho-sociálnej situácie ženy. Z hľadiska etiológie a v súčasnosti platných, ale aj vznikajúcich klasifikácií, nie sú poruchy, ktoré sa manifestujú v popôrodnom období, presne definované (Izáková, Borovská a kol. 2013). Spomínaní autori uvádzajú vo svojej práci etiologickú klasifikáciu psychických porúch v tehotenstve a po pôrode (upravené podľa Brockington 2004) (tab. 4).

tab. 4 Etiologická klasifikácia psychických porúch v tehotenstve a po pôrode (upravené podľa Brockington 2004)

organické	psychogénne	endogénne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• post-eklamptické</li> <li>• infekčné</li> <li>• cievne</li> <li>• iné</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tokofóbia</li> <li>• reaktívna depresia po potrate, resp. pôrode mŕtveho dieťaťa</li> <li>• popôrodná depresia u otcov</li> <li>• iné</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• popôrodná depresia</li> <li>• popôrodná psychóza</li> <li>• endogénna afektívna porucha</li> <li>• schizofrénia</li> <li>• iné</li> </ul>

Všeobecne možno povedať, že z hľadiska duševného zdravia sa v tomto období zvyšuje riziko manifestácie duševných porúch, pričom najčastejšie sa vyskytujú poruchy nálady (Izáková, Borovská a kol. 2013). Manifestácia depresie môže byť prvou epizódou alebo relapsom už existujúcej depresívnej poruchy. V etiopatogenéze sa uplatňujú faktory ako zmeny hormonálnych hladín, úprava už existujúcej antidepresívnej liečby počas plánovania tehotenstva alebo v jeho priebehu, psychicky zaťažujúca príprava na materstvo a starostlivosť o dieťa.

Jednou z porúch, s ktorými sa v tehotenstve stretávame, je tokofóbia, strach z pôrodu. Okrem primárneho výskytu môže vzniknúť sekundárne ako reakcia na predošlý komplikovaný pôrod. Pozitívny vplyv na manifestáciu tejto poruchy má adekvátna psychoprofylaktická príprava tehotných žien. Táto porucha môže byť tiež súčasťou posttraumatickej stresovej poruchy. Vtedy sú súčasťou

klinického obrazu živé sny s traumatickou tematikou a flashbacky spomienok na traumatizujúci pôrod (*Brockington 2004*). Tokofóbia sa stáva dôvodom pre odmietanie ďalšieho tehotenstva alebo žiadosť rodičky o operačný pôrod, t. j. cisársky rezom (*Izáková, Borovská a kol. 2013*).

V popôrodnom období rozlišujeme tri skupiny psychických porúch – popôrodné blues, popôrodnú depresiu a popôrodnú psychózu.

Najčastejšou psychickou poruchou v popôrodnom období je popôrodné blues (popôrodná skleslosť, baby blues). Jeho symptomatika sa pozoruje až u 50 – 80 % rodičiek v prvých dňoch po pôrode (*Earls 2012*). Depresívne príznaky spravidla spontánne vymiznú najneskôr do dvoch týždňov. Ich intenzita je mierna, maximum dosahuje medzi 3. – 5. dňom po pôrode. V klinickom obraze dominujú najmä podráždenosť, lakrimozita, vyčerpanosť, rýchle zmeny nálad a vyskytujú sa aj poruchy spánku. Typické je kolísanie intenzity týchto príznakov. Hoci sú symptómy popôrodného blues mierne, znižujú schopnosť ženy postarať sa o seba a o dieťa, zhoršujú popôrodnú adaptáciu dieťaťa a začiatok dojčenia a negatívne vplyvajú i na vytváranie vzťahu medzi matkou a dieťaťom. K protektívnym faktorom patrí vyšší vek rodičky, priaznivá sociálna situácia, vyššie vzdelanie, nekomplikovaný priebeh pôrodu a zdravý novorodenec (*Izáková, Borovská a kol. 2013*). Baby blues môže byť tiež iniciálnym štádiom popôrodnej (postnatálnej) depresie.

Postnatálna depresia (popôrodná depresia) spĺňajúca kritériá pre depresívnu epizódu podľa MKCH 10 sa vyskytuje u 10 – 20 % žien v priebehu prvého roka po pôrode (*Gaynes a kol. 2005*). Významným rizikovým faktorom pre jej vznik je PMDD, resp. premenštruačný syndróm v anamnéze (*Lee a kol. 2015*). Prvé príznaky popôrodnej depresie sú spravidla diagnostikované v prvých týždňoch po pôrode. Klasifikácia MKCH-10 definuje časové kritérium pre diagnostiku popôrodnej depresie šesť týždňov po pôrode. Ohraničenie obdobia výskytu depresívnych príznakov po pôrode sa však javí ako nedostatočné, nezahŕňa všetky stavy, ktoré súvisia špecificky s popôrodným obdobím, a preto sa v širšom chápaní tejto poruchy časové obdobie rozširuje až na 1 rok.

V klinickom obraze popôrodnej depresie dominujú únava, vyčerpanosť, strach o dieťa, úzkosť, lakrimozita, podráždenosť, smútok, beznádej, pocity viny, myšlienky na smrť, časté bývajú poruchy spánku a nadmerné rýchle chudnutie. Príznaky pretrvávajú dlhšie ako dva týždne. Porucha vyžaduje komplexnú antidepressívnu liečbu zahŕňajúcu farmakoterapiu, psychoterapiu a režimovú



terapiu. Jej závažnosť zvyšuje skutočnosť, že v klinickom obraze poruchy sa vyskytuje aj suicidálny syndróm a prítomné je aj riziko rozšíreného suicídia. Dôležitá je včasná diagnostika. Nakoľko v tehotenstve a v prvom roku po pôrode je žena častejšie v kontakte s gynekológom a neskôr s pediatrom, ani títo odborníci by nemali zabúdať na možnú poruchu nálady. Na skorú detekciu tejto poruchy sa ako vhodné javí použitie skrínigových dotazníkov, ako sú napr. Edinburg Postnatal Depression Scale a Postpartum Depression Screening Scale (Cox a kol. 1987; Beck a Gable 2000). Výhodná pre praktické použitie je ich časová i technická nenáročnosť. Všeobecné odporúčania pre liečbu postnatálnej depresie (Bazire 2012) sú uvedené v tab. 5.

tab. 5 Všeobecné odporúčania pre liečbu postnatálnej depresie (Bazire 2012)

Pokúsiť sa prekonceptne vysadiť medikáciu pri plánovanej gravidite, resp. počas prvého trimestra pri neplánovanej gravidite. Za najrizikovejšie obdobie sa považuje 17. – 60. deň po koncepcii.
Medikáciu nevysadzovať za každú cenu: zvýši sa riziko relapsu ochorenia, použitia vyšších dávok, resp. kombinácií psychofarmák.
Preferovať monoterapiu najnižšími účinnými dávkami lieku.
Počas tehotenstva aj laktácie preferovať lieky s kratším eliminačným polčasom.
Farmakokinetika liekov sa môže počas gravidity zmeniť!
Preferovať lieky s nízkym teratogénnym, resp. embryotoxickým rizikom (FDA kategórie).
Ak je to možné, farmakoterapiu redukovat', resp. vysadiť posledné týždne pred pôrodom. Zníži sa riziko syndrómu z vysadenia.
V prípade, že matka počas tehotenstva užívala liek, pokračovať v jeho podávaní aj počas laktácie, po pôrode nemeniť terapiu, expozícia lieku je nižšia ako intrauterinne.
Užiť liek pred najdlhším spánkom dieťaťa, nedojsť v čase, keď sa dosahuje najvyššia koncentrácia lieku v materskom mlieku.
Po celú dobu pravidelne monitorovať účinky a nežiaduce účinky liekov.
Súčasne podávať vitamíny a výživové doplnky (napr. kyselina listová).
Dodržiavať pitný režim.

U 0,1 – 0,3% rodičiek dochádza k manifestácii popôrodnej psychózy (Earls 2012). Zvyčajne prebieha pod obrazom amentne-delirantného, bipolárneho alebo schizofrenického syndrómu. Stav si vyžaduje antipsychotickú liečbu. K manifestácii dochádza najčastejšie v prvom mesiaci po pôrode, niekedy do-

konca už v pôrodnej sále. Vyskytujú sa však i neskoré formy. V etiopatogenéze týchto porúch sa dlho predpokladal, ale nepotvrdil negatívny vplyv materského mlieka na mozog (preto starší názov laktačná psychóza). Nezistili sa rozdielne hladiny pohlavných hormónov, prolaktínu a kortizolu v porovnaní so zdravými ženami. V súčasnosti sa uvažuje o zvýšenej senzitivite organizmu na zmeny hormonálnych hladín (Bloch a kol. 2000). Popôrodná psychóza však môže byť v skutočnosti len pôrodom vyprovokovanou prvou epizódou endogénnej duševnej poruchy. Pri diferenciálnej diagnostike je dôležitý ďalší priebeh ochorenia (Izáková, Borovská a kol. 2013). Popôrodné psychózy môžu vzniknúť len raz alebo po každom pôrode. Uvádza sa až 20 % incidencia rekurencie popôrodnej psychózy v ďalšom popôrodnom období (Brockington 2004). Z hľadiska rekurencie psychotického ochorenia v priebehu života pacientky uvádzajú Sharma a kol. (2010) až 90 % výskyt.

V MKCH 10 nie sú popôrodné poruchy vyčlenené ako samostatné diagnostické kategórie. V prípade, že nespĺňajú kritériá pre určitú samostatne definovanú psychickú poruchu, sú hodnotené v kategórii Duševné poruchy viazané na šestonedelie (F53).

K rizikovým faktorom, ktoré spolupôsobia pri vzniku popôrodných duševných porúch, patria nízky vek matky, komplikovaný pôrod, dieťa vyžadujúce zvýšenú popôrodnú starostlivosť, patologický stav novorodenca, nedostatočné sociálne zázemie matky, nepriaznivý začiatok dojčenia (Earls 2012). Tieto poruchy vyskytujúce sa v perinatálnom období majú svoje špecifiká z hľadiska psychopatológie, priebehu, ale aj liečebného prístupu. Napriek tomu, že nie sú zriedkavou klinickou realitou, často zostávajú nediagnostikované a nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života pacientky a celej jej rodiny, preto by im mala byť v záťažovom popôrodnom období venovaná adekvátna pozornosť (Izáková, Borovská a kol. 2013).

### 3.4. Depresívne poruchy v klimaktériu a v menopauze

Epidemiologické štúdie nepotvrdili vyšší výskyt afektívnych porúch v období vyhasínania reprodukčných funkcií ženy (Forgáčová 2001). K rizikovým faktorom pre vznik depresie v klimaktériu patria duševná porucha v anamnéze, výskyt duševnej poruchy v príbuzenstve, zlý zdravotný stav, hormonálne poruchy a psychosociálne stresory (Forgáčová 2001). Etiológia klimakterickej depresie nie je doteraz objasnená. Podobne ako pri iných poruchách viazaných na reprodukčný cyklus ženy sa predpokladá estrogénne ovplyvnenie sérotoní-

nergickej neurotransmisie a zvýšená vulnabilita predisponovaných žien na zmeny hormonálnych hladín. U väčšiny žien sa v období klimaktéria vyskytujú tzv. fluktuácie nálady, ktoré nie sú príznakmi duševnej poruchy a nevyžadujú liečbu antidepresívami. Na označenie tohto stavu sa používa termín „klimakterický syndróm“. Forgáčová (2001) vo svojej práci uvádza príznaky klimakterického syndrómu podľa Pearce a kol. (1995) (tab. 5).

tab. 6 Príznaky klimakterického syndrómu podľa Pearce a kol. (1995)

Vazomotorické symptómy	Telesné symptómy	Psychické symptómy
Návaly Potenie	Atrofická vaginitída Degeneratívna artropatia Osteoporóza Koronaropatia	Fluktuácia nálady Plačivosť Úzkosť Dráždivosť Vnútorné napätie Unaviteľnosť Pokles libida Porucha koncentrácie Porucha spánku

Pri liečbe klimakterického syndrómu je vhodná komplexná starostlivosť zahŕňajúca spoluprácu gynekológa, psychiatra, psychológa, ako i ďalších odborníkov podľa individuálnych potrieb ženy. V prípade potreby antidepresívnej farmakoterapie sú liekmi prvej voľby antidepresíva zo skupiny SSRI. V kontexte reprodukčnej depresie autori Studd a Nappi (2012) uvádzajú dobrú odpoveď na hormonálnu terapiu.

### 3.5. Premenštruačná dysfória

V najnovšej klasifikácii DSM 5 sa na základe získaných nových poznatkov vyčleňuje v novej kapitole depresívnych porúch diagnostická kategória vyskytujúca sa špecificky len u žien vo fertiltom veku s ovulačnými cyklami s názvom Premenštruačná dysforická porucha (Premenstrual dysphoric disease, PMDD). Symptómy tejto poruchy sú typicky viazané na neskorú luteálnu fázu menštruačného cyklu, zlepšujú sa s nástupom menzesu a v ďalšom období sú obyčajne neprítomné alebo len minimálne. K príznakom PMDD patria depresívna nálada, úzkosť, tenzia, afektívna labilita, iritabilita, častejšie interpersonálne konflikty, strata záujmov, zvýšená únavnosť, zmeny chuti do jedla, hypersomnia alebo insomniá, pocit straty kontroly, telesné príznaky (napätie v prsníkoch, bolesti

vo svaloch, pocity spuchnutia alebo nárastu hmotnosti). Pre diagnózu PMDD sa vyžaduje prítomnosť minimálne 5 symptómov, pričom je nevyhnutné, aby boli uvedené príznaky zároveň asociované s narušeným fungovaním v práci/škole a v sociálnych interakciách (vyhýbanie sa sociálnym aktivitám, pokles pracovného/študijného výkonu). Tejto poruche je venovaná ďalšia kapitola práce.

## 4. PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ PORUCHA (PMDD)

### 4.1. História pojmu

Menštruačný cyklus prebieha v živote ženy približne 30 – 35 rokov. Ide o fyziologický cyklický proces, ktorý môže byť sprevádzaný zmenami psychického stavu. Tieto zmeny boli opisované mnohými autormi už od čias Hipokrata 600 r. pred n. l. ako mierne a prechodné príznaky objavujúce sa v poslednom týždni pred menzesom. Symptómy zahŕňali únavu, nespavosť, citlivosť a napätie v prsníkoch, zvýšené potenie, zvyšovanie hmotnosti, bolesti hlavy, nauzeu, zápchu alebo hnačku a zmeny chuti do jedla. Napriek dlhému času, ktorý uplynul, aj v súčasnosti sa tieto príznaky v rôznej miere objavujú u približne  $\frac{3}{4}$  žien (Krasnic 2005, Freeman 2003, Halbreich 2003). U niektorých z nich bývajú symptómy natoľko závažné, že negatívne ovplyvňujú ich pracovný výkon a sociálne fungovanie.

Počas histórie ľudstva sa v rôznych obdobiach kultúrneho vývoja názory a pohľad na menštruáciu významne menili. V nedávnej minulosti počas života žien prebehlo podstatne menej menštruačných cyklov v porovnaní s dnešnou západnou spoločnosťou. Bolo to spôsobené tým, že tieto ženy prežili významnú časť svojho fertillného života obdobím tehotenstva a dojčenia.

Ako uvádzajú Greene a Dalton (1953), autorom pojmu syndróm premenštruačnej tenzie je Franklin, ktorý ho po prvýkrát použil vo svojich prácach v roku 1931. Pravdepodobne nie je náhodná súvislosť zavedenia tohto pojmu so vstupom žien do pracovného procesu (Rapkin 2003).

Presnejšia definícia premenštruačného syndrómu (PMS) sa však v odbornej literatúre objavuje v päťdesiatych rokoch minulého storočia (Rapkin 2003). Charakterizovaný bol ako súbor určitých telesných a psychických príznakov objavujúcich sa v neskej luteálnej fáze menštruačného cyklu a miznúcich s nástupom menzesu. Doteraz bolo v odbornej literatúre opísaných viac ako 200 príznakov PMDD.

Pozornosť k PMS sa obrátila v roku 1986, kedy 17-ročná Angličanka Anna Reynoldsová zavraždila spiacu matku údermi kladivom do hlavy. Jej obhajoba poukázala na prítomnosť PMS, ktorým útočníčka trpela, a použila forenzné psychiatrické dôvody na exkulpáciu vraždy.

V klasifikačných systémoch používaných v psychiatrii bol PMS zahrnutý v dodatku DSM III ako tzv. Dysforická porucha neskorej luteálnej fázy (LLPDD, Late Luteal Phase Dysphoric Disorder) (Rapkin 2003). Následne v roku 1994 došlo k premenovaniu poruchy na Premenštruačnú dysforickú poruchu (PMDD, Premenstrual Dysphoric Disorder) ako zvlášť ťažkú formu PMS a k vymedzeniu jej diagnostických kritérií (Huyan-Ghang 2012, Rapkin 2003). Dôraz sa kládol najmä na afektívne symptómy. V DSM IV a DSM IV TR bola PMDD zaradená medzi poruchy, ktoré si vyžadujú ďalšie štúdium (Pečeňák 2014). V apríli 2000 na existenciu premenštruačného syndrómu zareagovala aj Americká spoločnosť pôrodníkov a gynekológov (ACOG) a zverejnila odporúčania, ktoré zahŕňajú diagnostické kritériá, a odporúčania pre liečbu klinicky významného premenštruačného syndrómu (Rapkin 2003, Freeman 2004).

Kľúčovým pre diagnózu PMS bolo podľa ACOG (Freeman 2004):

1. Symptómy sú konzistentné s opísanou symptomatikou PMS.
2. Symptómy sa objavujú len v luteálnej fáze menštruačného cyklu.
3. Potvrdenie symptomatiky prospektívnym sledovaním.
4. Symptómy spôsobujú narušené fungovanie.
5. Vylúčenie inej poruchy.

Na základe doplnenia poznatkov o tejto poruche je PMDD v DSM 5 v hlavnej kapitole depresívnych porúch. Táto diagnostická kategória je oproti iným afektívnym poruchám charakterizovaná kognitívno-afektívnou symptomatikou a telesnými príznakmi viazanými na premenštruum a svojou typickou cyklicitou (Hundsoo a Epperson 2015).

## 4.2. Etiopatogenéza PMDD

Etiológia PMDD nebola doteraz dostatočne objasnená. Hoci existuje viacero hypotéz a predpokladov, žiadny z nich sa nejaví ako jediný a univerzálny. Vo všeobecnosti možno povedať, že duševné zdravie žien významne ovplyvňujú estrogény, ako i progesterón, a zmeny hladín týchto hormónov. Istý vplyv však majú aj testosterón a hormóny štítnej žľazy. Ukazuje sa, že v etiopatogenéze PMDD sa uplatňuje viacero mechanizmov (tab. 7).

tab. 7 Predpokladané etiopatogenetické mechanizmy PMDD

Predpokladaný etiologický faktor	Predpokladaný patogenetický mechanizmus PMDD
senzitivita CNS na reprodukčné hormóny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interakcia progesterónu so sérotoninergickým a GABA-ergickým systémom pri jeho zvýšenej hladine po ovulácii</li> <li>• Zvýšená senzitivita na účinok estrogénov na sérotoninergickú transmisiu</li> <li>• Porucha modulačného vplyvu na BDNF</li> <li>• Dysregulácia osi HPA</li> </ul>
abnormality sérotoninergickej neurotransmisie	Deficit sérotonínu vyvolá zvýšenú senzitivitu na progesterón
alterácia GABA-ergickej neurotransmisie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náhly pokles vysokej koncentrácie allopregnenolonu v neskej luteálnej fáze</li> <li>• Paradoxná reakcia GABA receptorov</li> </ul>
genetické faktory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormality génov pre estrogénový receptor alfa</li> <li>• Polymorfizmus pre estrogénový receptor alfa asociovaný s PMDD</li> <li>• Polymorfizmus génov kódujúcich sérotoninergický systém</li> <li>• Polymorfizmus génu pre BDNF</li> <li>• Polymorfizmus enzýmov zúčastňujúcich sa konverzie progesterónu na allopregnenolon</li> </ul>
chronický stres	Negatívny účinok mediátorov stresovej reakcie pri dlhodobom pôsobení
dysregulácia imunitnej odpovede	Zvýšenie proinflamačných mediátorov v luteálnej fáze

K potenciálnym faktorom uplatňujúcim sa v etiopatogenéze PMDD patrí senzitivita CNS na reprodukčné hormóny, genetické a psychosociálne faktory, medzi ktorými je zdôrazňovaný najmä vplyv chronického stresu (*Hundsoo a Epperson 2015*).

Vzhľadom na to, že symptomatika PMDD je viazaná na luteálnu fázu menštruačného cyklu, kedy dochádza k zmenám hladín ovariálnych hormónov, uvažuje sa v etiológii práve o ich dominantnom vplyve (*Pearlstein 2016*). Objavenie sa príznakov poruchy typicky s nástupom pravidelného menzesu túto hypotézu tiež podporuje (*Hundsoo a Epperson 2015*). Proti tomuto predpokladu však svedčí skutočnosť, že viacerí autori vo svojich štúdiách u žien s PMDD zistili fyziologické koncentrácie cirkulujúcich ovariálnych steroidov (*Rubinow a kol. 1988*). Z uvedeného dôvodu sa začalo uvažovať o zvýšenej senzitivite a vulnerabilite žien s PMDD na fyziologické hormonálne zmeny (*Riu a Kim 2015, Pearlstein 2016*). Túto hypotézu potvrdzuje aj fakt, že lieky zabraňujúce ovulácii, ako

napríklad GnRH (gonadotropín uvoľňujúci hormón), agonisty a kombinované hormonálne kontraceptíva, zmierňujú príznaky PMDD (Usman a kol. 2008). Tiež sa predpokladá, že manifestácia symptómov je vyvolaná zvýšením koncentrácie progesterónu po ovulácii (Usman a kol. 2008) a jeho následnej interakcii so sérotonínergickým a GABA-ergickým systémom (Freeman 2004). Za spúšťače sú považované steroidné ovariálne hormóny produkované žltým telieskom. Uvedené hypotézy sú v súlade so zistením, že cyklicita symptómov sa stráca pri anovulácii, teda v situácii, keď sa nevytvára corpus luteum. Všeobecne je akceptovaný názor, že u žien s PMDD je alterovaná senzitivita na fyziologickú fluktuáciu pohlavných steroidov, ktoré ovplyvňujú činnosť CNS (Hundsoo a Epperson 2015).

Okrem opísaného mechanizmu sa u žien s PMDD predpokladá aj určitý deficit sérotonínu, ktorý zvyšuje senzitivitu CNS na progesterón (Freeman 2004). Tento predpoklad podporuje aj skutočnosť, že v liečbe PMDD sú účinné anti-depresíva zvyšujúce hladinu sérotonínu.

Estrogény ako neuroaktívne steroidy, ktoré modulujú aktivitu viacerých neurotransmitterových systémov zúčastňujúcich sa regulácie nálady, kognitívnych procesov, riadenia spánku, prijímania potravy a správania, sú považované za ďalší možný etiopatogenetický faktor pri PMDD. V centre záujmu je najmä jeho modulačný vplyv na sérotonínergickú neurotransmisiu (Pearlstein 2016). Potvrdený bol pozitívny vplyv estradiolu na expresiu 5HT<sub>2A</sub> receptorov a génu pre sérotonínový transportér (SERT) (Hundsoo a Epperson 2015). V súvislosti s modelom zvýšenej senzitivity sa predpokladá, že ženy s PMDD majú zvýšenú citlivosť na vplyv estrogénov na sérotonínergickú neurotransmisiu (Hundsoo a Epperson 2015), pričom abnormality v sérotonínergickej transmisii sú pozorovateľné pri poklese estrogénov v luteálnej fáze. Skúmajú sa i abnormality génov pre steroidné receptory. Napríklad bol pozorovaný polymorfizmus génu pre estrogénový receptor alfa (ESR1), ktorý sa asocjuje s PMDD (Huo a kol. 2007).

V súvislosti s GABA ako jedným z najdôležitejších inhibičných neurotransmitterových systémov sa sledoval účinok metabolitu progesterónu – allopregnenolonu. Uvedený model vychádzal z hypotézy, že pôsobením stresu dochádza k zvýšeniu hladiny allopregnenolonu, ktorý má modulačný vplyv na GABA-ergnú neurotransmisiu, a tým i na zníženie aktivity osi hypotalamus – hypofýza – nadoblička (HPA) (Girdler a kol. 2001). Tento metabolit moduláciou GABA receptorov vedie k anxiolytickému efektu (Monteleone a kol. 2000). Hladiny progesterónu a rovnako jeho aktívneho metabolitu, neuroaktívneho steroidu



allopregnenolonu, sú počas menzesu a vo folikulárnej fáze menštruačného cyklu nízke (Hundsoo a Epperson 2015). Koncentrácia oboch uvedených steroidov stúpa v luteálnej fáze. S nástupom menzesu dochádza k rýchlemu poklesu ich hladín. Práve rýchly pokles hladiny allopregnenolonu v neskorjej luteálnej fáze a s ním súvisiaca alterácia GABA-ergickej neurotransmisie niektorí autori poažujú za možný etiologický faktor PMDD (Hundsoo a Epperson 2015). Uvažuje sa tiež o paradoxnej reakcii GABA receptorov (Bäckstrom a kol. 2016). Za rýchly nástup účinku SSRI v liečbe PMDD je považovaný efekt zvýšenia allopregnenolonu po podaní SSRI, ktorý ovplyvní GABA-ergickú anxiolytickú aktivitu (Pearlstein 2016). Enzymová blokáda konverzie progesterónu na allopregnenolon je jednou z potenciálne nových možností liečby PMDD (Bläckstrom a kol. 2016). Predpokladá sa, že znížené koncentrácie allopregnenolonu u žien s PMDD majú vplyv na nedostatočnú anxiolytickú činnosť systému GABA. Výsledkom je zvýšenie anxiety a stresovej reaktivity (Kiesner a Granger 2016, Hundsoo a Epperson 2015).

Podobne, ako je to pri iných depresívnych poruchách, najnovšie výskumy sústreďujú pozornosť na BDNF (brain derived neurotrophic factor) ako významného markera mozgovej plastsicity. Koncentrácie BDNF vykazujú v priebehu menštruačného cyklu cyklické zmeny a estrogény na ne majú modulačný vplyv. Oral a kol. (2015) uvádzajú, že ženy s PMDD majú v porovnaní so zdravými kontrolami signifikantne vyššie hladiny BDNF v luteálnej aj vo folikulárnej fáze, čo reflektuje alteráciu neuromodulačných mechanizmov.

Ako už bolo spomenuté, v etiológii PMDD sa popisuje aj účasť genetických faktorov. Sleduje sa polymorfizmus génov kódujúcich sérotonínergický systém, BDNF, enzýmov zúčastňujúcich sa konverzie progesterónu na allopregnenolon či estrogénového receptora alfa 1 (Pearlstein 2016, Hundsoo a Epperson 2015).

Pri PMDD sa uvažuje i o dysregulácii imunitnej odpovede organizmu. Za fyziologických podmienok dochádza v luteálnej fáze k zvýšeniu mediátorov zápalovej reakcie, ako sú napr. TNFalfa (tumor nekrotizujúci faktor alfa) alebo sIL6 (solubilný interleukín 6) a CRP a dochádza tiež k zhoršeniu zápalových ochorení (Hundsoo a Epperson 2015). Bertone-Johnson a kol. (2014) zaznamenali u žien s premenštruačným syndrómom zvýšené hladiny proinflamačných markerov.

Špecifická kombinácia telesných (retencia tekutín, napätie v prsníkoch atď.) a psychických (striedanie nálad, úzkosť atď.) príznakov asociovaných s PMDD dovoľuje predpokladať, že v patofyziológii PMDD zohráva úlohu aj účasť viacerých hypotalamických a hypofyzárnych hormónov.

Všeobecne je známe, že v etiopatogenéze afektívnych porúch je dôležitým mechanizmom dysregulácia osi HPA. Ukazuje sa, že uvedené sa potvrdzuje aj u PMDD. Existuje predpoklad, že abnormality HPA osi pri PMDD vychádzajú zo vzájomného vzťahu osí HPA a HPG (hypotalamo-hypofýzo-gonadálna os) (*Hundsoo a Epperson 2015*). Cirkadiánna sekrécia je riadená cirkadiánnym oscilátorom lokalizovaným v suprachiazmatickom jadre. Charakteristická je najvyššia hladina kortizolu ráno a najnižšia vo večerných hodinách. U zdravých žien dochádza k rannému zvýšeniu sekrécie kortizolu (CAR – cortisol awakening response) v nadväznosti na kontinuálne cirkadiánne postupné zvýšenie sekrécie v druhej polovici noci. Významné hormonálne výkyvy ovariálnych hormónov v priebehu menštruačného cyklu s najvyššími hodnotami počas ovulácie môžu sekréciu ranného kortizolu modulovať. V čase ovulácie je peak ranného kortizolu vyšší v porovnaní s ostatnými fázami menštruačného cyklu. Vo väčšine štúdií boli zistené u žien s PMDD normálne bazálne hladiny kortizolu a adrenokortikotropného hormónu (ACTH) (*Kiesner a Granger 2016*). Opísané boli rozdiely v reakcii kortizolu a ACTH na rôzne podnety u žien s PMDD. Reakcia kortizolu na ACTH je u žien s PMDD zvýšená (*Parry a kol. 2000*). Uvedené rozdiely nie sú obmedzené len na symptomatickú luteálnu fázu (*Parry a kol. 2000*). Barbara a kol. (2000) vo svojej práci opisujú zmenené časovanie, nie však zmeny celkového množstva sekrécie kortizolu u žien s PMDD oproti zdravým kontrolám v luteálnej fáze v porovnaní s folikulárnou fázou. Opísaná je znížená reaktivita kortizolu na mentálny stres (*Girdler a kol. 2001, Huang a kol. 2015*). Autori predpokladajú chýbajúcu reaktivitu na sekréciu progesterónu v luteálnej fáze u žien s PMDD, celkovo podmienenú skôr zníženou reaktivitou HPA osi.

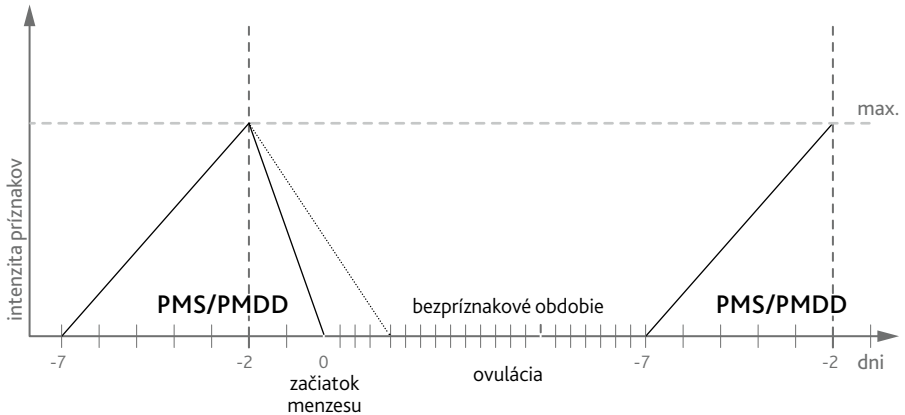
Skúmal sa aj vplyv psychoreaktívnych faktorov na rozvoj PMDD. Asociácia psychotrauma a chronického stresu s PMDD nie je doteraz dostatočne objasnená. Niektoré štúdie potvrdili súvislosť medzi PMDD a psychotraumou alebo posttraumatickou stresovou poruchou u žien (*Wittchen a kol. 2002*). Štúdie ďalších autorov, ako sú napríklad Segebladh a kol. (2011), však uvedenú asociáciu nepotvrdili.

### 4.3. Charakteristika PMDD

Premenštruačný syndróm a premenštruačná dysforická porucha (PMDD) sú psychické poruchy charakterizované súborom definovaných psychických a telesných príznakov, ktoré sú prítomné vo väčšine menštruačných cyklov, pričom tieto príznaky sa objavujú v poslednom týždni pred očakávaným menzesom, za-

čínajú miznúť spoločne so začiatkom menštruačného krvácania a v prvom týždni po menzese sú minimálne prítomné alebo neprítomné (obr. 3) (DSM 5 2013, Hundsoo a Epperson 2015).

obr. č. 3 Typický priebeh PMS/PMDD



V diagnostických kritériách DSM 5 sú uvedené príznaky vyskytujúce sa pri PMDD v charakteristickom období menštruačného cyklu (DSM 5 2013). Pre diagnózu PMDD je požadovaná prítomnosť aspoň piatich z nižšie menovaných symptómov, pričom aspoň jeden je z kategórie A a aspoň jeden z kategórie B, prítomné majú byť počas väčšiny menštruačných cyklov v poslednom roku. Ďalej musí byť splnená podmienka, že uvedené symptómy sú súčasne asociované s narušeným fungovaním v práci/škole a v sociálnych interakciách (vyhýbanie sa sociálnym aktivitám, pokles pracovného/študijného výkonu).

Symptómy vyskytujúce sa pri PMDD (podľa DSM 5 2013):

#### Kategória A

1. Výrazná afektívna labilita (kolísanie nálady, náhly pocit smútku a plačlivosť, zvýšená citlivosť pri odmietnutí).
2. Zvýšená iritabilita, hnev alebo častejšie interpersonálne konflikty.
3. Zvýšená depresívna nálada, pocity beznádeje, seba podceňujúce depresívne myšlienky.
4. Zvýšená anxieta, tenzia alebo pocity akoby „na pokraji“.

## Kategória B

1. Pokles záujmu o bežné aktivity (práca, škola, priatelia, záľuby).
2. Neschopnosť sústrediť sa na vykonávanú činnosť.
3. Zvýšená únava, strata energie, letargia.
4. Zmeny chuti do jedla, prejedanie sa, väčšia chuť na určité potraviny.
5. Zmeny kvality spánku, nespavosť, zvýšená spavosť.
6. Pocity straty kontroly, pocity nemohúcnosti.
7. Zmeny telesných pocitov – napätie alebo citlivosť prsníkov, bolesti svalov alebo kĺbov, pocity nafukovania alebo prírastku hmotnosti.

Zároveň je pre diagnózu PMDD potrebné vylúčiť, či tieto symptómy nie sú iba zhoršením inej psychickej poruchy. V tejto súvislosti je dôležité si uvedomiť, že PMDD sa môže objaviť aj u pacientok liečených na inú psychickú poruchu.

Pre potvrdenie diagnózy PMDD sa vyžaduje hodnotenie príznakov prospektívne v priebehu aspoň dvoch menštruačných cyklov. Predbežne môže byť diagnóza stanovená aj pred týmto potvrdením, ale v tomto období sa označuje len ako „dočasná“.

V súčasných klasifikačných systémoch je možné stanoviť aj diagnózu premenštruačného syndrómu (PMS). Jeho najzávažnejšie prípady pri dominancii afektívnych príznakov sa klasifikujú ako premenštruačná dysforická porucha (PMDD) na rozdiel od starších klasifikácií, kde najnovšia 5. revízia klasifikácie DSM zaraďuje po prvýkrát PMDD do samostatnej diagnostickej kategórie v kapitole depresívnych porúch. Hoci má mnoho žien v reprodukčnom veku skúsenosti s príznakmi premenštruačného syndrómu (PMS), nie vždy ide o PMDD. Na rozdiel od PMDD, pri klasickom PMS žena tieto symptómy obyčajne nepovažuje za významne stresujúce a vážnejšie nenarušajú jej bežné fungovanie. Ženy s PMDD pociťujú výrazné narušenie vzťahov, pracovného výkonu a spoločenských aktivít, ktoré sú svojou intenzitou porovnateľné so stavom pri veľkej depresívnej poruche (Steiner 2006). V klasifikácii MKCH 10 sa diagnostická kategória PMDD nevyskytuje, syndróm premenštruačnej tenzie je zahrnutý v XIV. kapitole Choroby močovej a pohlavnej sústavy pod kódovým označením N94.3 (MKCH-10 1992). Opis syndrómu je však pomerne vágny. Príznaky sú rovnaké ako pri PMDD, pre stanovenie diagnózy však nemusí byť prítomné porušené fungovanie (Pearlstein 2016). V odbornej literatúre sú tieto dva pojmy často zamieňané alebo sa používajú ako synonymá.

S ohľadom na moderné klasifikačné systémy a aktuálne poznatky je teda možné rozlišovať:

- Premenštruačný syndróm (syndróm premenštruačnej tenzie) ako všeobecný termín zahŕňajúci širokú skupinu emocionálnych, behaviorálnych a somatických príznakov vyskytujúcich sa v luteálnej fáze a miznúcich s nástupom menzesu (*Epperson a kol. 2012*).
- Premenštruačnú dysforickú poruchu ako závažnejšiu formu PMS, pri ktorej dochádza aj k porušeniu fungovania a narušeniu interpersonálnych vzťahov (*Epperson a kol. 2012*).

Odhaduje sa, že prekrývanie sa symptómov závažného PMS a PMDD je približne 79 % (*Rapkin 2003*). Približne 20 % menštruujúcich žien má symptomatiku závažného PMS, respektívne „podprahovej“ PMDD, ktorá nespĺňa kompletné diagnostické kritériá podľa DSM 5 (*Pearlstein 2016*).

Pri závažnej forme PMS je iritabilita často kardinálnym symptómom (*Freeman 2003*). Ako už bolo uvedené, väčšina autorov považuje PMDD za najzávažnejšiu formu tohto syndrómu (*Pearlstein 2016*). Existujú však názory, že rozdiel PMS a PMDD je ten, že pri PMS sú zdôrazňované rovnako telesné, ako i psychické symptómy, kým pri PMDD sa kladie dôraz práve na prítomnosť psychickej symptomatiky (*Kiesner a Granger 2016*), pričom častejšie ako depresívna nálada je pri PMDD pozorovaná skôr iritabilita a afektívna labilita (*Hundsoo a Epperson 2015*).

#### 4.4. Výskyt PMDD

Výskyt príznakov PMS či PMDD u žien v reprodukčnom veku sa v klinickej praxi gynekológa či psychiatra javí ako pomerne častý. Presnejšie údaje o jeho incidencii a prevalencii v odbornej literatúre však absentujú. V roku 2010 Tschudin a kol. realizovali štúdiu, ktorej cieľom bolo zhodnotiť prevalenciu premenštruačných symptómov, PMS a PMDD na reprezentatívnej vzorke žien v reprodukčnom veku. Ďalším cieľom bola analýza prediktorov PMS a PMDD z hľadiska sociodemografických faktorov, zdravotného stavu a vzorcov správania sa vo vzťahu k vlastnému zdraviu. Autori štúdie použili Steinerom vytvorenú stupnicu hodnotenia príznakov PMS (Premenstrual symptoms screening tool, PSST), ktorú integrovali do dotazníka prieskumu zdravia v roku 2007 vo Švajčiarsku. Dotazník vyplnilo 3913 žien vo veku 15 až 54 rokov. 3522 z nich ďalej zodpovedalo otázky týkajúcej sa interferencie PMS s bežným fungovaním. 91,0 %

účastníčok štúdie hlásilo aspoň jeden symptóm PMS, pričom iba 10,3 % z nich spĺňalo diagnostické kritériá pre PMS a 3,1 % pre PMDD. Prevalencia PMS bola vyššia u nevydatých žien, u žien vo veku 35 – 44 rokov a ďalej u žien pochádzajúcich z taliansky hovoriacich regiónov Švajčiarska. PMS i PMDD boli výrazne asociované so zlým telesným zdravotným stavom a s psychologickým distresom. Z výsledkov štúdie možno usudzovať, že sociokultúrne faktory determinujú prevalenciu, vnímanie i ďalší manažment PMS (*Tsudin a kol. 2010*). Kiesner a Granger (2016) uvádzajú výskyt klinicky signifikantného PMS u približne 13 – 19 % žien v reprodukčnom veku. Prevalencia PMDD spĺňajúcej striktné diagnostické kritériá je uvádzaná približne 3 – 8 % fertilyžných žien (*Pearlstein 2016, Kiesner a Granger 2016*).

Problematickým v tejto súvislosti je aj nejednoznačné zatriedenie poruchy podľa medicínskej špecializácie. Vzhľadom na skutočnosť, že hlavné príznaky PMS/PMDD sú psychopatologické, domnievame sa, že jej diagnostika patrí predovšetkým do kompetencie psychiatra. V gynekologickej praxi tieto príznaky totiž môžu byť podceňované či nesprávne diagnostikované. Periodické opakovanie sa ťažkostí, ktoré v mesačných intervaloch narúšajú pocit pohody a zdravia, výrazne znižuje kvalitu života a negatívne ovplyvňuje psychosociálne fungovanie. Okrem psychiatrov a gynekológov sa s príznakmi PMS/PMDD môžu stretnúť aj všeobecní lekári či psychológovia. Mimo medicíny sa nimi môžu zaoberať zamestnávateľia žien, ktoré trpia PMS/PMDD, kvôli ich zníženej pracovnej výkonnosti alebo práceneschopnosti, ale cyklicky sa opakujúce príznaky komplikujú aj rodinný a partnerský život.

#### 4.5. Klinický obraz PMDD

Výskyt príznakov PMS/PMDD je viazaný na luteálnu fázu menštruačného cyklu. V dĺžke trvania symptomatiky sú však rozdiely. Väčšina žien, ktoré vyhľadajú lekársku pomoc, opisuje trvanie príznakov 1 – 2 týždne. Niektoré však uvádzajú ťažkosti niekoľko dní v čase ovulácie, následne zlepšenie stavu a znovuobjavenie sa symptomatiky v poslednom týždni pred menzesom. Ďalšie ženy opisujú ťažkosti len posledných pár premenštruačných dní. Doteraz nie je známe, či sa tieto rôzne varianty odlišujú aj v ich patofyziológii. Zdá sa, že PMS/PMDD sú najzávažnejšie vo veku 20 – 35 rokov. Ženy, ktoré v tomto období vyhľadajú lekársku pomoc, často referujú, že poruchou trpia už približne 10 rokov. To naznačuje, že PMS/PMDD sa mnohokrát začínajú v období neskorého dospievania a príznaky majú tendenciu sa zhoršovať až do veku, kedy žena

vyhľadá lekársku pomoc (Freeman 2003). Závažnosť príznakov obyčajne klesá s blížiacou sa menopauzou (Freeman 2003). Hoci pri nástupe menopauzy sa u niektorých žien príznaky prechodne zväzbnia.

Príznaky typicky vrcholia v čase nástupu menzesu a nezriedka pretrvávajú aj v jeho prvých dňoch. Bezpríznaková perióda je vždy prítomná vo folikulárnej fáze. Jadrovými príznakmi PMDD sú zmeny nálad a symptómy anxiety. Často sú prítomné i behaviorálne a somatické príznaky. Ich prítomnosť a súčasná absencia príznakov poruchy nálady a/alebo anxiety však nie sú dostačujúce pre diagnózu PMDD. Závažnosť príznakov pri PMDD je porovnateľná so závažnosťou pri iných psychických poruchách, ako napr. depresívna epizóda alebo generalizovaná úzkostná porucha (Freeman 2003), avšak majú odlišné trvanie a priebeh. Intenzita symptómov sa môže pohybovať od menej závažných až po závažné príznaky výrazne negatívne ovplyvňujúce interpersonálne vzťahy a fungovanie ženy. Zriedka sú v neskoréj luteálnej fáze opisované i halucinácie a bludy (DSM 5 2013). Premenštruačná fáza u žien s PMDD je považovaná za obdobie so zvýšeným suicidálnym rizikom (Witcher a kol. 2002, Krasnic 2005).

Závažnosť a frekvencia premenštruačnej symptomatiky je premenlivá a môže byť u jednej ženy z mesiaca na mesiac značne odlišná. Priemerné trvanie premenštruačných príznakov sa uvádza tri dni. V štúdiu prevalencie PMS/PMDD v reprezentatívnom súbore španielskych žien vo fertiltom veku Dueñas a kol. (2008) zistili trvanie jeden až dva dni u 41,8 % žien, medzi tromi a štyrmi dňami u 30,6 % a medzi piatimi až siedmimi dňami u 20,1 % žien s premenštruačnou symptomatikou. V 4,5 % prípadov bolo trvanie dlhšie ako 10 dní. V tejto štúdiu boli ako najčastejšie premenštruačné symptómy zaznamenané fyzické ťažkosti (citlivosť prsníkov, bolesť hlavy, príberanie na váhe, nadúvanie), ktoré sa vyskytli v 81,6 % žien. Nasledovali podráždenosť (53 %), plačlivosť (48,7 %) a úzkosť (40,5 %). 80 % žien hodnotilo intenzitu príznakov ako miernu až stredne ťažkú. Fyzické príznaky (17 %), prejedanie (17 %), podráždenosť (12 %) a plačlivosť (12 %) boli považované za „závažné“ u viac ako 10 % symptomatických žien. Prevalencia PMDD v tejto štúdiu bola 1,1 %. Výsledky boli porovnateľné s podobnými štúdiami v USA, Veľkej Británii a vo Francúzsku (Dueñas 2008). V podobnej štúdiu čínskych autorov bol výskyt PMDD 2,1 % a PMS 21,1 % (Quiao a kol. 2011). Najčastejšie príznaky boli podráždenosť (91,2 %), napätie v prsníkoch (77,6 %), depresívna nálada (68,3 %), nadúvanie (63,7 %) a výbuchy hnevu (59,6 %).

Ukazuje sa, že prítomnosť, frekvencia a/alebo intenzita príznakov PMS/PMDD, rovnako ako snaha vyhľadať pomoc, môžu úzko súvisieť so sociálnym a kultúrnym prostredím ženy, jej možnosťami a ďalšími špecifickými faktormi, ako sú napr. vierovyznanie, tolerancia sociálneho prostredia ženy, prípadne inými faktormi typickými pre ženské pohlavie. Samotná PMDD ako psychická porucha nie je kultúrne viazaná na špecifické prostredie. Je pozorovaná u žien v USA, Európe aj v Ázii. Rasové odlišnosti pri PMDD neboli doteraz objasnené.

#### 4.6. Diagnostika a diferenciálna diagnostika PMDD

Základným kritériom pre diagnózu PMDD je väzba objavenia sa typických symptómov v luteálnej fáze, tzv. timing (*Freeman 2004*) a následne bezsymptomatická perióda vo folikulárnej fáze menštruačného cyklu. Na klinickú signifikanciu upozorňuje snaha pacientky vyhľadať pomoc a referencia o narušení bežného fungovania a interpersonálnych vzťahov v období pred menzesom (*Freeman 2004*). Na zhodnotenie stavu je potrebná dôkladná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, klinické psychiatrické vyšetrenie a gynekologické vyšetrenie.

Diagnóza PMDD by mala byť potvrdená prospektívnym sledovaním príznakov aspoň v dvoch menštruačných cykloch (*DSM 5 2013, Pearlstein 2016*). Ako pomoc pri diagnostike a tiež pri hodnotení účinnosti liečby PMDD bolo vyvinutých viacero systémov na hodnotenie definovanej symptomatiky. Na definitívne potvrdenie diagnózy sa používajú prospektívne sebaopisovacie škály, kde je hodnotená aj závažnosť symptomatiky a tiež účinnosť liečby. Validizovanými škálami (*DSM 5 2013*) sú Daily Rating of Severity of Problems (DRSP) a Visual Analogue Scales for Premenstrual Mood Symptoms, Premenstrual Tension Syndrome Rating Scale.

Škála Daily Rating of Severity of Problems pozostáva z 21 položiek rozdelených do 11 kategórií zodpovedajúcich 11 symptómovým kategóriám, ktoré v DSM IV definujú PMDD. Tri dodatočné otázky slúžia na posúdenie poškodenia sociálneho fungovania v oblasti pracovného, školského výkonu, výkonu v domácnosti a koníčkov a ďalej poruchy v interpersonálnych vzťahoch. Závažnosť každého symptómu je hodnotená na stupnici od 1 (vôbec nie) do 6 (extrém). Pre zaistenie presného opisu symptómov by mali pacientky hodnotiť príznaky denne, nie spätne sa k nim vyjadrovať.

The Premenstrual Tension Syndrome Rating Scale obsahuje sebaopisovacia i lekárom hodnotiacu verziu a je vhodná na posúdenie závažnosti poruchy.



Ako príklad je v prílohe uvedený dotazník posudzujúci premenštruačnú symptomatiku upravený podľa kritérií DSM 5 (APA 2013).

V klinickej praxi je často vhodné zjednodušenie hodnotenia symptómov na tie, ktoré sú u konkrétnej pacientky kardinálne a subjektívne najviac stresujúce (Freeman 2003).

Laboratórne a hormonálne testy potvrdzujúce diagnózu PMDD nie sú doteraz známe. Štandardne sa vyžaduje základný laboratórny skrining. Pre diferenciálnu diagnostiku je vhodné vyšetrenie hormónov štítnej žľazy a na odlišenie prípadných anovulačných cyklov vyšetrenia potvrdzujúce ovulačné cykly.

V diferenciálnej diagnostike treba ako možnú príčinu symptómov vylúčiť viacero ochorení. PMS, ktorý sa tiež vyskytuje v neskoréj luteálnej fáze, na rozdiel od PMDD nespĺňa kritérium prítomnosti minimálne piatich symptómov. Táto porucha sa v porovnaní s PMDD vyskytuje častejšie, hoci sa údaje o jej prevalencii líšia. Ako už bolo uvedené, vo všeobecnosti sa považuje PMS za menej závažnú poruchu v porovnaní s PMDD. Prítomnosť telesných alebo behaviorálnych príznakov v premenštruu bez afektívnych symptómov svedčia skôr pre PMS ako pre PMDD.

Mnoho žien trpiacich afektívnymi poruchami, ako sú napr. epizóda ťažkej depresie alebo dystýmia, ich považujú za PMDD. Pri podrobnom zaznamenávaní ťažkostí však pozorujeme, že príznaky majú odlišný priebeh a expresiu. Chronická alebo intermitentná symptomatika v týchto prípadoch nie je viazaná na premenštruačnú fázu. Pretože nástup menzesu predstavuje určitú zaznamenateľnú udalosť a v premenštruačnej fáze často dochádza k zhoršeniu už prítomnej afektívnej symptomatiky, môžu pacientky mylne prisudzovať príznaky týchto afektívnych porúch na vrub PMDD. Táto skutočnosť je jedným z dôvodov, prečo sa odporúča pri diagnostike PMDD vychádzať najmä z denných prospektívnych hodnotení príznakov. Na možnosť prekryvania symptómov je vhodné myslieť pri odlišení PMDD a epizódy ťažkej depresie, dystýmie, BAP ale i pri hraničnej poruche osobnosti (typu borderline). Výskyt porúch osobnosti nie je u pacientok trpiacich PMDD častejší ako v ostatnej populácii (DSM 5 2013).

Z gynekologických porúch možno spomenúť dysmenorheu, teda syndróm bolestivej menštruácie, pri ktorom nie sú prítomné charakteristické afektívne zmeny a tiež má odlišný priebeh. Príznaky dysmenorhey začínajú pri objavení sa menzesu, zatiaľ čo PMDD začína pred nástupom menštruácie, hoci ťažkosti môžu v prvých dňoch menzesu pretrvávať (DSM 5 2013).

U niektorých žien užívajúcich hormonálnu liečbu vrátane hormonálnej antikoncepcie sa môže manifestovať mierna až závažná premenštruačná symptomatika, na čo treba myslieť pri odoberaní liekovej anamnézy (DSM 5 2013).

tab. 8 Diferenciálna diagnostika PMS (podľa Freeman 2004)

somatické poruchy	psychické poruchy
dysmenorrhea	velká depresívna porucha
endometrióza	dystýmia
ovariálne cysty	bipolárna porucha
fibroidóza maternice	GAD
hypotyreóza	panická porucha
záchvatové ochorenia	abúzus psychoaktívnych látok
autoimunitné poruchy	poruchy príjmu potravy
astma	
alergie	
diabetes	
anémia	

PMDD sa môže vyskytovať v komorbidite s inou psychickou poruchou či telesným ochorením. Ako najčastejšia psychická komorbidita PMDD sa uvádza epizóda ťažkej depresie (Pearlstein 2016). Ďalej sú to iné psychické poruchy z okruhu afektívnych porúch, úzkostné poruchy, bulímia nervosa a poruchy zapríčinené užívaním psychoaktívnych látok. Uvádza sa tiež široké spektrum ochorení ako migréna, astma, alergie a záchvatové ochorenia (DSM 5 2013). U týchto komorbídnych porúch môže dôjsť v premenštruačnej fáze k zhoršeniu. Pre diagnózu PMDD je zdôrazňovaná prítomnosť bezpríznakovej periódy v období po menštruačnej fáze. Diagnóza PMDD by nemala byť stanovená, pokiaľ sú symptómy prejavom zhoršenia inej poruchy pred menštruáciou. PMDD môže byť stanovená ako komorbídna diagnóza inej psychickej alebo telesnej poruchy v prípade, že opakovane exprimované symptómy a narušenie sociálneho fun-

govania a pracovného výkonu v neskorej luteálnej fáze menštruačného cyklu sú typické pre PMDD a významne sa líšia od prejavov ďalšej diagnostikovanej poruchy (*DSM 5 2013*).

Vzťah PMDD a veľkej depresívnej poruchy je nejasný. Podľa retrospektívnych štúdií sa ukazuje, že PMDD sa vyskytuje častejšie u žien s depresívnou poruchou v anamnéze. Napriek mnohým spoločným znakom PMDD a depresívnej poruchy nachádzame medzi nimi odlišnú symptomatiku. Pri depresívnej poruche je napríklad typická znížená chuť do jedla, naopak pri PMDD pozorujeme skôr craving. Spánok býva pri depresii znížený, naopak pri PMDD častejšie pozorujeme zvýšenú spavosť. Napriek uvedeným rozdielom uvádzajú niektorí autori významnú komorbiditu PMDD s rodovo špecifickými poruchami nálady (*Freeman a kol. 2004*). Ako už bolo spomenuté, v tejto súvislosti je používaný pojem reprodukčná depresia (*Studd a Nappi 2012*) ako depresívna porucha u žien viazaná na zmeny pohlavných steroidných hormónov, typicky sa prejavujúca ako PMDD, popôrodná depresia a klimakterická depresia. Pre vyššie riziko vzniku popôrodnej depresie sa odporúča ženy s príznakmi PMDD v anamnéze v perinatálnom období starostlivo sledovať (*Studd a Nappi 2012, Lee a kol. 2015*).

V epidemiologickej štúdii bolo zistené 8-krát vyššie riziko komorbidity bipolárnej afektívnej poruchy u žien s PMDD (*Wittchen a kol. 2002*). Pre pacientky predstavuje táto komorbidita významné bremeno a liečebný proces býva v klinickej praxi často náročný (*Smith a Frey 2016*).

Smith a Frey (*2016*) odporúčajú v prípade, že je u pacientky s BAP podozrenie na súčasnú komorbiditu PMDD, nasledovný postup:

1. Optimalizovať dávku tymostabilizátora.
2. Dva mesiace prospektívne sledovať symptomatiku PMDD.
3. V prípade potvrdenia diagnózy PMDD poučiť pacientku o dodržiavaní vhodnej životosprávy, stravovania, telesného cvičenia a spánkového režimu.
4. Vitamínová suplementácia 600 mg kalcia 2-krát denne a 100 mg vitamínu B6 za deň.
5. Kognitívne behaviorálna terapia.
6. Hormonálna terapia.
7. Antidepresíva použiť pre riziko prešmyku do mánie len u pacientok, ktoré nereagujú na hormonálnu terapiu.

V prípade inej psychiatrickej komorbidity a PMDD sa odporúča najprv liečiť dané komorbídne ochorenie a po stabilizácii stavu v prípade pretrvávania premenštruačnej symptomatiky zvážiť potrebu liečby (Pearlstein 2016).

## 4.7. Liečba PMDD

Ženy trpiace PMDD často nevyhľadajú lekársku pomoc. V štúdií Lete a kol. (2010) sledovali postoj španielskych žien s premenštruačnou symptomatikou k potrebe vyhľadania lekárskej pomoci. Celkovo 1554 (73,7 %) z vyšetrených žien uvádzalo určitú premenštruačnú symptomatiku v posledných 12 menštruačných cykloch. Prevalencia stredne ťažkého až ťažkého PMS bola zistená v 8,9 % a prevalencia PMDD bola 1,1 %. Len 291 (18,7 %) žien vyhľadalo lekársku pomoc. 90,6 % žien uvádzalo, že lekársku pomoc nehľadali, nakoľko uvedenú symptomatiku považujú na normálnu. Z 291 žien, ktoré vyhľadali lekársku pomoc, celkovo 175 (60,1 %) dostalo farmakologickú liečbu, z toho 95 % hormonálnu antikoncepciu, 50 % analgetiká, 44 % protizápalové lieky a 2,2 % SSRI. 59 žien (20,3 %) nebolo medikamentózne liečených, nakoľko lekár takýto postup nepovažoval za potrebný s odôvodnením, že symptómy samy odznejú. 34 žien (11,7 %) dostalo od lekára radu, aby zmenili životný štýl. 23 (7,9 %) žien uviedlo, že im lekár nevedel poskytnúť žiadnu radu. V praxi to teda znamená, že ženy, ktoré sa s PMS/PMDD obrátia na lekára, sa často stretnú s neadekvátnou reakciou. Lette a kol. (2010) však upozorňujú, že napriek nízkej prevalencii lekárskej pomoci a liečby je percento žien užívajúcich bez lekárskeho predpisu farmaká na redukciu premenštruačnej symptomatiky vyššie. Uvedené skutočnosti poukazujú na potrebu zvýšenia vzdelanosti lekárov aj žien o možnostiach liečby PMDD.

Vzhľadom na to, že na diagnózu PMS/PMDD sa vyžaduje prospektívne hodnotenie minimálne dvoch menštruačných cyklov, je vhodné najprv začať nefarmakologickou liečbou, ktorá sa dá realizovať aj počas prvých dvoch mesiacov denného hodnotenia symptómov. Nefarmakologická liečba zahŕňa úpravu stravovania (reštrikcia soli, kofeínu a alkoholu), pravidelné telesné cvičenie, manažment zvládania stresu, podpornú terapiu a kognitívne behaviorálnu psychoterapiu. Vhodná je tiež suplementácia kalcia 1200 mg pro die v rozdelených dávkach, L-tryptofán 6 mg pro die podávaný od ovulácie po menzes a vitamín B6 50 – 100 mg pro die. V nefarmakologickej liečbe majú svoj význam i relaxačné techniky. V prípade úspešnosti nefarmakologickej liečby možno pokračovať týmto spôsobom a pravidelne stav hodnotiť. Vzhľadom na to, že závažná pre-

menštruačná symptomatika výrazne narúša rodinné, pracovné i iné sociálne vzťahy, rovnako ako pracovný výkon, považuje sa postihnutie funkčnosti ženy v bežnom živote za dostačujúce pre začiatok liečby.

Keďže sa predpokladá, že jednou z príčin vzniku PMDD sú zmeny súvisiace s ovuláciou a s produkciou progesterónu v corpus luteum u žien, ktoré sú zvýšene senzitívne na progesterón, čo vedie k dysfunkcii neurotransmisie, liečba sa zameriava aj na redukciiu senzitivity na progesterón alebo na supresiu ovulácie (Usman 2008). V terapii PMDD teda možno uvažovať o látkach zvyšujúcich hladinu sérotonínu (SSRI) alebo o látkach suprimujúcich ovuláciu (agonisty gonadotropín uvoľňujúceho hormónu, progestíny, estrogény). V USA sú na liečbu PMDD schválené fluoxetín, sertralín, paroxetín a kontraceptívum obsahujúce ethinylestradiol 20 mcg/3 mg drospirenonu podávané 24/4 dňovom režime.

#### 4.7.1 SSRI antidepresíva v liečbe PMDD

Ako liek prvej voľby sú v liečbe PMDD odporúčané antidepresíva zo skupiny SSRI (Riu a Kim 2015, Perlstein 2016). Symptómy spojené s PMDD, ako napr. depresívna nálada, striedanie nálad, podráždenosť, impulzivita, poruchy spánku, úzkosť, agresia, zníženie prahu bolesti, chuť na sladké a ťažkosti so sústredením, súvisia so znížením sérotonínergickej neurotransmisie (Rapkin 2003). Súčasne sú dôkazy, že ovariálne pohlavné steroidy modulujú vychytávanie, obrat, viazanie a transport sérotonínu (Rapkin 2003). Predpokladá sa, že príznaky PMDD sú aspoň čiastočne zapríčinené sérotonergickou dysreguláciou. Pozitívny efekt SSRI možno pozorovať najmä na redukciiu psychických príznakov. V menšej miere sa uplatňujú pri redukciiu telesných príznakov PMDD. Pri zlej tolerancii a objavení sa nežiaducich účinkov, ako napr. sexuálna dysfunkcia, býva liečba SSRI ukončená. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky, pre ktoré býva u žien s PMDD ukončená liečba SSRI, patrí zníženie libida. Účinok SSRI možno pozorovať už v prvom mesiaci liečby. Z ďalších antidepresív bol v liečbe skúšaný venlafaxín.

Nakoľko sú symptómy PMDD viazané na luteálnu fázu menštruačného cyklu, práve počas nej sa predpokladá potenciálny benefit farmakologickej liečby. Existujú rozdielne názory na prínos kontinuálnej liečby v nižšou dávkou farmaka a prerušovaného podávania farmaka v luteálnej fáze. FDA odporúča obidva prístupy, teda denné podávanie farmaka v priebehu celého menštruačného cyklu i intermitentné podávanie (Pearlstein 2016). Ukazuje sa, že kontinuálny spôsob administrácie má okrem ovplyvnenia psychickej väčší efekt i na telesnú symptomatiku. Epizodický charakter PMDD je však argumentom pre intermitentnú

premenštruačnú administráciu liečby, čo je podľa niektorých vhodný spôsob pre pacientky požadujúce minimalizáciu expozície farmakologickej liečby (*Landén a kol. 2007*). Tretím spôsobom administrácie SSRI je terapia len pri objavení sa symptomatiky PMDD (*Pearlstein 2016*). Hoci obvyklý efekt antidepresívnej liečby je očakávaný približne po dvoch týždňoch kontinuálneho užívania, pri liečbe PMDD sa predpokladá, že SSRI antidepresíva zvyšujú v krátkom čase po podaní konverziu progesterónu na jeho neuroaktívny metabolit allepregnenolon (*Hundsoo a Epperson 2015*). Tým sa vysvetľuje rýchly nástup účinku na symptomatiku PMDD i pri intermitentnom podávaní. Približne tretina pacientok s PMDD pozoruje symptómy ešte prvé dni folikulárnej fázy. Táto skutočnosť ponúka otázku, či je intermitentná liečba dostatočne efektívna. Vo všeobecnosti však výsledky štúdií nepotvrdzujú rozdiely v účinnosti prerušovanej a kontinuálnej liečby. Taktiež nebol zaznamenaný syndróm z vysadenia pri liečbe SSRI. Pri rozhodovaní sa o manažmente liečby je vhodné zvážiť obvyklý priebeh ochorenia a dĺžku symptomatického obdobia u konkrétnej pacientky. Kontinuálna liečba je skôr odporúčaná u žien, ktoré majú symptomatiku PMDD počas dlhšieho obdobia menštruačného cyklu (napr. majú úplne bez príznakov len 1 týždeň), alebo je u nich symptomatika značne variabilná. Dôležitá je teda podrobná anamnéza, informácie o priebehu poruchy. Z nežiaducich účinkov antidepresívnej liečby SSRI sa najčastejšie uvádzajú nauzea, pocit straty energie, somnolencia, únava, zníženie libida a edémy, pričom nežiaduce účinky sú závislé od dávky (*Pearlstein 2016*). Po vysadení liečby SSRI sa často stáva, že symptomatika PMDD sa znovu objaví (*Pearlstein 2016*).

V prípade, že pri liečbe SSRI pretrváva anxieta, možno v luteálnej fáze administrovať anxiolytiká.

#### 4.7.2 Hormonálna liečba PMDD

Nakoľko je zjavná súvislosť medzi PMDD a zmenami pohlavných hormónov asociovaných s ovuláciou, pozornosť sa zameriava i na potlačenie ovulácie.

Podávaním agonistov hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH agonisty) sa dosiahne stav plazmatických hladín estrogénov a progesterónu porovnateľný s koncentraciami týchto hormónov v období menopauzy. Limitom použitia GnRH agonistov sú ich nežiaduce účinky. Vzniknutý hypoestrogénny stav spôsobuje návaly tepla, suchosť vaginálnej sliznice, bolesti hlavy a svalov a často i rozvoj depresívneho syndrómu. Dlhodobá liečba GnRH agonistami vedie sekundárne k rozvoju osteoporózy a zvyšuje riziko vzniku kardiovas-

kulárnych ochorení. V praxi sa preto liečba GnRH agonistami v súčasnosti nepoužíva.

V liečbe PMDD bol tiež skúšaný androgénny derivát danazol. V dávke 200 mg pro die bola pozorovaná redukcia afektívnych príznakov a zaznamenala sa dobrá účinnosť pri premenštruačných migrenózných bolestiach hlavy a bolestiach svalov (*Usman 2008*). Keďže pri užívaní danazolu u niektorých žien dochádza k ovulácii a v prípade otehotnenia k virilizácii plodu, požiadavkou pri liečbe danazolom je užívanie hormonálnej antikoncepcie. Užívanie danazolu v dávkach, ktoré zabraňujú ovulácii (600 – 800 mg pro die) viedlo k narastaniu hmotnosti, akné, zmenám nálad, zadrživaniu tekutín (*Rapkin 2003*).

Podávanie transdermálnych náplastí s vysokou dávkou estrogénov (200 mg) kombinovanou s podávaním progesterónu v nízkej dávke posledných 7 dní menštruačného cyklu ovplyvnilo premenštruačnú symptomatiku, avšak viedlo k nežiaducim účinkom hyperestrogénnej liečby (hyperplázia endometria) (*Rapkin 2003*).

Nakoľko samotné užívanie orálnej antikoncepcie je spojené s nežiaducimi účinkami podobnými premenštruačnému syndrómu, tzv. PMS – like symptomatika, pri liečbe PMDD je dôležitý výber vhodného preparátu s minimálnymi „PMS – like“ nežiaducimi účinkami. Odporúčajú sa prípravky s obsahom spironolaktónového analógu drospirenonu, ktorý má afinitu k progesterónovým, androgénnym a glukokortikoidným receptorom. Antikoncepčné prípravky obsahujúce namiesto 19-nortestosterónu drospirenon zlepšujú telesné príznaky PMS ako retencia tekutín, napätie v prsníkoch a priberanie a súčasne antiandrogénny účinok drospirenonu vedie k zníženiu tenzie a iritability (*Rapkin 2003*). Predpokladá sa, že dlhšie obdobie administrácie a kratší interval vynechania farmák prispieva k stabilizácii hladín endo- a exogénnych hormónov, čo následne súvisí s nižšou expresiou príznakov PMDD. Negatívom uvedenej antikoncepcie je zvýšené riziko tromboembólie (*Pearlstein 2016*). Z najčastejších nežiaducich účinkov sú pri orálnej antikoncepčnej liečbe uvádzané nauzea, intermitentné krvácanie a bolesti prsníkov (*Lopez a kol. 2012*).

U nás sú v prípade premenštruačnej symptomatiky odporúčané nasledovné postupy (*Borovský, Václavová 2005*):

1. gestagény – progesterón v II. fáze menštruačného cyklu 50 – 400 mg/ ekvivalenty alebo
2. hormonálna antikoncepcia – kombinovaná, preferovať prípravok s gestagénom s nátriuretickým účinkom, resp. i čisto gestagénny prípravok.

### 4.7.3 Ďalšie možnosti liečby PMDD

Z ďalších možností liečby PMDD možno spomenúť čiastočný efekt fototerapie, t. j. liečby jasným svetlom skúšaným u adolescentných pacientok, ktorá zatiaľ neprináša jednoznačné výsledky. Efekt spánkovej deprivácie je podobný ako u pacientov s depresívnou poruchou, na rozdiel od anxiózných porúch, čo tiež podporuje názory o spoločnej etiológii PMDD a depresívnej poruchy. Mechanizmus pozitívneho efektu pri spánkovej deprivácii však doteraz nie je známy. Uvažuje sa o normalizácii cirkadiánnych rytmov kortizolu. Dopamínový agonista bromokriptín je používaný najmä pre efekt zníženia hladiny prolaktínu. Zistený bol jeho účinok pri liečbe premenštruačnej mastalgie. Presný mechanizmus pôsobenia nie je známy. Predpokladá sa, že premenštruačná mastalgia súvisí s retenciou tekutín, pri čom zohráva úlohu prolaktín. Efekt bromokriptínu na ostatnú symptomatiku PMDD je však nejednoznačný (*Usman 2008*). V liečbe PMDD sa tiež skúšal spironolaktón, antagonist aldosterónu, avšak bez jednoznačnejších výsledkov.

Zriedkavo je použitá i radikálna chirurgická liečba. Rezervovaná je však len pre prípady veľmi závažnej PMDD, kde konzervatívna liečba zlyhala (*Pearlstein 2016*). Radikálna hysterektómia a následná hormonálna substitučná liečba je však pri závažnej PMDD vysoko efektívna.



## ZÁVER

Depresívne poruchy pre svoj častý výskyt a významné spoločenské a ekonomické dôsledky sú jednou z oblastí psychiatrie, ktorej sa venuje stála pozornosť. Prevalencia duševných porúch u žien má stúpajúcu tendenciu. S pribúdaním nových poznatkov v oblasti psychiatrie, gynekológie, endokrinológie a ďalších disciplín sa mení pohľad na vplyv fyziologického kolísania hormónov na duševný stav žien. Menarché, periodicky sa opakujúci menštruálny cyklus, gravidita, popôrodné obdobie, klimaktérium a menopauza, ktoré sú prejavom týchto hormonálnych zmien, predstavujú tiež rizikové obdobia z hľadiska objavenia sa duševnej poruchy. Pohľad na menštruáciu sa v priebehu histórie mení rovnako, ako sa mení postavenie a rôzne úlohy ženy v súčasnej kultúre. Nastáva posun od roly ženy ako matky a zabezpečovateľky prác v domácnosti s častými graviditami, dlhým obdobím dojčenia, a tým i kratším obdobím menštruálnych cyklov v priebehu života. Súčasne sa kladú vyššie nároky na pracovný výkon žien v profesionálnej oblasti. A napokon nie je zriedkavé nedostatočné sociálne zázemie v matrimoniálnej sfére, kedy pri „západnom“ spôsobe života s vysokou rozvodovosťou žena často supluje i funkciu žiteľky rodiny. Prítomnosť PMDD značne ovplyvňuje kvalitu života ženy a možno povedať, že vzhľadom na jej negatívny vplyv na interpersonálne vzťahy, pracovný výkon a subjektívne prežívanie má táto porucha ďalekosiahly význam nielen pre samotnú ženu, ale i pre jej blízke sociálne okolie a spoločnosť.

Uvádzaný prehľad literatúry naznačuje, že existujú rozdiely vo výskyte a intenzite premenštruáčnej symptomatiky u jednotlivých žien, a dokazuje potrebu jej terapeutického ovplyvnenia s cieľom zlepšenia kvality života ženy a celej spoločnosti.



# ZOZNAM LITERATÚRY

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. DSM-5. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. 991 s. ISBN 978-0-89042-555-8.
2. Aydemir O, Deveci A, Taneli F: The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. In: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(2), s. 261 – 265.
3. Bäckström T, Bixo M, Strömberg J: GABAA Receptor-Modulating Steroids in Relation to Women's Behavioral Health. In: *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17:92, s. 91 – 97.
4. Bazire S: *Psychotropic Drug Directory 2012*. Malta: Lloyd-Reinhold Communications LLP, 2012, 540.
5. Beck CT, Gable RK: Postpartum Depression Screening Scale: development and psychometric testing. In: *Nurs Res*, 2000; 49(5), s. 272 – 282.
6. Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarins SE, Takashima-Uebelhoer BB a kol. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. In: *Hum Reprod*. 2014, 29, s. 1987 – 1994.
7. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M a kol: Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. In: *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157(6), s. 924 – 930.
8. Borovský M: Hormonálna regulácia pohlavných funkcií ženy. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M: *Princípy internej medicíny*. Bratislava: SAP, 2001, ISBN 80-88908-69-8, s. 2120 – 2136.
9. Borovský M, Václavová Z: *Hormonálna liečba v gynekológii*, SAP, Bratislava 2005, ISBN 80-89104-67-3, s. 17 – 18.
10. Borovský M, Krištúfková A: Diferenciálna diagnostika porúch menštruačného cyklu. In: *Ambulantná terapia*, 7, 2009, 1, s. 18 – 22.
11. Brockington I: Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. In: *World Psychiatry*, 2004; 3(2), s. 89 – 95.
12. Cox J, Holden J, Sagovsky R: Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. In: *Br J Psychiatry*, 1987, 150, s. 782 – 786.
13. Dueñas J, Lete I, Bermejo R, Arbat A, Pérez-Campos E, Martínez-Salmeán J, Serrano I, Doval J, Coll C: Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a representative cohort of Spanish women of fertile age. In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 156, 2011, s. 72 – 77.
14. Earls MF: Clinical report – Incorporating Recognition and Management of Perinatal and Postpartum Depression into Pediatric Practice. In: *Pediatrics* 2012, 126(5), s. 1032 – 1039.
15. Epperson C, Steiner M, Hartlage SA, Eriksson E, Schmidt PJ, Jones I a kol: Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. In: *Am J Psychiatry*, 2012, 169, s. 465 – 475.
16. Eriksson E, Soundblad C, Landén N, Steiner M: Behavioral Effects of Androgens in Women. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E /Eds/: *Mood Disorders in Women*. London, Martin Dunitz, 2000, s 233 – 245.
17. Ernst C, Angst J: The Zurich Study. XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992, 241 (4), s. 222 – 230.
18. Fleisher J: Afektívne poruchy. In: Novotný V a kol.: *Špeciálna psychiatria*. Univerzita Komenského, Bratislava 2010, ISBN 978-80-223-2624-7, s. 34 – 53.
19. Forgáčová Ľ: Afektívne poruchy viazané na životný cyklus žien. In: *Depresia u žien a mužov (Rodové rozdiely)*, Psychoprof 2001, ISBN 80-968083-8-9, s. 21 – 39.
20. Franklin M, Bermudez I, Hlavacova N, Babic S, Murck H, Schmuckermair C, Singewald N, Gaburro S, Jezova D.: Aldosterone increases earlier than corticosterone in new animal models of depression: is this an early marker? *J Psychiatry Res* 2012; 46: 1394 – 1397.
21. Freeman M: Sex Hormones and the Female Brain: The Toll of Variability and Deficiency. In: *J Clin Psychiatry* 2007, jún, 68, s. 6.
22. Freeman EW: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. In: *Psychoneuroendocrinology* 28, 2003, s. 25 – 37.

23. Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L: Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. In: *Obstet. Gynecol.* 2004, 103 (5), s. 960 – 966.
24. Gaynes BN, Meltzer-Brody S, Lohr KN a kol.: Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evidence Report/Technology Assessment (Summary)*, 2005; 119: 1 – 8.
25. Geerling JC, Loewy AD: Aldosterone in the brain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F559-F576.
26. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL: Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. In: *Biol Psychiatry.* 2001, 49, s. 788 – 797.
27. Greene R, Dalton K: The premenstrual syndrome. In: *British Medical Journal*, London 9.5.1953, s. 1007 – 1014.
28. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn L: The prevalence, impairment, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). In: *Psychoneuroendocrinology* 28, 2003, s. 1 – 23.
29. Heretik A st, Heretik A jr, Novotný V, Pečeňák J, Ritomský A: EPID, Epidemiológia depresie na Slovensku, *Nové Zámky: Psychoprof* 2003, 200 s.
30. Hlavacova N, Wes PD, Ondrejcakova M, Flynn ME, Poundstone PK, Babic S, Murck H, Jezova D: Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviors and gene expression changes relevant to major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (2): s. 247 – 265.
31. Höschl C: Poruchy nálady (Afektivní poruchy). In: Höschl C, Libiger J, Švestka J: *Psychiatrie*, Praha 2004, Tigris spol. s.r.o., ISBN 80-900130-7-4, s. 419 – 465.
32. Höschl C: Premenstruační syndrom. In: Höschl C, Ligifer J, Švestka J: *Psychiatrie*. Praha: Tigris, 2004, ISBN 80-9000130-7-4, s. 434 – 435.
33. Huang Y, Zhou R, Wu M, Wang Q, Zhao Y: Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. *Stress.* 2015, s. 1 – 9.
34. Hundsoo L, Epperson SC: Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. In: *Curr Psychiatry Rep* (2015) 17: 87.
35. Huo L, Straub RE, Roca C, Schmidt PJ, Shi K, Vakkalanka R a kol.: Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESRI, the estrogen receptor alpha gene. In: *Biol Psychiatry*, 2007, 62, s. 925 – 933.
36. Huyan-Ghang J, Byung-Joo H, Hye Bin Y, In-Kwa J, Sook-Haeng J: Gray matter abnormalities in patients with premenstrual dysphoric disorder: An optimized voxel-based morphometry. In: *Journal of Affective Disorders*, 140, Elsevier, 2012, s. 260 – 267.
37. Isogawa K, Naqyama H, Tsutsumi T, Kyiota A, Akiyoshi J, Hieda K: Simultaneous use of thyrotropin-releasing hormone test and combined dexamethasone/corticotropine-releasing hormone test for severity evaluation and outcome prediction in patients with major depressive disorder. In: *J Psychiatr Res* 2005, sept, 39(5), s. 467 – 473.
38. Izáková L: Duševné zdravie počas tehotenstva a po pôrode. In: *Psychiatrie pro praxi*, 2013, 14 (4), s. 161 – 163.
39. Izáková L, Borovská M: Psychika ženy v kontexte jej reprodukčného cyklu. *Konferencia Žena a hormóny* 17. 10. 2014, Štrbské pleso.
40. Izáková L, Borovská M, Baloghová B, Krištúfková A: Výskyt depresívnych príznakov v popôrodnom období. *X. Slovenský psychiatrický zjazd*, 24. – 26.6. 2012 Martin.
41. Izáková L, Borovská M, Baloghová B, Krištúfková A: Výskyt depresívnych príznakov v popôrodnom období. In: *Psychiatria pre prax* 2013, 14(2), s. 75 – 78.
42. Izáková L, Fleischer J, Baloghová B, Borovská M: Somatické príznaky a depresia. In: *Kapitoly z psychopatológie 4 : 15. Guensbergerov deň a 10. Dobrotkov deň*. ISBN 978-80-89322-10-7. *Nové Zámky: Psychoprof*, 2012, s. 48 – 55).
43. Izáková L, Fleischer J, Baloghová B, Borovská M: Bolest, iné somatické príznaky a depresia. In: *Novotný Vladimír, Heretik Anton a kol.: Kapitoly z psychopatológie 4. XV. Guensbergerov deň a X. Dobrotkov deň. Folia psychopatologica 7. Psychoprof, spol. s.r.o., 2012, ISBN: 978-80-89322-10-7, s. 48 – 55.*
44. Izáková L, Ježová D: Aldosterón – nový biologický marker alebo ďalšia možnosť v liečbe depresie? In: *Psychiatrie* 2013, roč. 17, č. 1, s. 13 – 18. ISSN: 1211-7579; 1212-6845
45. Izáková L, Ježová D, Segeda V: *Klinické aspekty hyperaldosteronizmu pri afektívnych poruchách. Čes. a slov. psychiatrie*, 1, 2014
46. Izáková L, Novotný V, André I: *Klinické aspekty suicidality. In: Čes. a slov. psychiatrie*, 102, 2006, č. 3, s. 137 – 141.

47. Ježová D: Suprahypotalamové mechanizmy regulácie endokrinných funkcií. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Strárka L, Payer J, Michálek J: Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: AEP, 2004; s. 127 – 136.
48. Kiesner J, Granger DA: A lack of consistent evidence for cortisol dysregulation in premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. In: Psychoneuroendocrinology, 2016, 65, s. 149 – 164.
49. Koňíková M: Depresívne poruchy. In: Vavrušová L a kol.: Depresia, Osveta, Martin 2008, ISBN 978-80-8063-280-9, s. 78 – 107.
50. Kořínková V, Kačincová S, Novotný V, Pospíšil R, Vojteková L: Rodové rozdiely v klinickom obraze depresie hospitalizovaných pacientov. In: Psychiatrie pri praxi 2001/5, s. 224 – 226.
51. Kořínková V, Novotný V: Depresia u žien a mužov (Rodové rozdiely), Psychoprof 2001, ISBN 80-968083-8-9, 76 s.
52. Kořínková V, Novotný V, Vavrušová L: Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR, Ročník 14, 2011, č. 1 – 2, s. 1 – 8.
53. Krasnic C, Montori V, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Busse J: The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 193, s. 658 – 661.
54. Králová M: Zvláštnosti klinického obrazu depresie u žien. In: Kořínková V, Novotný V: Depresia u žien a mužov (Rodové rozdiely), Psychoprof 2001, ISBN 80-968083-8-9, s. 40 – 49.
55. Landén M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sörvik K, Ysander C, Eriksson E: Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. In: Neuropsychopharmacology, 2007, 32, s. 153 – 161.
56. Lee YJ, Yi SW, Ju DH, Lee SS, Sohn WS, Kim IJ: Correlation between postpartum depression and premenstrual dysphoric disorder: Single center study. In: Obstet Gynecol Sci 2015, 58(5), s. 353 – 358.
57. Lete I, Dueñas J, Serrano I, Doval J, Salmeán J, Coll C, Pérres-Campos E, Arbat A: Attitudes of Spanish women toward premenstrual symptoms, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: results of a nationwide survey. In: European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 159, 2011, s. 115 – 118.
58. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM: Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. In: Cochrane Database Syst Rev. 2012, 2, CD006586.
59. Macho L, Zlatoš L, Hulín I: Patofyziológia nadobličiek. In: Hulín I et al.: Hulínova patofyziológia. Bratislava: SAP 2009; s. 960 – 969.
60. MKCH-10. Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb a príbuzných zdravotných problémov. 10. revízia. Bratislava: Obzor, 1993. 171 s., ISBN 80-215-0249-5.
61. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M a kol.: Allopregnanolone Concentrations and Premenstrual Syndrome. In: Eur. J. Endocrinol. 2000, 142(3), s. 239 – 273.
62. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B: Depression, chronic diseases, and decrements in health. In: Lancet 2007, september (8), 370 (9590), s. 851 – 858.
63. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Koch K, Steiger A: The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls – a sleep endocrine study. In: BMC Psychiatry 2003, 3, s. 15.
64. O'Keane V: Unipolar depression in women. In: Mood Disorders in Women, Martin Dunitz, London, UK, 2000, 573 s, s. 119 – 136.
65. Oral E, Kirkan TS, Yildirim A, Kotan Z, Cansever Z, Ozcan H a kol.: Serum brain-derived neurotrophic factor differences between the luteal and follicular phases in premenstrual dysphoric disorder. In: Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37, s. 266 – 272.
66. Parry B, Javeed S, Laughlin G, Hauger R, Clopton P: Cortisol Circadian Rhythms during the Menstrual Cycle and with Sleep Deprivation in Premenstrual Dysphoric Disorder and Normal Control Subjects. In: Biological Psychiatry 48, 2000, s. 920 – 931.
67. Pearce J, Hawton K, Blake F: Psychological and Sexual Symptoms Associated with the Menopause and the Effects of Hormone Replacement Therapy. In: Br. J. Psychiatry, 1995, s. 163 – 173.
68. Pearlstein T: Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: Therapeutic Challenges. In: Expert Review of Clinical Pharmacology, 2016, 9:4, s. 493 – 496.
69. Pečeňák J: Pohlavné rozdiely a depresia. In: Kořínková V, Novotný V: Depresia u žien a mužov (Rodové rozdiely), Psychoprof 2001, ISBN 80-968083-8-9, s. 15 – 20.

70. Pečeňák J: Klasifikácia v psychiatrii. UK Bratislava, 2014, s. 61, ISBN 978-80-233-3662-8.
71. Rapkin A: A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 28, Elsevier 2003, s. 39 – 53.
72. Rausch JL, Janowsky DS, Golshan S, Kuhn K, Risch SC: Atenolol treatment of the luteal phase dysphoric disorder. In: *Journal of Affective Disorders*, Volume 15, Issue 2, September – October 1988, s. 141 – 147.
73. Riu A, Kim HT: Premenstrual syndrome: a mini review. In: *Maturitas* 2015 (82), s. 436 – 440.
74. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN a kol.: Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. In: *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, 5.
75. Segeblad B, Bannbers E, Kask K, Nyberg S, Bixo M, Heimer G a kol.: Prevalence of violence exposure in women with premenstrual dysphoric disorder in comparison with other gynecological patients and asymptomatic controls. In: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011,90 s. 746 – 752.
76. Sharma V, Burt VK, Ritchie HL: Assessment and treatment of bipolar II postpartum depression: a review. In: *Journal of Affective Disorders*, 2010, 125 (1-3), s. 18 – 26.
77. Smith M, Frey BN: Treating comorbid premenstrual dysphoric disorder in women with bipolar disorder. In: *J Psychiatry Neurosci* 2016, 41(2), s. E22 – E23.
78. Stahl SM: Natural Estrogen as an Antidepressant for Women. In: *J Clin Psychiatry* 2001, jún 62, s. 6.
79. Steiner M, Streiner D, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger Ch, Reid R, Grover D: The measurement of premenstrual mood symptoms, In: *Journal of Affective Disorders* 53, 2006, s. 269 – 273.
80. Studt J, Nappi RE: Reproductive depression. In: *Gynecol. Endocrinol.* 2012, Mar, 28, Suppl 1: s. 42 – 45.
81. Tsudin S, Berteau PC, Zemp E: Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. In: *Women Mental Health* 2010, s 486 – 494, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20449618>.
82. Usman S, Indusekhar R, O'Brien S: Hormonal management of premenstrual syndrome. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008 Vol. 22, No. 2, s. 251 – 260.
83. Weber KT, Sun Y, Wodi LA, Munir A, Jahangir E, Ahokas RA, Gerling IC, Postlethwaite AE, Warrington KJ: Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure. In: *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003, 4, s. 155 – 163.
84. Wise DD, Felker A, Stahl SM: Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. In: *CNS Spectr* 2008. Vol 13, No 8, s. 647 – 662.
85. Wittchen HU, Becker E, Lieb R a kol: Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. In: *Psychol Med* 2002, 32, s. 119 – 132.
86. World Federation for Mental Health: Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day, October 10, 2012.
87. World Health Organisation: Mental Health A Call for Action by World Health Ministers. Ministerial Round Tables 2001, 54th World Health Assembly.
88. World Health Organisation: Mental Health Aspects of women's reproductive health. A global review of the literature. 2009, s. 168, ISBN 978 92 4 165356 7.
89. Qiao M, Zhang H, Liu H, Luo S, Wang T, Zhang J, Ji L: Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample in China. In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 162, 2012, s. 83 – 86.
90. Zhang ZH, Kang YM, Yu Y, Wei SG, Schmidt TJ, Johnson AK, Felder RB: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in hypothalamic paraventricular nucleus modulates sympathetic excitation. In: *Hypertension* 2006, 48, s. 127 – 133.

# PRÍLOHA

## DOTAZNÍK PRÍTOMNOSTI PRÍZNAKOV PREMENŠTRUAČNEJ DYSFÓRIE (PMDD)

Odpoveď ÁNO zvolte, ak sú u Vás prítomné uvedené príznaky minimálne 4 dni počas posledného týždňa pred menštruačným krvácaním, začnú miznúť zvyčajne pri jeho objavení sa a zmiznú po skončení krvácania. Správnu odpoveď zakrúžkujte.

A 1.	Depresívna nálada, pocity beznádeje, depresívne myšlienky	ÁNO NIE
A 2.	Úzkosť, napätie alebo pocity akoby „na pokraji“	ÁNO NIE
A 3.	Afektívna labilita – kolísanie nálad, náhle pocity smútku a plačlivosť, precitlivenosť pri odmietnutí	ÁNO NIE
A 4.	Podráždenosť, hnev, častejšie konflikty	ÁNO NIE
A 5.	Pokles záujmu o bežné aktivity (práca, škola, priatelia, záľuby)	ÁNO NIE
A 6.	Problém sústrediť sa na vykonávanú činnosť	ÁNO NIE
A 7.	Zvýšená únava, strata energie, letargia	ÁNO NIE
A 8.	Zmeny chuti do jedla, prejedanie sa, väčšiu chuť na určité potraviny	ÁNO NIE
A 9.	Zmeny kvality spánku nespavosť, zvýšená spavosť	ÁNO NIE
A 10.	Pocity straty kontroly, pocity „premoženia“	ÁNO NIE
A 11.	Zmeny telesných pocitov – napätie alebo citlivosť prsníkov, bolesti svalov alebo kĺbov, pocity nafukovania alebo prírastku hmotnosti	ÁNO NIE
B	Porušené fungovanie v práci/škole, medzilidských vzťahoch – vyhýbanie sa sociálnym aktivitám, pokles pracovného/študijného výkonu	ÁNO NIE



MUDr. Marína Borovská  
**PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ PORUCHA  
A ĎALŠIE DEPRESÍVNE PORUCHY U ŽIEN**

jazyková korektúra: Martina Korbová  
vydala design & layout & vydala © Zuzana Čičelová  
fotografia na obálke © bunnygraphy/shutterstock.com  
tlač: Peter Prekop Print Production

2017, vydanie 1.

vyšlo s láskavou podporou spoločnosti Lundbeck Slovensko s.r.o.

ISBN 978-80-89434-34-3





MUDr. Marína Borovská  
**PREMENŠTRUAČNÁ DYSFORICKÁ  
PORUCHA A ĎALŠIE DEPRESÍVNE  
PORUCHY U ŽIEN** špecializačná práca 2016

MUDr. Jana Mišurdová  
**OBSEDANTNO-KOMPULZÍVNA PORUCHA  
A KBT PRÍSTUP V LIEČBE** špecializačná práca 2015

MUDr. Lenka Jenčová  
**PORUCHY OSOBNOSTI U PATOLOGICKÝCH  
HRÁČOV** špecializačná práca 2014

MUDr. Zuzana Janíková  
**VPLYV ARCHITEKTÚRY SPÁNKU  
NA PAMÄŤ A MOŽNOSTI OVPLYVNENIA  
ANTIDEPRESÍVAMI** špecializačná práca 2014

MUDr. Branislav Močovský, PhD.  
**DEPRESÍVNA EPIZÓDA PRI UNIPOLÁRNEJ  
A BIPOLÁRNEJ DEPRESII** dizertačná práca 2014

MUDr. Martina Paulinyová, PhD.  
**PROGNOSTICKÉ FAKTORY U PACIENTOK  
S MENTÁLNOU ANOREXIOU**  
dizertačná práca 2011

MUDr. Peter Janík  
**ENVIRONMENTÁLNE VPLYVY  
PRI SCHIZOFRÉNIÍ** dizertačná práca 2009

MUDr. Barbora Vašečková  
**PREDSTIERAVÁ PORUCHA**  
atestačná práca 2009

MUDr. Michal Turček, PhD.  
**TABAK A PSYCHICKÉ PORUCHY**  
atestačná práca 2010

MUDr. Genovéva Almássyová  
**PORUCHY PRÍJMU POTRAVY –  
ETIOPATOGENÉZA A PRINCÍPY LIEČBY**  
atestačná práca 2009

MUDr. Miroslav Grohol  
**ARTETERAPIA V PSYCHIATRII**  
atestačná práca 2008

MUDr. Andrea Marsalová  
**NARCIZMUS A NARCISTICKÁ PORUCHA  
OSOBNOSTI** atestačná práca 2006

MUDr. Ľubomíra Izáková, PhD.  
**POROVNANIE ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI  
MONOTERAPIE A KOMBINOVANEJ  
FARMAKOTERAPIE SCHIZOAFEKTÍVNEJ  
PORUCHY (DEPRESÍVNY TYP)**  
dizertačná práca 2007

MUDr. Marek Zelman  
**SYMPTOMATICKÉ DEMENCIE**  
atestačná práca 2005

MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.  
**VZŤAH PARANOIDNÉHO SYNDRÓMU  
K OSOVÝM DISPOZÍCIÁM** dizertačná práca 2003

Mgr. Anton Heretik, PhD.  
**PSYCHOEDUKÁCIA V LIEČBE  
SCHIZOFRÉNIE** dizertačná práca 2001

Mgr. Mária Andrášiová, PhD.  
**ANALÝZA SNOV** dizertačná práca 2002

MUDr. František Kuzma  
**PARAFRÉNIA, HISTÓRIA POJMU  
A POSTAVENIE V SÚČASNOSTI**  
atestačná práca 2002

ISBN 978-80-89434-30-5



9 788089 434305