

Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Białymstoku
Department of Psychiatry Medical Academy in Białystok

ANNA AGNIESZKA TOMCZAK, DARIUSZ JUCHNOWICZ,
REGINA POPLAWSKA, WŁODZIMIERZ CHRZANOWSKI

*The diagnostic problems and therapy of perimenopause
– related depression*

Diagnostyka i terapia zaburzeń depresyjnych okresu okołomenopauzalnego

WPROWADZENIE

W ciągu ostatnich 100 lat stopniowo zwiększała się zarówno długość życia, jak i długość trwania okresu poreprodukcyjnego u kobiet. Przed końcem XIX wieku mniej niż 30 % kobiet osiągało wiek menopauzy, to jest 51 rok życia. Obecnie w krajach wysoko rozwiniętych kobiety żyją około 30 lat po menopauzie, tym samym przeżywają 1/3 swojego życia w okresie pomenopauzalnym. Co roku około 25 milionów kobiet przechodzi menopauzę, a kobiety po menopauzie stanowią 10 % światowej populacji.

W związku z rosnącą liczbą kobiet wkraczających w okres okołomenopauzalny, coraz częściej poruszany jest problem jakości życia oraz zaburzeń związanych z tym okresem.

BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE I PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH

Dotychczas nie udało się jednoznacznie udowodnić, że zaburzenia nastroju (rozumiane jako jednostki chorobowe) są bardziej rozpowszechnione wśród kobiet przechodzących naturalną menopauzę w porównaniu z innymi grupami kobiet. Nie ma też wśród autorów zgodności co do tego, czy u kobiet, które wcześniej chorowały na zaburzenia afektywne, w okresie menopauzy występuje większa częstość nawrotów choroby. Są też wątpliwości co do związku pomiędzy okresem przekwitania i większym ryzykiem wystąpienia pierwszego epizodu depresji.

Chociaż menopauza sama w sobie nie została uznana za główną przyczynę destabilizacji nastroju u kobiet, w longitudinalnych badaniach populacyjnych, u 10% kobiet w okresie okołomenopauzalnym były obserwowane zmiany nastroju [1].

Zarówno badania kliniczne, jak i badania epidemiologiczne sugerują wzrost rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych w okresie okołomenopauzalnym oraz brak takiego wzrostu w okresie pomenopauzalnym [2].

Jedno z badań donosiło nawet o względnym spadku rozpowszechnienia dużej depresji zarówno u kobiet jak i mężczyzn w średnim wieku [3]. Stąd pojawiła się teza, że zaawansowany wiek może być czynnikiem chroniącym przed wystąpieniem lub nawrotem dużej depresji.

Niemniej kilka badań odnotowało wzrost rozpowszechnienia dużej depresji u kobiet w średnim wieku w przybliżeniu z 2 : 1 do 3-4 : 1 [3]. Zaobserwowano również różnice w rozpowszechnieniu zaburzeń lękowych i depresji o lekkim natężeniu zależne od płci. Jest zatem możliwe, że okres okołomenopauzalny może zmniejszyć ochronny wpływ wieku na destabilizację nastroju u kobiet.

PROFIL OBJAWÓW

Depresja w okresie okołomenopauzalnym (tak jak w innych okresach życia) może osiągać natężenie od łagodnych do ciężkich epizodów depresji. Judd i wsp. zaobserwowali, że wśród pacjentek ambulatoryjnych, częściej do leczenia zgłaszały się kobiety w wieku okołomenopauzalnym z małą depresją niż z dużą [4].

W obrazie klinicznym, typowymi objawami zarówno dla małej jak i dużej depresji są: smutek, lęk, drażliwość, zaburzenia snu, kłopoty z koncentracją uwagi, spadek energii. Dodatkowo kobiety zgłaszają skargi, które są mniej charakterystyczne dla typowej depresji, takie jak: skłonność do płaczu, uderzenia gorąca, apatia, kompulsywne objadanie się, przyrost masy ciała, suchość pochwy, dyspareunia, utrata libido.

Odmienne profile objawów może sugerować również odmienną odpowiedź na leczenie. Na przykład niektórzy autorzy sugerują, że inhibitory MAO są bardziej skuteczne niż leki trójpierścieniowe w terapii depresji z atypowymi objawami (jak niepohamowany apetyt na węglowodany, odwrócenie okołodobowych wahań nastroju) [5].

Profil objawów depresyjnych w czasie okresu okołomenopauzalnego jest kształtowany takimi czynnikami jak wiek i płeć. W konsekwencji tego, pewne „nieklasyczne” objawy (np. uderzenia gorąca) mogą wysuwać się na pierwszy plan.

WYWIAD RODZINNY I CECHY BIOLOGICZNE

Występowanie chorób afektywnych w rodzinie osób z depresją wieku okołomenopauzalnego/lub o początku w średnim wieku było rzadko badane; istnieją dane, że występowanie to jest niższe niż wśród pacjentów z wczesnym początkiem depresji [6] i wyższe niż w bezobjawowej grupie kontrolnej kobiet w okresie okołomenopauzalnym [7].

Nie zostały również dobrze scharakteryzowane cechy biologiczne kobiet z depresją okołomenopauzalną

Kilka badań [8] wykazało niższy podstawowy poziom hormonu luteinizującego w surowicy kobiet z depresją okołomenopauzalną w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet w tym samym wieku bez depresji. Inne badanie [9] potwierdziło niższy poziom wolnego tryptofanu w surowicy kobiet z depresją okołomenopauzalną w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet w tym samym wieku bez depresji. Kolejne – nie potwierdziło tych danych natomiast wykazało niższe stężenie serotoniny w płytkach krwi oraz w pełnej krwi u kobiet z depresją okołomenopauzalną w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet w tym samym wieku bez depresji [8].

PRZEBIEG

Według wielu autorów okres okołomenopauzalny może odgrywać rolę w ujawnieniu depresji u predysponowanych kobiet, które są obciążone wywiadem rodzinnego występowania depresji [10].

Dotąd nie została opisana długoterminowa obserwacja przebiegu depresji związanej z okresem okołomenopauzalnym. Jednak dwa badania epidemiologiczne [3,11] sugerują, że kobiety z początkiem depresji w średnim do późnego wieku (> 45 lat) mogą uzyskiwać gorsze wyniki i przebieg choroby może być u nich bardziej przewlekły niż w porównywalnej grupie mężczyzn z depresją. Koukopoulos [12] uważał okres okołomenopauzalny za niekorzystny czynnik prowokujący „transformację” choroby afektywnej dwubiegunowej do cięższej postaci jaką jest zaburzenie afektywne dwubiegunowe z szybką zmianą faz.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Niektóre [13,14] badania kliniczne, kontrolowane placebo donosiły o korzystnych efektach leczenia substytucyjnego estradiolem zaburzeń nastroju u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które uzyskały wysokie wyniki w skalach oceniających objawy depresyjne.

Wstępne wyniki jednego z badań [15], jak również kilka doniesień przypadków [16,17], sugerują, że substytucja estradiolem u niektórych kobiet powoduje augmentację działania leków przeciwdepresyjnych i stabilizatorów nastroju.

Pewne trudności wiążą się z oszacowaniem korzyści płynących ze stosowania terapii estradiolem. Istnieje niewątpliwy związek między deficytem estrogenów, a objawami naczynioruchowymi. Korzystny wpływ estrogenów na zaburzenia nastroju, opisany w wyżej przytoczonych badaniach, może być związany jedynie z eliminacją zaburzeń termoregulacji i towarzyszących temu zaburzeń snu.

Pomimo doniesień o silnych działaniach przeciwdepresyjnych estradiolu u kobiet po usunięciu jajników, pozostaje do rozstrzygnięcia rola terapeutyczna estrogenów w depresjach okołomenopauzalnych.

Butler i Lewis [19] w swoim opisie przypadku potwierdzili, że nie można utrzymać skutecznego działania przeciwdepresyjnego estrogenów w leczeniu długoterminowym. W ich doniesieniu, kobieta z pierwszym epizodem depresji w okresie okołomenopauzalnym początkowo korzystnie zareagowała na substytucję estrogenową; jednak później, w trakcie terapii nastąpił nawrót depresji wymagający stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Nowsze badania potwierdziły przeciwdepresyjne działanie estrogenów poprzez ich wpływ na zwiększenie wrażliwości receptorów serotoninerгіcznych [20] oraz dopaminergicznych, zmniejszenie hamujących wpływów układu GABA na inne układy katecholaminergiczne oraz obniżenie aktywności monoamino oksydazy typu A (co powoduje wzrost stężenia serotoniny i noradrenaliny w szczelinie synaptycznej).

ROLA CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W DEPRESJI WIEKU OKOŁOMENOPAUALNEGO

W okresie okołomenopauzalnym występuje niekorzystne współwystępowanie czynników biologicznych (zaburzenia hormonalne, współistniejące choroby somatyczne, stosowanie leków o działaniu depresjogennym), z licznymi czynnikami środowiskowymi, które sprzyjają pojawieniu się depresji.

Badania sugerują istotny wpływ czynników społecznych i negatywnych zdarzeń życiowych na ten okres życia kobiety [21]. Badania Murphy'ego i wsp. [18] ukazały znacząco wyższy odsetek raportowanych negatywnych zdarzeń życiowych wśród kobiet z depresją podczas 6 miesięcy poprzedzających wystąpienie depresji w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet w wieku okołomenopauzalnym bez depresji. Dodatkowo, kobiety w okresie okołomenopauzalnym z depresją zgłaszały wyższy poziom niezadowolenia z małżeństwa niż w grupie kontrolnej. Dlatego jest możliwe, że negatywne zdarzenia życiowe i/lub nieprawidłowe relacje w małżeństwie przyczyniają się do wystąpienia lub ujawnienia depresji u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Ostatnio sugeruje się, że na wystąpienie depresji okołomenopauzalnej u kobiet mogą mieć wpływ pogłębiające się wraz z wiekiem zaburzenia w regulacji osi podwzgórze – przysadka - tarczyca (HPT) i -nadnercza (HPA).

Tą teorię potwierdza współistnienie z depresją okołomenopauzalną postaci klinicznych i subklinicznych niedoczynności tarczycy.

Badania wykazały, że u starszych kobiet w okresie pomenopauzalnym w odpowiedzi na czynniki stresujące występowała wyraźniej zaznaczona reakcja ze strony układu współczulnego [22] oraz większe wydzielanie kortyzolu [23] w porównaniu do kontrolnej grupy mężczyzn w tym samym wieku; a także większy wzrost w surowicy poziomu noradrenaliny w porównaniu do kobiet w okresie przedmenopauzalnym [22].

Stąd sugeruje się, że zmiany w produkcji estradiolu związane z okresem okołomenopauzalnym mogą przyczyniać się do rozregulowania osi HPA i do wystąpienia choroby afektywnej.

Liczni autorzy obserwowali związany z wiekiem spadek aktywności wielu układów neuroregulacyjnych, włączając układ dopaminergiczny i cholinergiczny [24].

Według niektórych autorów zmiana w poziomie sterydów płciowych może bezpośrednio modulować aktywność centralnego układu nerwowego i odgrywać rolę w powstawaniu zaburzeń nastroju w okresie okołomenopauzalnym.

Wpływ sterydów płciowych na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego sugeruje możliwe podłoże biologiczne zaburzeń nastroju pojawiających się u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

DIAGNOSTYKA I LECZENIE DEPRESJI OKRESU OKOŁOMENOPAUZALNEGO

Uzupełnieniem zwykłego postępowania diagnostycznego obejmującego badanie podmiotowe i przedmiotowe, może być endokrynologiczne potwierdzenie okresu okołomenopauzalnego.

Wybór terapii dla dużej depresji w okresie okołomenopauzalnym zależy od rodzaju i natężenia współistniejących objawów somatycznych, a także od równoczesnego prowadzenia hormonalnej terapii zastępczej.

U kobiet w okresie okołomenopauzalnym z depresją, z objawami niedoboru estrogenów, takimi jak suchość pochwy i uderzenia gorąca, leczenie należy rozpocząć od próby wprowadzenia hormonalnej terapii zastępczej, chyba, że istnieją przeciwwskazania do leczenia estrogenami.

Przeciwnie, jeśli dolegliwości somatyczne są minimalne, pomimo laboratoryjnego potwierdzenia hypoestrogenizmu, a zaburzenia nastroju są umiarkowane do znacznych, wtedy wybór hormonalnej terapii zastępczej, lub terapii lekami przeciwdepresyjnymi zależy od takich czynników jak: epizody depresyjne pacjentki w przeszłości, zaburzenia afektywne w rodzinie, natężenie objawów depresyjnych, czy obecność przeciwwskazań do stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Brak uderzeń gorąca w endokrynologicznie potwierdzonej depresji okołomenopauzalnej, nie wyklucza skuteczności terapii estrogenowej w leczeniu depresji.

Zawsze należy określić związek przyczynowy między zaburzeniami nastroju a hormonalną terapią zastępczą.

Zaburzenia nastroju mogą pojawić się w wyniku nieodpowiednio dobranej substytucji estrogenowej i mogą ustąpić po odpowiednim dostosowaniu dawkowania albo po zmianie na alternatywną formę substytucji estrogenowej. Dlatego w pierwszej kolejności rekomenduje się odpowiedni dobór dawki i formy hormonalnej terapii zastępczej, a gdy to nie przyniesie efektu – rozważenie dołączenia psychofarmakoterapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Hunter M: The south-east England longitudinal study of the climacteric postmenopause. *Maturitas* 14,1992:117-126
2. Stewart DE i wsp.: Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. *Int J Psychiatry Med* 22,1992:213-220
3. Kessler RC i wsp.: Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29,1993:85-96
4. Judd LL i wsp.: Subsyndromal symptomatic depression: A new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 55,1994:18-28
5. Klein DL i wsp.: Methodological issues in developing nosological systems for chronic depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 20,1984:390-392
6. Brown RP i wsp.: Involutional melancholia revisited. *Am J Psychiatry* 141,1984:24-28
7. Herzog AG: Perimenopausal depression: Possible role of anomalous brain substrates. *Brain Dysfunct* 2,1989:146-154
8. Guichenev P i wsp.: Platelet serotonin content and plasma tryptophan in peri- and postmenopausal women: Variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms. *Eur J Clin Invest* 18,1988:297-304
9. Aylward M: Plasma tryptophan levels and mental depression in post-menopausal subjects: Effects of oral piperazine oestrone sulfate. *Int Res Commun Syst* 1,1973:30
10. Weissman MM: The myth of involutional melancholia. *JAMA* 242,1979:742-744
11. Sargeant JK i wsp.: Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 47,1990:519-526
12. Koukopoulos A i wsp.: Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmakopsychiatr Neuro- Psychopharmacol* 13,1980:156-167
13. Dennerstein L i wsp.: Hormone therapy and affect. *Maturitas* 1,1979:247-259
14. Zohar J i wsp.: Addition of estrogen to imipramine in female-resistant depressives. *Psychopharmacol Bull* 21,1985:705-706
15. Small GW i wsp.: Estrogen plus fluoxetine for geriatric depression. *Abstr American Psychiatric Association (APA) 147th Ann Meeting* 203,1994
16. Vogel W i wsp.: Roles of the gonadal steroid hormones in psychiatric depression in men and women. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 2,1978:487-503
17. Chouinard G i wsp.: Estrogen-progesterone combination: Another mood stabilizer? *Am J Psychiatry* 144,1987:826
18. Schmidt PJ i wsp.: The perimenopause and affective disorders. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. Vol 15,1,1997:91-100
19. Butler RN i wsp.: Late-life depression: When and how to intervene. *Geriatrics* 50,1995:55-55
20. Sherwin BB i wsp.: Up-regulatory effect of estrogen on platelet 3H-imipramine binding

- sites in surgically menopausal women. *Biol Psychiatry* 28,1990:339-348
21. Cook DJ i wsp.: Types of life events in relation to symptoms at the climacterium. *J Psychosom Res* 25,1981:5-11
 22. Matthews KA: Myths and realities of the menopause. *Psychosom Med* 54,1992:1-9
 23. Seeman TE i wsp.: Gender differences in patterns of HPA axis response to challenge: MacArthur studies of successful aging. *Psychoneuroendocrinology* 20,1995:711-725
 24. Volkow ND i wsp.: Decreased dopamine transporters with age in healthy human subjects. *Ann Neurol* 36,1994:237-239

STRESZCZENIE

W tym artykule, autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zaburzeń afektywnych w okresie okołomenopauzalnym. Przegląd obejmuje rozpowszechnienie, opis profilu objawów, przebiegu oraz odpowiedzi na leczenie depresji wieku okołomenopauzalnego.

SUMMARY

In this article, the authors review studies of perimenopause – related affective disorders. The surveys contain prevalence, symptom profile, course and treatment response characteristics of perimenopause – related depression.