

LIEČBA PSYCHICKÝCH PORÚCH U ŽIEN V DÔSLEDKU HORMONÁLNYCH ZMIEN: RETROSPEKTÍVNA KLINICKÁ ŠTÚDIA

původní práce

Lubica Forgáčová
Andrea Heretiková Marsalová

Psychiatrická klinika LF SZU,
Univerzitná nemocnica Bratislava-
Ružinov

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.
Psychiatrická klinika SZU UNB
Ružinov
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: forgacova@ru.unb.sk

SÚHRN

Forgáčová Ľ, Heretiková Marsalová A. Liečba psychických porúch u žien v dôsledku hormonálnych zmien: retrospektívna klinická štúdia

Ciele štúdie. Epidemiologické údaje ukazujú, že riziko vzniku depresie u žien v období perimenopauzy je vyššie ako v ostatnej populácii. Estrogén môže byť účinný pri ľahkej a stredne ťažkej depresii, pri ťažkej depresii sa odporúčajú antidepresíva. Cieľom retrospektívnej klinickej štúdie bolo vyhodnotiť klinické charakteristiky a zmapovať terapeutické postupy u hospitalizovaných žien s depresívnymi poruchami.

Súbor a metodika: Vyhodnocovali sme chorobopisy žien, ktoré boli hospitalizované na Psychiatrickej klinike SZU Ružinov v období 2008–2011. Identifikovali sme 155 žien 45ročných a starších a 44 mladších žien s rôznymi formami depresie. U každej pacientky sme zaznamenávali formu depresie, závažnosť depresívnej epizódy, demografické charakteristiky, začiatok depresívnej poruchy, gynekologickú anamnézu, somatickú a psychiatrickú komorbiditu, psychofarmakoterapiu a hormonálnu liečbu.

Výsledky: V súbore žien ≥ 45 rokov sa najčastejšie vyskytovala F33 – rekurentná depresia (62 %). U 70 % žien bola aktuálna depresívna epizóda ťažká alebo ťažká s psychotickými príznakmi. U 41 % žien sa prvá epizóda depresie manifestovala vo vekom rozmedzí 45–54 rokov, v perimenopauze. Kombinácie psychofarmák boli indikované u 76 %

SUMMARY

Forgáčová Ľ, Heretiková Marsalová A. Treatment of women with mental disorders related to hormonal changes: the retrospective clinical study

Background and objective: Epidemiological data show that the risk of development of depression in women during menopausal transition is higher than in other population. Estrogen may be useful for mild and moderate depression, antidepressants are recommended for severe depression. The aim of the retrospective clinical study was to evaluate clinical characteristics and therapeutic strategies in hospitalized women with depressive disorders.

Sets and methods: We evaluated all case – records of women hospitalized in Psychiatric department of University hospital in Bratislava-Ružinov between the years 2008 and 2011. We identified 155 women over 44 years of age and 44 younger women with various forms of depression. In each woman we recorded the form of depression, the severity of depressive episode, demographic characteristics, the onset of depressive disorder, somatic and psychiatric comorbidity, pharmacotherapy and hormonal treatment.

Results: The most frequent diagnosis in women over 44 years of age was F33 – recurrent depression (62%). The current episode of depression, severe or severe with psychotic features was present in 70% of women. In 41% of women, the onset of depressive disorder occurred between 45

žien, najčastejšia kombinácia bola anti-depresíva a antipsychotiká (u 54 % žien). Všetky ženy užívali antidepressíva, najčastejšie duloxetín, vyše polovica žien užívala antipsychotiká, najčastejšie olanzapín. Hormonálna substitučná liečba sa zistila len u 2 % žien.

Záver: Terapeutické stratégie, ktoré sme na základe zdravotnej dokumentácie identifikovali v súbore hospitalizovaných žien 45ročných a starších, odrážajú súčasné trendy v oblasti farmakoterapie depresie.

Kľúčové slová: antidepressíva, depresívna porucha, hormonálna liečba, menopauza.

and 54 years of age (in perimenopause). All women took antidepressants, duloxetine being the most frequent, more than half of women took antipsychotics, the most frequent being olanzapine. Combinations of psychopharmacs were indicated in 76% of women, the most frequent combination was antidepressants and antipsychotics (54%). The hormonal replacement therapy was detected only in 2% of women.

Conclusion: Therapeutic strategies detected on the basis of case-records in the group of women over 44 years of age reflect current trends in area of psychopharmacology of depression.

Key words: antidepressive agents, depressive disorder, hormonal therapy, menopause.

VÝCHODISKO A CIELE RETROSPEKTÍVNEJ KLINICKEJ ŠTÚDIE

Viacere epidemiologické prieskumy konzistentne ukazujú, že depresia sa vyskytuje približne 2krát častejšie u žien ako u mužov.¹ Zistilo sa, že riziko vzniku prvej epizódy depresie u žien sa zvyšuje v období perimenopauzy a klesá počas menopauzy.^{2,3} Výsledky dlhodobej kohortovej štúdie *Harvard study of moods and cycles* ukázali, že výskyt epizódy depresie je 2krát častejší u žien v perimenopauze bez anamnézy depresie a 5krát častejší u žien, ktoré už v minulosti depresi prekonali.⁴ Štúdie, ktoré porovnávali vybrané klinické charakteristiky (anamnéza, hladiny hormónov, symptómový profil), nezistili významné rozdiely u žien, ktoré spĺňali kritériá pre diagnózu perimenopauzálnnej depresie a u žien so začiatkom depresie v inom období života.⁵

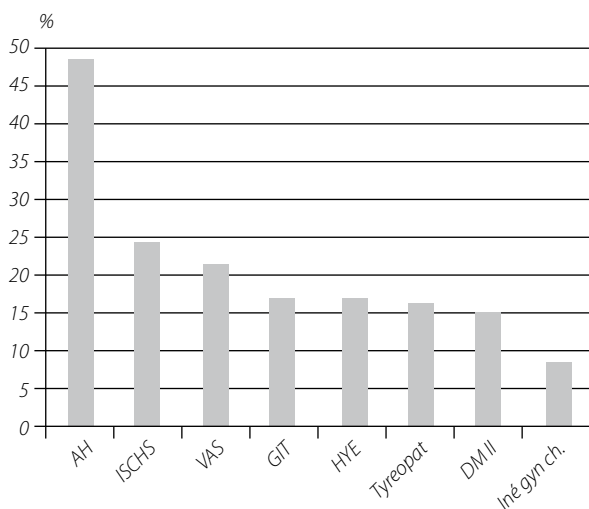
Neuroregulačné mechanizmy, ktoré podmieňujú v priebehu perimenopauzy zmeny nálady, stále nie sú dostatočne preskúmané. Podľa teórie „vyčerpania estrogénu“ (*estrogen withdrawal theory*) dochádza k významnému poklesu periférnych koncentrácií estradiolu, čo môže u niektorých vulnerabilných žien prispieť ku vzniku depresívnych symptómov.^{6,7}

Estrogén vo fyziologických dávkach (1 mg) zlepšuje u žien v perimenopauze fluktuácie nálady, jeho antidepressívny

účinný pri klinicky manifestných poruchách nálady sa overuje.^{8,9,10} Ukázalo sa, že transdermálny 17 β estradiol zvyšuje účinok antidepressív, samostatne však nemá spolahlivý antidepressívny efekt.^{11,12} Zvažuje sa možnosť, že nedostatočná odpoveď na antidepressíva, ktorá sa pozoruje u starších žien, môže byť spôsobená chronickým nedostatkom estrogénov.¹³

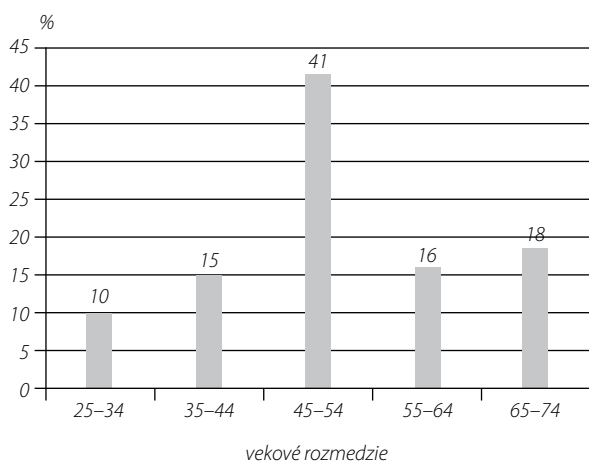
Viacere antidepressíva zo skupiny SSRI (paroxetín, fluoxetín, sertralín, citalopram) aj duálne pôsobiace antidepressíva (SNRI) venlafaxín, mirtazapín a duloxetín sa v otvorených pilotných štúdiách ukázali ako účinné lieky v liečbe perimenopauzálnnej depresie.^{11,14} Podľa medzinárodných terapeutických usmernení sa pri ťažkej perimenopauzálnnej depresii odporúčajú antidepressíva, estrogén môže byť účinný len u žien s ľahkou a stredne ťažkou depresiou.¹²

Inšpirovali sme sa poznatkami z odbornej literatúry a stanovili sme cieľ retrospektívnej klinickej štúdie, ktorá sa uskutočnila na Psychiatrickej klinike Univerzitnej nemocnice v Bratislave: zmapovať terapeutické postupy a vyhodnotiť demografické a vybrané klinické charakteristiky u žien 45ročných a starších ako 45 rokov (ženy v perimenopauze a menopauze) a u žien mladších ako

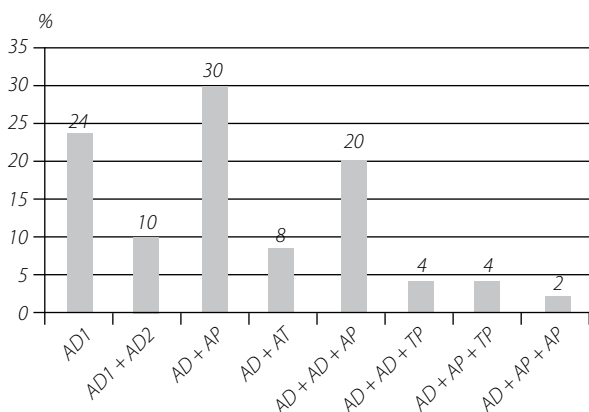


AH arteriálna hypertenzia, VAS vertebrogénny algický syndróm, GIT ochorenia zažívacieho traktu, DM II Diabetes mellitus II, HYE hysterektómia
 AH Arterial Hypertension, VAS Vertebrogenic algic syndrome, GIT Gastrointestinal disorders, DM II Diabetes mellitus II, HYE Hysterectomy

Graf 1. Výskyt somatických ochorení u žien ≥ 45 rokov ($n = 155$)



Graf 2. Začiatok depresívnej poruchy u žien ≥ 45 rokov ($n = 155$)



Graf 3. Percentuálne zastúpenie kombinácií psychofarmák u žien ≥ 45 rokov ($n = 155$) AD antidepresíva, AP antipsychotiká, TP tymoprofylaktiká

45 rokov (ženy v menarché), ktoré boli hospitalizované na PK v Bratislave v období 2008–2011 s diagnózami rôznych foriem depresie.

MATERIÁL A METÓDA

Naším zámerom bolo vyhodnotiť zdravotnú dokumentáciu žien, hospitalizovaných na Psychiatrickej klinike SZU v Bratislave v období 2008–2011, s rôznymi formami depresie podľa klasifikácie duševných ochorení MKCH-10 (1992): organická depresia F06.32, depresívne epizódy F32, rekurentná depresia F33.

U každej pacientky sme zaznamenávali diagnózu depresívnej poruchy, demografické charakteristiky (stav, vzdelanie, zamestnanie, vek), začiatok depresívnej poruchy (vo vekovom rozmedzí 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 a 65–74), počet hospitalizácií (vrátane poslednej, ktorú sme vyhodnocovali) a gynekologickú anamnézu (počet pôrodov, spontánne aborty, umelé prerušenie tehotenstva, gynekologické ochorenia, operácie). V rámci dostupných údajov z poslednej hospitalizácie sme zaznamenávali závažnosť depresívnej epizódy, suicidálny pokus, somatickú a psychiatrickú komorbiditu, psychofarmakoterapiu a hormonálnu liečbu. Zaznamenávali sme základnú liečbu antidepresívami (AD1), augmentáciu/kombináciu antidepresívami (AD2), antipsychotiká (AP), tymoprofylaktiká (TP), benzodiazepíny (BDZ), hypnotiká, hormonálnu substitučnú liečbu (Hormonal Replacement Therapy, HRT), antikoncepciu a inú hormonálnu liečbu.

Celý súbor žien sme rozdelili podľa veku na dve skupiny, ženy mladšie ako 45 rokov (tj. v období menarché) a ženy 45ročné a staršie, tj. ženy v perimenopauze a menopauze. Vekové rozhranie sme zvolili na základe obvyklého postupu, ktorý sa uplatňuje v prípade skúmania psychických porúch u žien v súvislosti s životným cyklom (menarché, perimenopauza a menopauza).^{12,15}

Získané údaje z celého súboru, údaje zo súboru žien starších ako 45 rokov a údaje zo súboru žien mladších ako 45 rokov sme spracovali pomocou základných štatistických metód.

VÝSLEDKY

Prezreli sme 1258 chorobopisov žien, ktoré boli hospitalizované na PK SZU v období 2008–2011. Identifikovali sme 199 prípadov depresívnej poruchy u žien (organická depresia F06.32, depresívne epizódy F32, rekurentná depresia F33). Každú z uvedených diagnóz sme v sledovanom období u každej ženy zaznamenali iba raz. Vekové rozpätie žien v celom súbore bolo 18–89. Žien mladších ako 45 rokov bolo 44, žien starších ako 45 rokov bolo 155 (tab. 1). Početnosti žien v jednotlivých vekových kategóriách ukazuje histogram 1.

Ženy 45ročné a staršie ako 45 rokov ($n = 155$)

Vo výberovom súbore 155 žien ≥ 45 rokov bolo najviac vydatých (50,5 %), stredoškolsky vzdelaných (51,5 %) a dôchodkyň (50 %). Najmenej bolo žien slobodných (6,5 %),

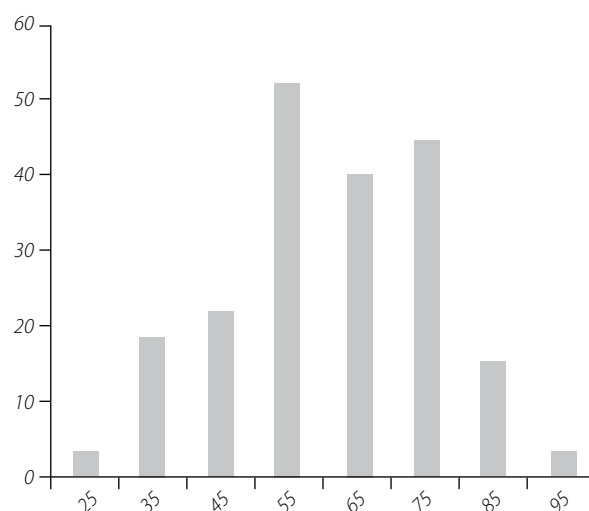
Tab. 1. **Vyhodnotenie chorobopisov žien hospitalizovaných v období 2008–2011**

Celkový počet chorobopisov žien	1258
Počet prípadov depresie u žien F06.32, F32, F33	199
Počet žien < 45 rokov (menarché)	44 priemerný vek 35,7 priemerný počet hospitalizácií 1,98
Počet žien ≥ 45 rokov (perimenopauza, menopauza)	155 priemerný vek 58,2 priemerný počet hospitalizácií 2,13

so základným vzdelaním (22,5 %) a nezamestnaných (6,5 %) (tab. 2).

Zistili sme, že v súbore žien ≥ 45 rokov sa najčastejšie vyskytovala diagnóza F33 rekurentná depresia (62 % žien), súčasná epizóda bola najčastejšie ťažká (41,5 % žien). Depresívna epizóda F32 sa vyskytovala u 24 % žien, najčastejšie súčasná epizóda ťažká (42 % žien). Organická depresia F06.32 sa vyskytla u 14 % žien (tab. 3).

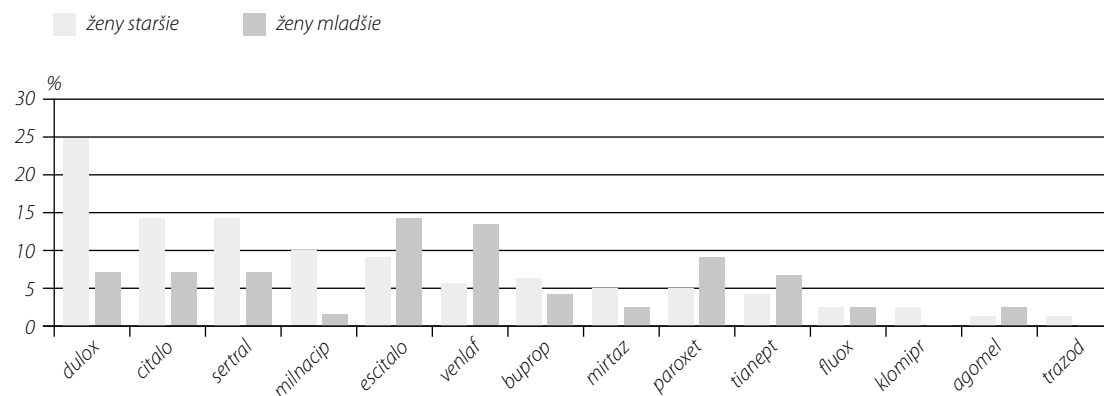
Zo somatických ochorení sa v skupine žien ≥ 45 rokov (n = 155) najčastejšie vyskytovali arteriálna hypertenzia (AH) 48 % žien, ICHS 24 %, vertebrogénne algické syndrómy (VAS) 22 % žien, ochorenia gastrointestinálneho

Histogram 1. **Vekové zloženie žien v celom súbore (n = 199)**

traktu (GIT) 17 %, diabetes mellitus II (DM II) 15 %, tyreopatie (16 %). U sledovaných starších žien sme evidovali aj gynekologickú anamnézu: stav po hysterektómii (HYE) sme identifikovali u 16 % žien, iné gynekologické ochorenia u 8 % žien (graf 1). Umelé prerušenie tehotenstva a aborty sme zistili u 25 % žien. Ďalšie somatické ochore-

Tab. 2. **Demografické charakteristiky žien ≥ 45 rokov (n = 155)**

STAV	Vydatá	Slobodná	Rozvedená	Vdova
počet žien	78	10	28	39
% žien	50,5 %	6,5 %	18 %	25 %
VZDELANIE	Základné	Stredoškolské	Vysokoškolské	
počet žien	35	80	40	
% žien	22,5 %	51,5 %	26 %	
ZAMESTNANIE	Zamestnaná	Nezamestnaná	Inv. dôchod.	Dôchodkyňa
počet žien	40	10	26	79
% žien	26 %	6,5 %	17,50 %	51 %

Graf 4. **Porovnanie preferencií antidepresív u žien starších (n = 155) a žien mladších (n = 44)**

Tab. 3. *Diagnózy depresívnej poruchy podľa MKCH-10 a závažnosť depresívnej epizódy u žien ≥ 45 rokov (n = 155)*

Diagnóza depresie (MKCH-10)	počet žien ≥ 45 rokov	% žien
F32 depresívna epizóda	37	24 %
F32.1 stredne ťažká	12	36 %
F32.2 ťažká	16	42 %
F32.3 psychotická	9	22 %
F33 rekurentná depresia	96	62 %
F33.1 stredne ťažká	38	40 %
F33.2 ťažká	40	41,5 %
F33.3 psychotická	18	18,5 %
F06.32 organická depresia	22	14 %

Tab. 4. *Percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín psychofarmák u žien ≥ 45 rokov (n = 155)*

Skupina psychofarmák	% žien
Antidepresíva 1 (AD1)	100 %
Hypnotiká	98 %
Benzodiazepíny (BDZ)	68 %
Antipsychotiká 1 (AP1)	54 %
Antidepresíva 2 (AD2)	31 %
Tymoprofylaktiká (TP)	16 %
Antipsychotiká 2 (AP2)	2 %
Hormonálna liečba (HRT)	2 %

nia sa v súbore žien vyskytovali menej ako v 2 %. U časti žien boli uvedené aj ďalšie psychiatrické diagnózy. Poruchy spojené s nadmerným užívaním alkoholu sa vyskytli u 21 %, fajčenie u 10 %, poruchy osobnosti u 4 %, organický psychosyndróm u 17 % žien. Samovražedný pokus v súvislosti s aktuálnou hospitalizáciou bol v dokumentácii zaznamenaný u 10 % žien, u 6 žien (3,8 %) sa zistila depresia v popôrobnom období.

Cielene sme zo zdravotnej dokumentácie zisťovali začiatok depresívnej poruchy u všetkých 155 žien starších ako 45 rokov. Na základe údajov sme ženy rozdelili do 5 skupín: začiatok ochorenia vo vekovom rozmedzí 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 a 65–74 (graf 2). Z výsledkov vyplýva, že najčastejšie sa prvá epizóda depresie manifestovala vo vekom rozmedzí 45–54 rokov (41 %), v perimenopauze. U 24 % žien začala depresívna porucha pred 45. rokom, v období menarche, u 16 % žien začala depresia vo včasnej menopauze a u 18 % žien v neskej menopauze.

U žien, u ktorých sa začala depresívna porucha v perimenopauze (n = 63), sa najčastejšie vyskytovala rekurentná depresia (65 %), prvú epizódu depresie malo 32 % žien a organickú depresiu 3 % žien. Ani pri porovnaní ostatných, percentuálne vyjadrených parametrov (somatická a psychiatrická komorbidita a preferencie psychofarmák) sme u žien so začiatkom depresie v perimenopauze nezistili odlišnosti od ostatných depresívnych žien.

Všetky ženy 45ročné a staršie ako 45 rokov užívali antidepresívum, takmer všetky prechodne užívali hypnotiká, dve tretiny žien užívali benzodiazepíny a vyše polovica

užívala anipsychotiká. Percentuálne zastúpenie jednotlivých skupín psychofarmák, ktoré sme identifikovali z prepúšťacej správy pri poslednej hospitalizácii, je uvedené v tab. 4.

Percentuálne zastúpenie kombinácií psychofarmák vidieť na grafe 3. Z údajov vyplýva, že monoterapia antidepresívom (AD1) prebiehala len u 24 % žien, kombinácie psychofarmák boli indikované u 76 % žien. Najčastejšia bola kombinácia antidepresíva a antipsychotika (AD + AP) u 30 % žien a kombinácia dvoch antidepresív a antipsychotika (AD + AD + AP) u 19 % žien. Trojkombináciu antipsychotík, antidepresív a tymoprofylaktík užívalo 28 % žien.

Na základe získaných údajov sme vyhodnotili preferencie antidepresív. Zo všetkých 14 antidepresív, ktoré sa podávali ako prvé (AD1), sa najčastejšie podával duloxenín (u 25 % žien), potom citalopram (14 %), sertralín (14 %), najmenej trazodon (1 % žien) (porovnanie preferencií AD1 s mladšími ženami vidieť na grafe 4). Ďalšie antidepresívum (AD2) sa do kombinácie/augmentácie pridávalo 48 ženám (31 %). Najčastejšie sa spomedzi 11 antidepresív pridával trazodon (25 % žien) a mirtazapín (25 % žien), potom agomelatín (12 %), citalopram 6 %, ďalšie antidepresíva po 4 % a najmenej duloxetín (2 % žien).

Vyše polovica žien (56 %) užívala antipsychotiká. Najčastejšie sa podával olanzapín (40 % žien), potom quetiapín (33 %), aripiprazol (9 %), amisulprid 9 % a ostatné antipsychotiká približne u 9 % žien.

Hormonálna substitučná liečba (HRT) sa zistila u 2 % žien, bola indikovaná gynekológom. Ani v jednom prípade žien neboli hormóny podávané so zámerom využiť ich potenciálne antidepresívny, resp. augmentačný účinok. Žiadna zo 155 žien starších ako 45 rokov neužívala antikoncepciu.

Ženy mladšie ako 45 rokov (n = 44)

V skupine žien mladších ako 45 rokov (n = 44) sme sa zamerali na vyhodnotenie diagnózy depresívnej poruchy a závažnosti depresívnej epizódy, farmakoterapeutických stratégií (preferencie antidepresív a percentuálne zastúpenie kombinácií prípravkov) a na psychiatrickú komorbiditu. V skupine mladších žien sa F32 (depresívna epizóda) zistila u 56 % žien, F33 (rekurentná depresia) u 44 % žien. V oboch prípadoch prevažovali depresívne epizódy ťažkého stupňa.

Všetky ženy mladšie ako 45 rokov užívali antidepresíva. Najčastejšie z 13 antidepresív (AD1) sa podával citalopram (18 %) a venlafaxín (13 %), najmenej agomelatín a milnacipran (2 %). Porovnanie starších a mladších žien z hľadiska preferencií antidepresív ukazuje graf 4. Monoterapia antidepresívom (AD1) prebiehala len u 18 % žien, kombinácie psychofarmák boli indikované u 82 % žien. Najčastejšia bola kombinácia antidepresíva a antipsychotika (AD + AP) u 34 % žien a kombinácia dvoch antidepresív (AD1 + AD2) u 25 % mladých žien. Kombinácie troch prípravkov boli indikované u 23 % žien.

V skupine mladších žien sa poruchy spojené s užívaním alkoholu vyskytli menej často ako u starších žien (11 % verzus 21 %), fajčenie častejšie u mladších ako u starších žien (18 % verzus 10 %), poruchy osobnosti sa diagnosti-

kovali častejšie u mladších žien (15 % verzus 4 %). Anti-koncepciu užívalo 16 % žien, hormónmi štítnej žľazy sa liečilo 18 % mladších žien.

DISKUSIA

Hlavným cieľom retrospektívneho prieskumu bolo zmapovať terapeutické postupy a vyhodnotiť klinické charakteristiky žien 45ročných a starších ako 45 rokov (v perimenopauze a menopauze) s depresívnymi poruchami. Vekové rozhranie sme zvolili na základe obvyklého postupu, ktorý sa uplatňuje v prípade skúmania psychických porúch u žien v súvislosti s životným cyklom, do úvahy sme brali aj definíciu Borovského (1994), podľa ktorej perimenopauza trvá 5–7 rokov, priemerný vek začiatku 47,5 rokov.¹⁶

V staršej literatúre, sa v rámci tzv. generačných psychických porúch opisovala klimakterická depresia a depresia v involúcii.¹⁷ Zdôrazňovalo sa, že vo svojej podstate sa neodlišujú od endogénnej depresie, ktorá sa vyskytla v klimakteriu alebo involúcii, a preto nesú niektoré charakteristiky týchto období. Klasifikácia MKCH-10 (1992) nevymedzuje formy depresie, ktoré sa vzťahujú k uvedeným obdobiam žien, umožňuje však hodnotiť rekurentnosť a závažnosť depresívnej epizódy.¹⁸ V rámci nášho retrospektívneho výskumu depresie u žien sme v zdravotnej dokumentácii z rokov 2008–2011 nenašli ani v jednom prípade diagnózu klimakterickej alebo involučnej depresie. Výskyt depresie sa hodnotil striktne v súlade s MKCH-10. V súbore žien ≥ 45 rokov ($n = 155$) sa najčastejšie vyskytovala diagnóza F33 rekurentná depresia (62 % žien) a depresívna epizóda F32 u 24 % (tab. 3). Do sledovaného súboru žien sme zaradili aj ženy s diagnózou F06.32 (bolo ich 14 %), pretože sa domnievame, že v klinickej praxi (nie celkom správne) nahrádza diagnózu involučnej depresie.

Zaujal nás výsledok, ktorý sa týka začiatku depresívnej poruchy u žien. Zo 155 žien, starších ako 45 rokov, sa u 63 žien (41 %) depresívna porucha prvý krát manifestovala v období medzi 45 a 54 rokom, tj. v perimenopauze. U 16 % žien sa depresívna porucha manifestovala v období včasnej menopauzy (graf 2). Oba výsledky korešpondujú s údajmi z literatúry o vyššom riziku depresie v perimenopauze a poklesom výskytu depresie vo včasnej menopauze.^{19,20}

Ženy, u ktorých sa manifestuje depresia v strednom veku, majú častejšie v osobnej alebo rodinnej anamnéze výskyt duševnej poruchy. Výskyt depresie v minulosti sa zisťuje asi u polovice žien. Dokumentuje to 5ročná štúdia, do ktorej bolo zaradených 2565 žien vo veku 45–54 rokov, ktorá ukázala, že výskyt depresie v minulosti je silným prediktorom depresie, ktorá sa manifestuje u žien v tomto vekovom rozmedzí.¹⁵ V našom súbore žien sme identifikovali 53 žien vo vekovom rozmedzí 45–54 rokov (histogram 1). Zistili sme, že 31 z nich (58 %) má diagnózu rekurentnej depresie, to znamená, že v minulosti prekonal depresiu.

V odbornej literatúre sa pre potreby výskumu vymedzujú pre depresiu, ktorá vzniká v období perimenopauzy (perimenopauzálna depresia), nasledovné kritériá: začiatok depresie v strednom veku, nepravidelnosť menštru-

ačného cyklu, amenorea menej ako 1 rok a hormonálna ovariálna dysfunkcia, pri ktorej sú zvýšené plazmatické hladiny FSH alebo zvýšené hladiny LHS ≥ 14 IU/L.^{12,20} Odborníci, ktorí sa touto formou depresie detailnejšie zaoberajú, však upozorňujú, že nie je možné odlišiť perimenopauzálnu depresiu od veľkej depresívnej epizódy na základe psychopatológie, priebehu, rodinnej a osobnej anamnézy.⁵ Aj hodnotenie perimenopauzy a menopauzy sa vzhľadom na vysokú interindividuálnu variabilitu hladín ovariálnych hormónov obvykle zakladá na klinickej anamnéze, nie na základe laboratórnych parametrov.⁷ Ukazuje sa však, že odlišnosť môže byť v odpovedi na liečbu estrogénom.²¹ Na našom pracovisku sa u hospitalizovaných žien rutinne nezisťujú hladiny hormónov, preto sme nemohli zistiť, či depresia u žien z nášho sledovaného súboru so začiatkom v období perimenopauzy zodpovedá laboratórnym kritériám perimenopauzálny depresie. Z praktických dôvodov sme nemohli hodnotiť ani odpoveď na podávanie estrogénu, pretože v celom sledovanom súbore žien ($n = 155$) užívalo hormonálnu liečbu (HRT) len 2 % žien.

Stratégie v liečbe depresie perimenopauzálnych a menopauzálnych žien, ktoré sme identifikovali na základe zdravotnej dokumentácie (tab. 4, grafy 3 a 4), odrážajú skutočnosť, že išlo prevažne o rehospitalizované ženy ≥ 45 rokov (priem. vek 58,2) s rekurentnou depresiou (62 % žien) s ťažkými a psychotickými epizódami (70 % žien) a častou somatickou komorbiditou (tab. 3, graf 1).

Perimenopauza a menopauza (spolu s vyšším vekom) predikujú horšiu odpoveď na antidepresíva. Uvažuje sa o tom, že nedostatočná odpoveď je pravdepodobne spôsobená chronickým nedostatkom estrogénov.^{13,14} Preto nás neprekvapila skutočnosť, že hospitalizovaným starším ženám sa podáva široké spektrum antidepresív (14 prípravkov), monoterapia antidepresívami sa zistila len u 24 % žien a vysoko prevažovala kombinovaná liečba (76 % žien). Okrem vyššieho veku a hormonálneho statusu žien k nedostatočnej odpovedi na farmakoterapiu podľa našej mienky prispieva aj komorbidita s poruchami spojenými s užívaním alkoholu (F10), ktorá sa zistila u 21 % žien.

Nedostatočná odpoveď na liečbu (farmakorezistencia) u mnohých sledovaných žien si vyžiadala augmentáciu a kombinácie antidepresív, antipsychotík a tymoprofylaktík: dvojkombinácie sa zistili u 48 % a trojkombinácie u 28 % žien (graf 3). Domnievame sa, že najčastejšie podávaná kombinácia – antidepresíva s antipsychotikami (56 % žien) – súvisí s faktom, že prevaha žien sa liečila pre ťažké a psychotické formy depresie.

Z analýzy preferencií antidepresív vyplynulo, že v súbore žien 45ročných a starších ako 45 rokov sa najčastejšie podával duloxetín (25 % žien) a v súbore mladších žien citalopram (graf 4). Preskúmali sme viaceré odborné zdroje, ktoré prezentujú údaje z výskumu ostatných rokov. V rámci klinických štúdií sa zistilo, že odpoveď na liečbu SSRI je v skupine perimenopauzálnych a menopauzálnych žien horšia ako u mladších žien. Ukazuje sa, že menopauza a hormonálny status žien má nerovnaký vplyv na liečbu rôznymi antidepresívami. Odpoveď na SNRI (venlafaxín) je pri porovnaní s SSRI u menopauzálnych žien podstatne lepšia. V otvorených klinických štúdiách sa potvrdil pozitívny účinok duloxetínu a venlafaxínu na redukciu dep-

resie aj vazomotorických symptómov u menopauzálnych žien.^{12,21,22}

Liečba estrogénom (estrogen replacement treatment) pomáha u žien zlepšiť menopauzálny symptóm, ale jeho úloha pri ovplyvnení depresie sa vo veľkých prospektívnych štúdiách jednoznačne nepotvrdila. Ukázalo sa, že estrogénové prípravky (transdermálny 17β estradiol) zvyšujú účinok antidepresív, samostatne však nemajú spoľahlivý antidepresívny efekt.^{11,12}

Vzhľadom na nízky počet žien, ktoré užívali hormonálnu liečbu (len 2 % žien starších ako 45 rokov), sme nemohli vyhodnotiť vplyv hormónov na depresívne symptómy ani ich vplyv na odpoveď na liečbu antidepresívami u sledovaných perimenopauzálnych a menopauzálnych žien. Hormonálnu liečbu u žien indikoval gynekológ, ani v jednom prípade neboli hormóny podávané so zámerom využiť ich potenciálne antidepresívny, resp. augmentačný účinok.

V odbornej verejnosti prevláda stanovisko, že hormonálna substitučná liečba je vhodná u žien v perimenopauze, u ktorých sa prejavujú vazomotorické príznaky a fluktuácie nálad a nezistí sa veľká depresívna porucha v súčasnosti ani žiadna psychická porucha v minulosti.^{22,23} Podľa konsenzu expertov sa antidepresíva odporúčajú pri ťažkej depresii. U žien s predchádzajúcou epizódou depresie je vhodné podať antidepresívum, ktoré bolo účinné v minulosti. Estrogén môže byť účinný u perimenopauzálnych žien s ľahkou a stredne ťažkou depresiou, zvlášť u žien bez anamnézy depresie. Vo všetkých prípadoch je potrebné zvažovať riziká a prospech liečby antidepresívami a hormónmi, rešpektovať pranie ženy a brať do úvahy riziká, ktoré súvisia s neliečenou depresiou.^{9,12}

I keď sa v klinických štúdiách potvrdilo, že estrogény zvyšujú účinok antidepresív, v usmerneniach pre liečbu depresie sa táto možnosť augmentačnej liečby explicitne neuvádza.^{8,24}

Po vyhodnotení chorobopisov hospitalizovaných žien v období 2008–2011 sa ukázalo, že mladších žien ako 45 rokov bolo takmer 3krát menej ako 45ročných a starších žien (155 verus 44). Veľký rozdiel v počtoch mladších a starších žien bol prekážkou pri ich vzájomnom porovnávaní a ďalšom štatistickom spracovaní údajov. Percentuálne porovnanie terapeutických stratégií u mladších a starších žien považujeme len za orientačné (bez výpočtov štatistickej významnosti). Porovnanie preferencií antidepresív (graf 4) ukazuje na trend v liečbe mladých žien, v liečbe prevažujú SSRI (citalopram) a u starších žien sa preferujú SNRI (duloxetín).

ZÁVER

V rámci retrospektívnej klinickej štúdie, ktorá sa uskutočnila na Psychiatrickej klinike Univerzitnej nemocnice v Bratislave, sme zmapovali terapeutické postupy a vyhodnotili vybrané klinické charakteristiky u žien v perimenopauze a menopauze, ktoré boli hospitalizované v období 2008–2011 s rôznymi formami depresie.

Zistili sme, že vo výberovom súbore 155 žien ≥ 45 rokov sa najčastejšie vyskytovala rekurentná depresia (62 % žien). U 70 % žien bola aktuálna depresívna epizóda ťažká alebo ťažká s psychotickými príznakmi. Zo somatických ochorení sa najčastejšie vyskytovala arteriálna hypertenzia (48 %), z psychických porúch sa najčastejšie vyskytovali poruchy spojené s nadmerným užívaním alkoholu (u 21 % žien). Prvá epizóda depresie sa u 41 % žien manifestovala vo veku rozmedzí 45–54 rokov, tj. v perimenopauze, u 24 % žien začala depresívna porucha pred 45. rokom, v období menarche, u 16 % žien začala depresia vo včasnej menopauze a u 18 % žien v neskornej menopauze.

Z analýzy výsledkov hodnotenia farmakoterapie vyplýva, že monoterapia antidepresívom je u žien 45ročných a starších ako 45 rokov zriedkavá, prevažujú kombinácie antidepresív, antipsychotík a tymoprofylaktík: monoterapia u 24 %, dvojkombinácie u 48 % a trojkombinácie u 28 % žien. Najčastejšie sa podávali SNRI (duloxetín), potom SSRI (citalopram a sertralín). Do kombinácie sa najčastejšie pridával trazodon a mirtazapín. Vyše polovica žien užívala antipsychotiká, najčastejšie sa podával olanzapín a quetiapín. Hormonálna substitučná liečba sa zistila u 2 % žien.

Preskúmali sme viaceré odborné zdroje, ktoré prezentujú názory expertov, a údaje z klinického farmakologického výskumu žien v perimenopauze a menopauze. Konštatujeme, že terapeutické stratégie, ktoré sme na základe zdravotnej dokumentácie identifikovali v súbore hospitalizovaných žien 45ročných a starších, odrážajú súčasné trendy v oblasti farmakoterapie depresie žien a nie sú v rozpore s výsledkami klinických farmakologických štúdií ani s odporúčaniami expertov. Za zmienku však stojí skutočnosť, že v našich klinických podmienkach sa vo všeobecnosti nepodávajú hormóny s cieľom zvýšiť účinok antidepresív. Ani v jednom prípade sledovaných žien neboli hormóny podávané so zámerom využiť ich augmentačný efekt.

Poznámka:

Príspevok odznel na 54. Česko-slovenskej psychofarmakologickej konferencii Jeseník 4.-8. 1. 2012.

LITERATÚRA

1. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003; 74 (1): 5–13.
2. Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause Related Affective Disorders: A Justification for Further Study. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (7): 844–852.
3. Bromberger J, Matthews K, Schott L et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) *J Affect Disord* 2007; 103 (1): 267–272.
4. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–390.

5. Steinberg EM, Rubinow DR, Bartko JJ et al. A cross sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry* 2009; 69: 973–980.
6. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med.* 2005; 118: 935–975.
7. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67 (6): 598–607.
8. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 15–24.
9. Freeman EW. Treatment of depression associated with the menstrual cycle: premenstrual dysphoria, postpartum depression and the perimenopause. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2002; 4: 177–191.
10. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (4): 406–412.
11. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–382.
12. Parry BL. Optimal management of perimenopausal depression. *Int J Womens Health* 2010; 9: 143–151.
13. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010; 17: 823–827.
14. Frey BN, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause Int* 2008; 14 (3): 123–128.
15. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214–220.
16. Borovský M. Klimakterický syndróm – súčasné názory na potrebu a možnosti liečby. *Praktická gynekológia* 1994; 1 (1): 19–22.
17. Janík A, Dušek J. Diagnostika duševních poruch. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství; 1987: 400.
18. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha: Psychiatrické centrum; 1992: 282.
19. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–390.
20. Schmidt PJ, Rubinow DR. Reproductive hormonal treatments for mood disorders in women. *Dialogues in clinical neuroscience* 2002; 4: 211–223.
21. Soares CN. Practical strategies for diagnosing and treating depression in women: menopausal transition. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (10): e30.
22. Clayton AH, Ninan PT. Depression or Menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12 (1): 1–26.
23. Pearce J, Hawton K, Blake F. Psychological and sexual symptoms associated with the Menopause and the effects of Hormone Replacement Therapy. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 163–173.
24. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, Third Edition, Cambridge University Press; 2008: 1117.

referáty o literatuře

van Strater AC, Bogers JP Interaction of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine

(Interakce kořene sv. Jana [*Hypericum perforatum*] s klopazinem)
Int Clin Psychopharmacol 2012; 27 (2): 121–124

Kořen sv. Jana (*Hypericum perforatum*) je známý pro svou schopnost indukovat enzymy systému P450. Obzvláště indukuje CYP1A2 a CYP3A4, tj. enzymy, které jsou zahrnuty do metabolismu klopazinu.

Nizozemští autoři (specializovaná pracoviště v Rivierduinen) prezentují pacientku se schizofrenií, která

byla nastavena na fixní dávku klopazinu s jeho stabilní plazmatickou hladinou. Zhoršila se po zahájení samoléčení kořenem sv. Jana. Snížená plazmatická hladina klopazinu a duševní stav pacientky se normalizovaly po vysazení kořene sv. Jana. Je možné, že vedle indukce izoenzymů systému P450 prohloubila zhoršení psychického stavu pacientky též indukce P-glykoproteinu kořenem sv. Jana. Podle autorů by měli být lékaři ostražití vůči pacientům samoléčícím se volně dostupnými léky, obzvláště když tyto mohou snížit koncentrace klopazinu pod terapeutické rozmezí.

MUDr. Jaroslav Veselý