

Lek. med. Eryk Matuszkiewicz

Ostre zatrucia w celach samobójczych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Dr hab. n. med. Karolina Chmaj - Wierzchowska



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Serdeczne podziękowania i wyrazy szacunku
składam

Panu Prof. dr. hab. med. Maciejowi Wilczakowi
za ogromne wsparcie merytoryczne, nieocenioną pomoc
i cenne rady na każdym etapie realizacji niniejszej pracy

Specjalne podziękowania i słowa niewypowiedzianej wdzięczności
składam
Pani Prof. dr hab. Ewie Mojs
za profesjonalną pomoc, wsparcie psychologiczne
i życzliwość na każdym etapie powstawania niniejszego rozprawy

Szczególne podziękowania i słowa wdzięczności
składam

Pani Dr hab. med. Karolinie Chmaj-Wierzchowskiej
za czuwanie na merytoryką i strukturą niniejszej pracy,
a nade wszystko za doprowadzenie jej do szczęśliwego finału

Spis treści

I. Wstęp	str. 6
1. Fizjologia układu hormonalnego. Menopauza i jej diagnostyka	str. 6
2. Psychologiczna ocena kobiety w menopauzie. Problem samobójstwa ...	str. 25
II. Cel pracy	str. 32
III. Materiały i metody	str. 33
IV. Wyniki	str. 37
V. Dyskusja	str. 53
VI. Wnioski końcowe	str. 88
Streszczenie	str. 89
Piśmiennictwo	str. 93
Spis tabel	str. 103
Spis rycin	str. 104
Wykaz skrótów	str. 105
Spis badań klinicznych	str. 108

I. WSTĘP

1. Fizjologia układu hormonalnego. Menopauza i jej diagnostyka.

W trakcie rozwoju osobniczego organizm wzrasta i rozwija się, aby osiągnąć pełną dorosłość i dojrzałość. W tym czasie procesy syntezy i różnicowania zachodzą z większą intensywnością niż procesy rozpadu i dezintegracji. Po osiągnięciu pełnej dojrzałości organizm wkracza w fazę starzenia, gdzie proporcje między syntezą i rozpadem odwracają się na rzecz tych ostatnich, a procesy regeneracji nie są już tak wydajne. Dla kobiet szczególnym czasem jest okres klimakterium, czyli przekwitania, który z kolei jest elementem szeroko rozumianego procesu starzenia się. Zmiany jakie się w nim dokonują wpływają na zdrowie somatyczne i psychiczne kobiet, co ma ogromny wpływ na codziennie funkcjonowanie. Stąd tak ważny jest to czas w życiu każdej kobiety. Jak się okazuje dla wielu kobiet mówienie o tym okresie jest trudne i krępujące, a dla kolejnej grupy jest to czas, który trzeba po prostu przeżyć nieważne jak trudnym on jest [103, 104].

Warto na początku zdefiniować podstawowe pojęcia związane ze zmianami hormonalnymi i miesiączkowaniem u kobiet zachodzące w trakcie starzenia się organizmu. Wspomniany już wcześniej termin klimakterium, nazywany synonimicznie przekwitaniem, to czas w życiu kobiety między okresem jej płodności a momentem, w którym traci ona zdolności rozrodcze i przestaje miesiączkować. Można także spotkać określenie, że jest to czas między okresem reprodukcyjnym a starością u kobiet. W tym czasie pojawiają się zmiany somatyczne i psychiczne, które mogą przełożyć się na społeczne funkcjonowanie kobiety. Menopauza (gr. *meno* – miesiąc i *pausis* – przerwa, zatrzymanie) natomiast jest terminem oznaczającym ostatnie krwawienie miesiączkowe i jest ważnym oraz kluczowym momentem w przebiegu procesu przekwitania [1]. Zatem, klimakterium jest znacznie szerszym pojęciem, którego składową jest menopauza.

Za menopauzalną natomiast uważa się to krwawienie, po którym następuje okres 12 miesięcy bez krwawienia miesiączkowego, przy czym nie stwierdza się żadnych patologicznych przyczyn tego stanu. Bezpośrednio przed menopauzą długość cykli miesiączkowych ulega zmianie: mogą ulegać początkowo skróceniu, a następnie wydłużeniu. Podobnie przerwy pomiędzy następującymi po sobie cyklami zmieniają się: wydłużają się aż do całkowitego wygaśnięcia miesiączki. Z danych statystycznych wynika, że średni wiek menopauzy u kobiet to 51,4 rok życia. Menopauza może pojawić się również wcześniej. Ogólnie przyjmuje się, że na wcześniejszą menopauzę niż wspomniany wyżej wiek mogą mieć wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe. Do pierwszych zalicza się wczesną pierwszą

miesiączkę oraz wczesną menopauzę u matki i babki. Do drugiej grupy, czynników środowiskowych, zalicza się palenie papierosów (menopauza wcześniejsza o 1-2 lata), nadużywanie alkoholu oraz długotrwałe stosowanie doustnej antykoncepcji [2].

W piśmiennictwie używa się jeszcze kilku innych terminów będących nazwami składowych procesu przekwitania. Premenopauza jest to okres o różnym czasie trwania poprzedzającym ostatnie krwawienie miesięczkowe, podczas którego pojawiają się zaburzenia cyklu miesięczkowego, zmiany hormonalne i metaboliczne związane z wygasaniem czynności jajników. Odpowiednio, po menopauzie pojawia się okres postmenopauzy, trwający do śmierci kobiety, w czasie którego kobieta nie miesiączkuje i pozbawiona jest całkowicie zdolności rozrodczych. Wyróżnia się ponadto okres perimenopauzy, czyli okres okołomenopauzalny, który obejmuje kilka lat przed menopauzą i jeden rok po menopauzie.

Jak wynika z powyższego, kluczowym cyklicznym zjawiskiem w okresie przed menopauzą jest miesiączka, nazywana również krwawieniem miesięcznym lub menstruacją. Jest ona ostatnim etapem powtarzającego się co 28 dni procesu zwanego cyklem miesięczkowym, liczonym od 1. dnia miesiączki do 1. dnia następnej miesiączki. W czasie jego trwania dochodzi do zmian o obrębie jajnika i błony śluzowej macicy (endometrium) zachodzących na skutek wahań w wydzielaniu hormonów wytwarzanych przez podwzgórze, przysadkę i jajnik. Cały cykl składa się z trzech faz: folikularnej, owulacyjnej i lutealnej. Analizując zmiany zachodzące w poszczególnych narządach można natomiast podzielić go na cykl jajnikowy, endometrialny i szyjkowy [3].

Każdy prawidłowo przebiegający cykl jajnikowy rozpoczyna się krwawieniem miesięcznym trwającym średnio 3-5 dni (zakres normy 2-7 dni). Po nim następuje faza folikularna, w trakcie której dochodzi do rekrutacji i dojrzewania pojedynczego pęcherzyka jajnikowego. Pierwotnie, u płodu, jajnik zawiera 6-7 milionów pęcherzyków jajnikowych, które w trakcie wzrostu i dojrzewania zmniejszają swoją liczbę do około 300 tysięcy (niektóre źródła podają 400 tysięcy) w procesie ich zanikania, czyli atrezji. Każdy pęcherzyk pierwotny, a takie wypełniają jajnik i znajdują się pod jego błoną białawą, zawiera oocyt I-rzędu w fazie diplotenu profazy I mejozy. Taką komórkę nazywa się w piśmiennictwie także diplototem [4].

Oocyt I-rzędu otoczony jest pojedynczą warstwą komórek pęcherzykowych (zwanych także ziarnistymi). Od łącznotkankowego zrębu jajnika oddziela go błona podstawna. Wraz z wejściem w okres dojrzewania, w początkowym okresie fazy folikularnej na skutek pulsacyjnie wydzielanej przez podwzgórze gonadoliberyny (GnRH), wzrasta sekrecja hormonu

zwanego folitropiną (FSH), wydzielanej także pulsacyjnie przez przedni płat przysadki mózgowej. Od początku fazy folikularnej powoli wzrasta także wydzielanie drugiego hormonu, a mianowicie lutropiny (LH), syntetyzowanej i wydzielanej również pulsacyjnie przez przedni płat przysadki mózgowej. Pojawiające się zmiany zachodzą zarówno w obrębie samego oocytu, komórek otaczających go jak i w obrębie zrębu jajnika.

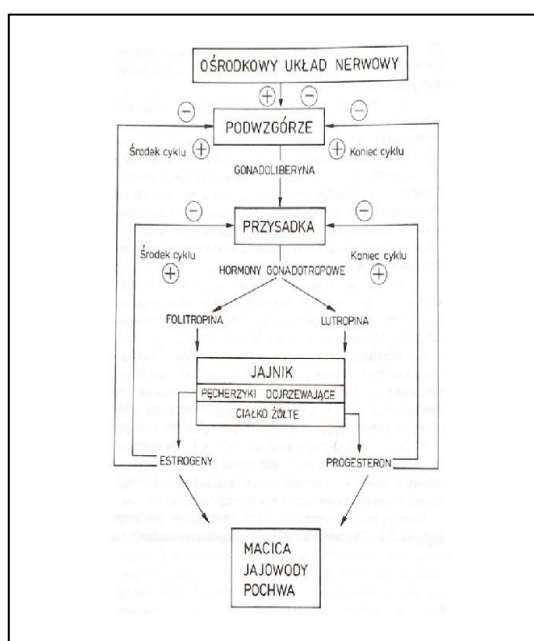
Wydzielanie FSH powoduje przekształcenie pęcherzyka pierwotnego w pęcherzyk wzrastający (preantralny). Komórki ziarniste otaczające pęcherzyk ulegają namnożeniu, tworząc na tym etapie warstwę ziarnistą wokół oocytu I-rzędu. Oocyt I-rzędu oddzielony jest od warstwy ziarnistej osłonką przejrzystą, a warstwę ziarnistą od otaczającej tkanki łącznej oddziela błona podstawna. Oba rodzaje komórek jednak nie są ściśle oddzielone od siebie i mogą kontaktować ze sobą dzięki wypustkom komórek pęcherzykowych przenikających do komórki jajnikowej oraz dzięki połączeniom typu desmosmu i typu *nexus*. Uważa się, że dzięki tym połączeniom z komórek pęcherzykowych do komórki płciowej mogą być dostarczane substancje odżywcze oraz związki wpływające na wzrost oocytu [6].

Jedną z takich substancji może być OMI (ang. *oocyte maturation inhibitor*). Uważa się, że OMI, produkowany przez komórki ziarniste, hamuje dojrzewanie oocyta I-rzędu i dzięki temu jest on ciągle zahamowany w diplotenie profazy I mejozy w okresie przed dojrzewaniem płciowym. Przypuszcza się, że podobne funkcje może spełniać także hypoksantyna, adneozyna i guanozyna, jak również cAMP, jony wapnia, kalmodulina oraz hormony przysadkowe i steroidowe [105]

Pod wpływem dalszej stymulacji FSH pęcherzyk wzrastający przekształca się w pęcherzyk dojrzewający (antralny). Na tym etapie pomiędzy komórkami ziarnistymi powstają przestrzenie wypełnione płynem (zwane wakuolami lub ciałkami Call-Exnera), które na dalszym etapie łączą się ze sobą tworząc jamę wypełnioną płynem pęcherzykowym. Zawiera on duże ilości kwasu hialuronowego, estrogenów i ich prekursorów. Jama ta w dalszej kolejności ulega stopniowemu powiększeniu, spychając oocyt I-rzędu wraz z pojedynczą warstwą komórek ziarnistych na jeden biegun pęcherzyka, tworząc tym samym wzgórek jajonośny. Zmianie ulegają komórki zrębu łącznotkankowego przekształcając się w osłonkę (łac. *thecum*), dzielącą się na warstwę zewnętrzną, zawierającą włókna kolagenowe i siateczkowe oraz wewnętrzną, biorącą udział w syntezie estrogenów. Dalszy wzrost stężenia FSH w kolejnych dniach cyklu pobudza wytwarzanie estrogenów, a także coraz większe stężenie FSH prowadzi do syntezy coraz większej liczby receptorów dla LH. W produkcji estrogenów współdziałają komórki ziarniste i komórki warstwy wewnętrznej osłonki zgodnie

z teorią dwóch komórek: komórki tekalne produkują z cholesterolu androgeny, które przez aromatazę występującą w komórkach pęcherzykowych są przekształcane w estrogeny. Pierwszy z tych procesów zachodzi dzięki stymulacji LH, drugi natomiast dzięki FSH. Na skutek wzrastającego stężenia estrogenów na początku cyklu dochodzi na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego do zmniejszenia wydzielania FSH przez przysadkę mózgową (krótka pętla) oraz GnRH przez podwzgórze (długa pętla). Dalsze przemiany w jajniku, a zwłaszcza coraz wyższe stężenie LH umożliwia przekształcenie pęcherzyka jajnikowego dojrzewającego w dojrzwały (dawniej zwany pęcherzykiem Graafa) oraz dodatkowo inicjuje syntezę niewielkiej ilości progesteronu [6].

Najważniejszym efektem działania coraz wyższego stężenia LH jest przejście oocyta I-rzędu z diplotenu profazy I do kolejnych faz pierwszego podziału mejotycznego i zakończenie tego procesu. W konsekwencji powstaje oocyt II-rzędu oraz ciało kierunkowe I, wydzielone do przestrzeni okołoołtkowej. Zawiera ono 23 chromosomy i w ten sposób oocyt pozbywa się namiaru materiału genetycznego. LH znosi także działanie OMI oraz innych czynników hamujących dojrzewanie oocyta I-rzędu. Oocyt II-rzędu rozpoczyna drugi podział mejotyczny, który zahamowany zostaje na etapie metafazy. Sam oocyt II-rzędu nadal znajduje się na wzgórku jajonośnym, a komórki ziarniste bezpośrednio otaczające oocyt II-rzędu tworzą tzw. wieniec promienisty. Pod koniec fazy folikularnej wysokie stężenie estrogenów powoduje wzrost wydzielania LH oraz dodatkowo jeszcze FSH, wpływając na przysadkę i podwzgórze tym razem na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego. Wzajemne zależności i wpływ na siebie poszczególnych hormonów przedstawia rycina 1 [4].



Ryc. 1

Oś hormonalna

podwzgórze – przysadka mózgowo – jajnik [4]

Szczytowe wydzielanie FSH oraz LH (zwłaszcza LH, która m. in. rozluźnia połączenia pomiędzy komórkami pęcherzykowymi i oocytem II-rzędu) z towarzyszącą maksymalną sekrecją estrogenów prowadzi do kolejnego etapu cyklu miesięczkowego czyli owulacji, zwanej również jajczkowaniem. Jest ono możliwe także dzięki stopniowo narastającemu stężeniu progesteronu oraz zwiększonemu wydzielaniu histaminy. W trakcie owulacji z jajnika do jajowodu wydzielony zostaje oocyt II-rzędu (zahamowany w metafazie drugiego podziału mejotycznego), komórki wieńca promienistego oraz płyn pęcherzykowy. W pozostałym po owulacji pęcherzyku wzrasta ciśnienie, jego błona staje się cienka i dochodzi w niej do zmian degeneracyjnych. Ponadto, FSH, LH i progesteron aktywują enzymy proteolityczne nasilające procesy degeneracyjne. Jajczkowanie ostatecznie kończy fazę folikularną, po której następuje faza lutealna [3].

Po owulacji spada wydzielanie FSH, LH i estrogenów, natomiast wzrasta wydzielanie progesteronu przez pozostałość po pęcherzyku jajnikowym, czyli przez ciało żółte. Nazwa pochodzi od kumulowanego w jego komórkach żółtego barwnika – luteiny. Rozpoczyna się faza lutealna cyklu miesięczkowego, która trwa około 14 dni. Jeśli po owulacji dojdzie do zapłodnienia ciało żółte przekształci się w ciało żółte ciążowe, zachowujące swą aktywność do 3. miesiąca ciąży, kiedy to zaniknie, a jego funkcje przejmie łożysko. Jeśli natomiast nie dojdzie do zapłodnienia ciało żółte przekształci się w ciało żółte menstruacyjne i pełnić będzie swoje funkcje przez kolejnych 14 dni. W ciałku żółtym wyróżnia się w dwa typy komórek: komórki pęcherzykowe oraz komórki warstwy wewnętrznej osłonki. W ciałku żółtym menstruacyjnym z komórek pęcherzykowych powstają duże komórki luteinowe, natomiast z komórek warstwy wewnętrznej osłonki komórki paraluteinowe. Komórki luteinowe oprócz progesteronu wydzielają także oksytocynę, relaksynę, inhibinę A oraz czynniki wzrostowe. Komórki paraluteinowe również uczestniczą w produkcji hormonów steroidowych – estrogenów. Po okresie około 14 dni ciało żółte menstruacyjne ulega zmianom degeneracyjnym i przekształca się w ciało białawe. Na początku fazy lutelanej wzrastające stężenie progesteronu na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego z przysadką mózgową (pętla krótka) i podwzgórzem (pętla długa) doprowadza do zmniejszenia produkcji GnRH, FSH i LH. Natomiast pod koniec fazy lutealnej spadek stężenia progesteronu na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego z przysadką i podwzgórzem pobudza każdą z tych struktur do produkcji hormonów tak, aby mógł rozpocząć się kolejny cykl miesięczkowy [3,6].

Oprócz cyklu jajnikowego możemy również wyróżnić cykl endometrialny, w trakcie którego zachodzą zmiany w obrębie endometrium macicy oraz cykl szyjkowy, związany

z przemianą śluzu szyjki macicy [3]. W trakcie cyklu endometrialnego wyróżnia się cztery fazy: miesiączkową, proliferacyjną, owulacyjną i sekrecyjną. W fazie miesiączkowej (1.-5. dzień cyklu) dochodzi do złuszczenia warstwy czynnościowej endometrium i krwawienia miesiączkowego. Pozostała warstwa podstawna jest bardzo cienka, a jej grubość wynosi około 0,5 mm. Natomiast w fazie proliferacyjnej (6.-13. dzień cyklu), zależnej od wzrastającego stężenia estrogenów, dochodzi do namnażania komórek nabłonka i pogrubienia błony śluzowej oraz zwiększenia liczby i objętości gruczołów cewkowych. W tym samym czasie w jajniku kolejnym przemianom ulegają pęcherzyki jajnikowe. W trzeciej fazie, owulacyjnej (14. dzień cyklu), ma miejsce dalsze pogrubienie błony śluzowej. W ostatniej fazie, fazie sekrecyjnej (15.-28. dzień cyklu), zmiany w endometrium zachodzą na skutek wzrastającego stężenia progesteronu. Błona śluzowa ulega dalszemu pogrubieniu, a gruczoły cewkowe stają się kręte i szersze. Tkanka łączna podścieliska staje się obrzęknięta, a w jej komórkach gromadzą się białka, lipidy i glikoproteiny. Wszystkie przemiany mają przygotować endometrium na zagnieżdżenie się zapłodnionej komórki jajowej. Jeśli jednak nie stanie się tak to rozpoczynają się zmiany degeneracyjne w endometrium: gruczoły cewkowe ulegają zapadnięciu, pojawiają się krwawe wylewy i nacieki z leukocytów. Jest to tzw. okres niedokrwienia, po którym pojawi się faza miesiączkowa i cały cykl w obrębie endometrium zamyka się [3].

Ostatni z wspomnianych cyków, cykl szyjkowy, związany jest ze zmianą przejrzystości i gęstości śluzu szyjkowego. W fazie folikularnej pod wpływem estrogenów śluz szyjkowy jest przejrzysty, wodnisty i ciągliwy. Wszystko to ma ułatwić penetrację plemników i zapłodnienie. Natomiast w fazie lutealnej pod wpływem progesteronu śluz szyjkowy zmienia konsystencję i przejrzystość: staje się gęsty i mętny. Zapobiega to i utrudnia wówczas penetrację plemników [3].

Prawidłowy przebieg miesiączki nie byłby możliwy, gdyby nie współdziałanie ze sobą wielu hormonów. W regulacji wydzielania hormonów nadrzędna rola przypada podwzgórz, które układem wrotnym połączone jest z przysadką i w ten sposób tworzy oś podwzgórzowo – przysadkową. W jądrze łukowatym podwzgórza z zakończeń nerwowych do układu wrotnego osi podwzgórze – przysadka wydzielany jest neuropeptyd zbudowany z 10 aminokwasów nazywany gonadoliberyną (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*). Jego rolą jest pobudzenie przedniego płata przysadki mózgowej do wydzielania folitropiny (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) oraz lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*). GnRH jest wydzielany w sposób pulsacyjny, ze szczytem wydzielania w późnej fazie folikularnej

i zmniejszeniem się amplitudy wraz z trwaniem cyklu miesięczkowego. Pobudzający wpływ na wydzielanie GnRH ma adrenalina, noradrenalina i neuropeptyd Y, a hamujący wpływ wykazują: β -endorfina, dopamina i melatonina [3].

Samo funkcjonowanie układu podwzgórze – przysadka mózgowa, do którego często włącza się również narząd docelowy, czyli jajnik i wówczas opisuje jako układ podwzgórze – przysadka mózgowa – jajnik, odbywa się na zasadzie sprzężeń zwrotnych, tworzących pętlę długą (wpływ czynności hormonalnej jajnika na wydzielanie przysadki mózgowej i podwzgórza), krótkiej (wpływ czynności hormonalnej przysadki na podwzgórze) czy wreszcie ultrakrótkiej, gdzie na zasadzie autokrynii podwzgórze samo ogranicza swą czynność hormonalną [4].

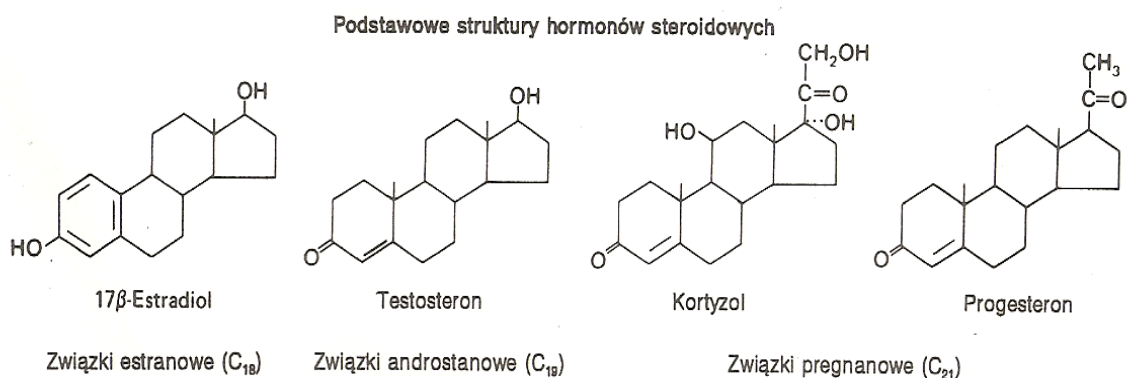
Przedni płat przysadki mózgowej, w całości położonej w siodle tureckim, wydziela hormony tropowe, oprócz gonadotropin, czyli FSH i LH, także hormon wzrostu (GH), tyreotropinę (TSH), prolaktynę (PRL) i adrenokortykotropinę (ACTH). Folitropina i lutropina są glikoproteinami składającymi się z podjednostki α , która ma taką samą budowę w przypadku FSH, LH oraz podjednostki β o różnej budowie: odpowiednio 118 aminokwasów w przypadku FSH i 121 aminokwasów w przypadku LH. Obie gonadotropiny zgodnie z teorią dwóch komórek uczestniczą w produkcji estrogenów w obrębie jajnika. LH wpływa na komórki tekalne, zwiększając produkcję androgenów z cholesterolu. Natomiast FSH pobudzając komórki ziarniste aktywuje aromatazę, co umożliwia przekształcenie androgenów do estrogenów [5].

Na wydzielanie gonadotropin mają wpływ produkowane w komórkach ziarnistych jajnika także aktywina i inhibina oraz mechanizmy auto- i parakrynne w obrębie samej przysadki mózgowej. Inhibina i aktywina są peptydami zbudowanymi z podjednostek α i β . Inhibinę buduje ta sama podjednostka α i dwie różne podjednostki β , dlatego wyróżnia się inhibinę A ($\alpha+\beta$ A) i B ($\alpha+\beta$ B). Aktywinę natomiast budują dwie różne podjednostki β i dlatego opisuje się je jako aktywinę A (β A+ β A), B (β B+ β B) oraz AB (β A+ β B). Inhibina hamuje wydzielanie FSH, natomiast zupełnie nie wpływa na sekrecję LH. Aktywina stymuluje wydzielanie FSH, hamuje natomiast wydzielanie ACTH, GH i PRL. Jeszcze inna substancja, folistatyna, będąca peptydem wydzielanym przez przysadkę wpływa hamująco na wydzielanie FSH poprzez dezaktywację aktywiny [3].

Czynność hormonalną wykazuje nie tylko podwzgórze i przysadka, ale także jajnik. Jego funkcja polega głównie na wytwarzaniu hormonów steroidowych należących do trzech

grup: estrogenów, gestagenów i androgenów. Cechą charakterystyczną wszystkich grup jest obecność pierścienia cyklopentanoperhydrofenantrenowego, a prekursorowym związkiem jest pregnenolon. Powstaje on w mitochondriach z cholesterolu po odłączeniu od niego łańcucha bocznego przez enzym cytochrom P-450 (P-450_{sc}). Produktem tej reakcji oprócz pregnenolonu jest także aldehyd izokapronowy. Tak powstały pregnenolon przekształcany pod wpływem licznych enzymów staje się substratem do syntezy związków estranowych (C₁₈, czyli zawierających 18 atomów węgla, np. estrogeny), androstanowych (C₁₉, czyli zawierających 19 atomów węgla, np. testosteron) oraz pregnanowych (C₂₁, czyli zawierających 21 atomów węgla, np. progesteron lub kortyzol), jak przedstawia to poniższa rycina 2. [5]

Wśród estrogenów wyróżnia się trzy podstawowe: estron (E1), 17 β -estradiol (E2) oraz estriol (E3), które produkowane są głównie w jajniku i łożysku. Pod wpływem enzymu



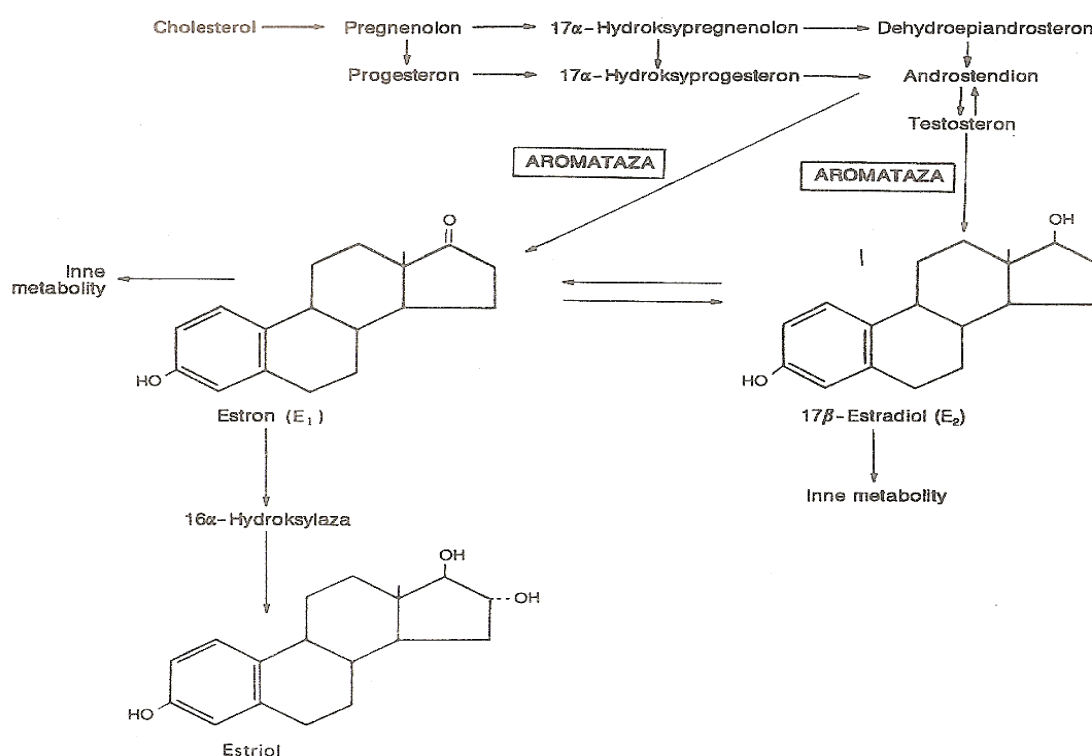
aromatazy z testosteronu (którego z kolei prekursorem jest androstedion) powstaje

Ryc. 2 Schemat budowy hormonów steroidowych [5].

17 β -estradiol (E2), a z androstendionu estron (E1). Oba estrogeny mogą ulec przekształceniu jeden w drugi. Z estronu (E1) natomiast pod wpływem 16 α -hydroksylazy powstaje estriol (E3). 17 β -estradiol jest estrogenem o największej aktywności w okresie rozrodczym u kobiet. Estron ma 5-rotnie słabsze działanie, a estriol jest estrogenem o najsłabszym działaniu. Działanie estrogenów polega na stymulacji rozwoju drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych u kobiet (np. rozwój narządów płciowych, charakterystyczne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej), wpływa na rozrost endometrium, zwiększa masę macicy i produkcję przezroczystego śluzu ułatwiającego penetrację plemników, pobudza wzrost komórek nabłonka w kanalikach gruczołu sutkowego, a także zwiększa libido. Estrogeny hamują osteolizę i sprzyjają

kościotworzeniu, zwiększają syntezę białek (m.in. wiążących steroidy płciowe, kortyzol i tyroksynę) i tłuszczów, jak również zwiększają uwodnienie i elastyczność tkanek. Mogą mieć także działanie prozakrzepowe. Wzajemne szlaki metabolizmu wszystkich wymienionych hormonów przedstawia poniższa rycina 3 [5].

Głównym gestagenem jest produkowany przez ciało żółte i łożysko progesteron. Dzięki jego działaniu dochodzi do dalszego pogrubienia i rozpulchnienia endometrium (przygotowanie do implantacji zapłodnionej komórki jajowej), zmienia on konsystencję produkowanego śluzu na gęsty i nieprzenikliwy dla plemników oraz podobnie jak estrogeny

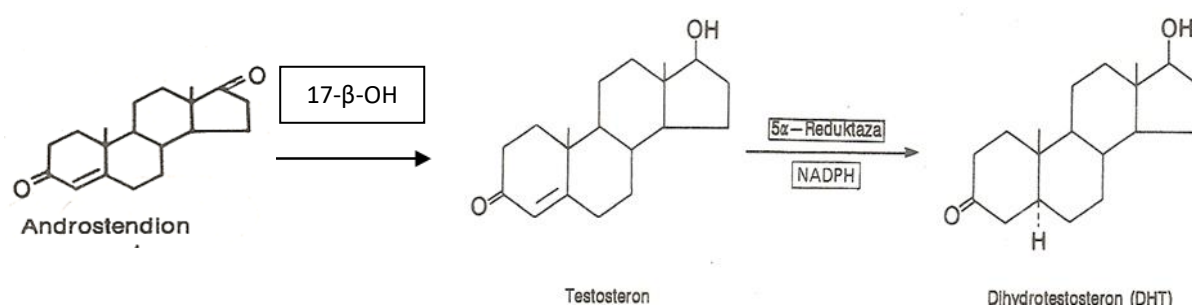


Ryc. 3 Schemat syntezy hormonów płciowych [5].

wpływa na gruczoł sutkowy. Ma również działanie diuretyczne, antyandrogenne (hamuje 5 α -reduktazę), zwiększa temperaturę ciała i wpływa na gospodarkę węglowodanową (zwiększa produkcję glukozy oraz zmniejsza działanie insuliny) [3].

Ostatnia grupa hormonów, czyli androgeny produkowane są w jajniku i nadnerczach. Najważniejszymi są: androstendion, przekształcany pod wpływem dehydrogenazy 17- β -hydroksysteroidowej (17- β -OH) do testosteronu oraz jego aktywny metabolit dihydrotestosteron (DHT), powstający dzięki działaniu 5 α -reduktazy. Testosteron może także ulec przekształceniu do estradiolu oraz androstendiolu. W warstwie pasmowej i siatkowatej

kory nadnerczy powstaje prekursor androgenów - dehydroepiandrosteron (DHEA) w większości obecny jako siarczan (S-DHEA) oraz słaby androgen androstedion. Oba ulegają przekształceniu do silniej działających androgenów w tkankach pozanadnerczowych. Androgeny wpływają na rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych męskich, działają anabolicznie zwiększając produkcję masy mięśniowej, przyspieszają zarastanie przynasad w kościach długich jak również zwiększają libido. Główne przemiany androgenów przedstawia ryc. 4 [5].



Okres reprodukcji i następującego po nim przekwitania został wielokrotnie opisany w piśmiennictwie. Jedną z pierwszych terminologii dotyczących tego okresu zaproponowana została w 2001 r. i nazywana *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) jak pokazuje to tabela 1 (str. 13). Kluczowym momentem jest ostatnie krwawienie miesiączkowe

Ryc. 4 Wzajemne przemiany androgenów [5].

(FMP, ang. *final menstrual period*), a poszczególne okresy wyróżnia się na te występujące przed lub po ostatniej miesiączce, co przedstawiono w tabl. 2 na str. 13 [2].

Tab. 1 Etapy starzenia się w okresie reprodukcyjnym (STRAW, ang. *Stages of reproductive Aging Workshop*)

Okres	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
Nazwa	Reprodukcyjny			Przejście menopauzalne		Postmenopauza	

	wczesny	szczytowy	późny	wczesny	późny	Wczesny	późny
				Okolomenopauza			
Długość okresu	różnorodna			różnorodna		a. 1 rok	b. 4 lata do śmierci
Cykl miesięczkowy	różny/ regularny	regularny		różnorodny (cykle >7 dni różny od zwykłego)	≥2 wypadniętych cykli oraz okres braku miesiączki (≥60 dni)	12 miesięcy brak miesiączki	brak
Zmiany hormonalne	FSH w normie		↑FSH	↑FSH		↑FSH	

FMP – ostatnie krwawienie miesięczne (ang. *final menstrual period*), ↑wzrost

Jak widać, STRAW wyróżnia trzy okresy w życiu reprodukcyjnym kobiety: okres reprodukcji *nomen omen*, okres przejścia menopauzalnego kończącego się menopauzą, czyli ostatnim krwawieniem miesięczkowym (FMP, ang. *final menstrual period*) oraz okres postmenopauzalny. W każdym z trzech okresów wyróżniono jeszcze łącznie 7 stadiów oznaczonych cyframi ze znakiem minus odpowiadających stadiom poprzedzającym FMP oraz ze znakiem plus występujących po FMP. Opisuując w 2001 r. okres reprodukcyjny u kobiety i następujące po nim zmiany (okres przejścia menopauzalnego, FMP, okres postmenopauzalny) twórcy STRAW zwracają uwagę, że każdy z nich ma określoną i różną długość trwania, a same okresy i stadia wyróżniono na podstawie zmian w długości cyklu miesięczkowego oraz zmian w wydzielaniu hormonów, zwłaszcza FSH [2].

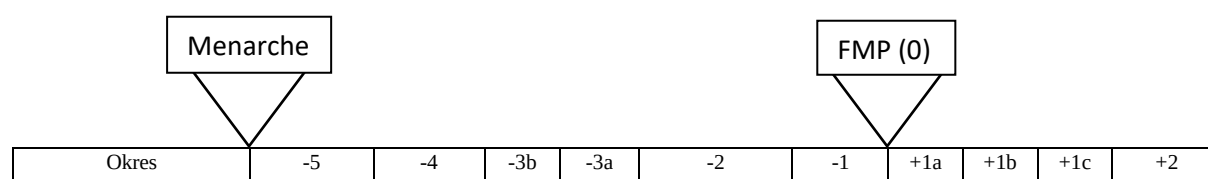
Biorąc pod uwagę wszystkie opisane kryteria można przedstawić pewne cechy typowe dla poszczególnych okresów i stadiów. W okresie reprodukcyjnym wyróżniamy trzy stadia: wczesne (-5), szczytowe (-4) oraz późne (-3) okresu reprodukcyjnego. Czas trwania tego okresu jako całości jest różny u różnych kobiet. Cykle miesięczne w stadium -5 mogą początkowo jeszcze różnić się długością od siebie lub potem w trakcie trwania tego okresu być regularne. Natomiast stadia -4 i -3 cechują się już tylko regularnym miesięczkowaniem. W stadiach -5 oraz -4 stężenie FSH zawiera się w granicy normy, natomiast w stadium -3 stężenie FSH przekracza górny zakres normy. W okresie przejścia menopauzalnego wyróżniono dwa stadia: wczesne oznaczone jako -2 oraz późne oznaczone jako -1. Podobnie jak poprzednio długość

całego okresu jest różna u różnych kobiet i nie podano tutaj sztywnych ram czasowych. We wczesnym okresie przejścia menopauzalnego (-2) cykle miesięczne są o różnej długości, a różnica ta może nawet wynosić siedem i więcej dni. W późnym okresie przejścia menopauzalnego (-1) dwa lub więcej cykli miesięcznych może wypadać, a przerwa pomiędzy cyklami może dochodzić do 60 lub więcej dni. W obu okresach stężenie FSH przekracza górny zakres normy. Okres przejścia menopauzalnego kończy się ostatnim krwawieniem miesięcznym, czyli FMP, które to zdarzenie jest kluczowym dla ustalenia wszystkich okresów i stadiów STRAW. Ostatni z okresów, postmenopauzalny, również podzielono na wczesny i późny i oznaczono odpowiednio jako +1 oraz +2. Wczesny okres postmenopauzalny podzielony został jeszcze na dwa stadia: +1a to okres 12 miesięcy następujących po FMP, w których kobieta nie miesiączkuje i stadium to wyczerpuje pojęcie menopauzy (12 miesięcy bez miesiączki). Następujące po nim stadium +1b trwa średnio 4 lata, a kobieta w tym czasie także nie miesiączkuje. Natomiast późny okres postmenopauzalny (+2) trwa do końca życia kobiety i w nim również kobieta nie ma miesiączki. W obu wymienionych okresach stężenie FSH lokuje się powyżej górnego zakresu normy [2].

Warto wspomnieć, że STAW wymienia jeszcze jeden okres, a mianowicie okołomenopauzalny (perimenopauzy). Jego początek zbiega się z początkiem przejścia menopauzalnego i kończy się 12 miesięcy po ostatniej miesiączce (FMP). Cykle miesięczne zmieniają się podobnie jak ma to miejsce w okresie przejścia menopauzalnego, a stężenie FSH jest podwyższone [2].

Po 11 latach obserwacji i pogłębieniu badań, w 2012 r. przedstawiono nieco zmodyfikowane kryteria STRAW, które opisano jako STRAW +10. Poszczególne okresy wyróżniono nie tylko na podstawie badań hormonalnych i długości cyklu miesięcznego, ale uzupełniono także o badania ednoskopowe. Nowe kryteria przedstawiono poniżej w tabeli 2 [7].

Tab. 2 Etapy starzenia się w okresie reprodukcyjnym +10 (STRAW +10)



Nazwa	Reprodukcyjny				Przejście menopauzalne		Postmenopauza		
	wczesny	szczyt	późny		wczesny	późny	Wczesna		późna
					Okolomenopauza				
Długość okresu	różnorodna				różnorodna	1-3 lat	2 lata (1+1)	3-6 lat	do śmierci
Kryteria główne									
Długość cyklu	różna/ regularna	regu- larna	regu- larna	małe zmia- ny długo- ści	różna (cykle >7 dni różny od zwykłego)	okres bez miesią- czki ≥ 60 dni			
Kryteria dodatkowe									
Endokrynologiczne FSH AMH Inhibina B			nis. nis.	róż. nis. nis.	↑ róż. niska niska	wys. niska niska	↑ róż. niska niska	stab. b.n. b.n.	
Liczba pęcherzyków antralnych			nis.	nis.	niska	niska	b. niska	b.n.	
Kryteria opisowe									
Objawy Naczynioruchowe						praw- dopo- dobne	bardzo prawdo- podobne		objawy atrofii układu urogenni- talnego

nis. – niskie, b.n. – bardzo niskie, róż. – różna, wys. – wysoka, stab.-stabilne

Główna różnica w nowym opracowaniu STRAW polega na tym, że wyróżniono nie 7, ale 10 stadiów. Podzieleniu uległ późny okres reprodukcyjny na dwa stadia -3b i -3a. Także wczesny okres postmenopauzalny podzielono na krótsze stadia i opisano jako +1a, +1b i +1c. Zaznaczono tutaj dwa kluczowe momenty w życiu reprodukcyjnym kobiety: pierwszą miesiączkę (*menarche*) oraz ostatnie krwawienie miesięczne (FMP). Pomiędzy *menarche* a FMP zawierają się dwa okresy: reprodukcyjny oraz przejścia menopauzalnego. Po FMP następuje jak poprzednio okres postmenopauzalny. Czas życia przed menopauzą i po menopauzie rozróżniono na podstawie kryteriów głównych i dodatkowych oraz kryteriów opisowych, czego nie było w poprzedniej systematyce. Do kryteriów głównych należy długość cyklu miesięczkowego. Natomiast do kryteriów dodatkowych zaliczono nie tylko stężenie FSH jak w pierwszym wydaniu STRAW, ale także hormonu antymüllerowskiego (AMH, ang. *antimüllerian hormone*) oraz inhibiny B. Ponadto w STRAW +10 uwzględnia się także wyniki badań endoskopowych biorąc także pod uwagę liczbę pęcherzyków antralnych (AFC, ang. *antral follicle count*) ocenianych w trakcie badania usg. W kryteriach opisowych

skoncentrowano się na obecności lub braku objawów naczynioruchowych, przez co rozumie się uczucie zaczerwienienia i gorąca oraz nocne poty. Mogą pojawiać się także objawy związane ze zmianami inwolucyjnymi w obrębie układu moczowo-płciowego [7].

Jak wspomniano wcześniej nowym kryterium brany pod uwagę w konstruowaniu STRAW +10 jest stężenie hormonu antymüllerowskiego, AMH. Jest to glikoproteina należąca do nadrodziny transformujących czynników wzrostu TGF- β [8]. AMH jest syntetyzowany w komórkach ziarnistych jajników oraz komórkach Sertolego jąder. AMH u płodów męskich wydzieliny jest od 8. tygodnia życia płodowego, ze szczytem między 12. a 16. tygodniem. Dzięki AMH przewody przyśródnerczowe Müllera u płodów płci męskiej ulegają zanikowi (z których u kobiet powstaje górna część pochwy, macica i jajowody). Stężenie AMH jest niskie w pierwszych 2 tygodniach życia, by od 4. miesiąca do okresu dojrzewania utrzymywać się na wysokim poziomie. U mężczyzn oznaczenie AMH służy ocenie czynności tkanki jąder i jest niewykrywalne w braku jąder (anorchia) oraz niskie w przypadku hipogonadyzmu lub wnetrostwa. U kobiet AMH uczestniczy w folikulogenezie wpływając na dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz rekrutację pęcherzyka dominującego. Jest syntetyzowany przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i antralnych. Jego stężenie spada w pęcherzykach przedowulacyjnych, a w pęcherzykach atrezyjnych w ogóle nie występuje. Wraz z wiekiem u kobiet stężenie AMH maleje aż do nieoznaczalnych stężeń po okresie menopauzy. Dlatego w ocenie okresu okołomenopauzalnego AMH jest czulszym markerem wystąpienia menopauzy niż FSH i inhibina B [8].

W badaniach Freeman i wsp. [9] niskie stężenie AMH ($<0,2$ ng/ml) poprzedzało wystąpienie menopauzy w grupie wiekowej kobiet 35-39 lat o 9,94 roku, a w grupie wiekowej 45-48 lat o 5,99 roku. Przy wysokim stężeniu AMH ($>1,5$ ng/ml) menopauza występowała później średnio po ponad 13 latach w pierwszej grupie i po 6,23 latach w starszej grupie wiekowej. Kliniczne AMH ma zastosowanie w diagnostyce zaburzeń różnicowania płci i obecności nowotworów wywodzących się z komórek ziarnistych (*folliculoma*). Uważa się, że samo zwiększone stężenie AMH na 16 miesięcy wyprzedza objawy kliniczne nowotworu. Oznaczanie stężenia AMH służy także w diagnozowaniu hipogonadyzmu hipogonadotropowego, zespołu policystycznych jajników (wysokie stężenie AMH) oraz przedwczesnemu wygasaniu czynności jajnikowej (niskie stężenie AMH). Jeszcze jednym ważnym zastosowaniem jest oznaczenia stężenia AMH w diagnostyce bezpłodności i ocena tzw. rezerwy jajnikowej. Terminem tym określa liczbę pęcherzyków antralnych

(dojrzewających) jako takich, a także ich gotowości do odpowiedzi na egzogenną gonadotropinę w tracie zapłodnienia *in vitro* [10].

Jeszcze jednym z biochemicznych markerów menopauzy w STRAW +10 jest inhibina B. Jest to białko zbudowane z podjednostki alfa oraz dwóch różnych podjednostek beta (beta-A i beta-B). Stąd, wyróżnia się inhibinę A (alfa-beta-A) oraz inhibinę B (alfa-beta-B). Wydzielana jest przez komórki ziarniste jajnika oraz komórki Sertolego jąder i hamuje wydzielanie FSH przez przysadkę mózgową. Wraz z wiekiem i zanikaniem pęcherzyków jajnikowych stężenie inhibiny B spada do wartości nieoznaczalnych, a FSH rośnie. Takie właśnie zmiany zachodzą w organizmie kobiety w okresie menopauzy. Jej oznaczenia we wczesnej fazie folikularnej używa się w celu oceny rezerwy pęcherzykowej jajnika, czyli ilości oocytów gotowych do dalszych podziałów. Im wyższe stężenie inhibiny B tym ich ilość jest większa oraz jakość lepsza. W zapłodnieniu *in vitro* wzrost stężenia inhibiny B mówi nam o odpowiedzi jajników na stymulację owulacji. Jest ona także czynnikiem prognostycznym przedwczesnego wygaszania czynności jajników, gdzie tym razem jej stężenie będzie małe. W przypadku zaburzeń funkcji jajników pochodzenia przysadkowego układ wyników będzie podobny z niskim stężeniem inhibiny B i wysokim FSH. Oznaczanie stężenie inhibiny B ma także sens u mężczyzn, gdyż określa prawidłowy przebieg spermatogenezy oraz funkcjonowania męskiej gonady. [11]

Do oceny funkcjonowania jajników, a także określenia ich wieku biologicznego (ang. *ovarian biological age*) używa się nie tylko kryteriów biochemicznych, ale także badań obrazowych. Jednym z nich, wymienianych w STARW +10, jest ocena liczby pęcherzyków antralnych (AFC, ang. *antral follicle count*). W trakcie badania ultrasonograficznego sondą transwaginalną możemy bezpośrednio ocenić ilość pęcherzyków antralnych w obrębie obu jajników. Pod uwagę bierze się wszystkie te o średnicy między 2 a 10 mm [12].

Wiadomo, że wraz z procesem starzenia się ich ilość zmniejsza się, a proces ten widoczny jest już między wiekowym 22 a 45 rokiem życia. U 50% kobiet we wspomnianym przedziale wiekowym liczba pęcherzyków spada z 23 do 6 [13]. W badaniach La Manca [14] wykazano spadek z 14 do 5, podczas gdy w pracy Wiweko [15] spadek ten opisywano z 9 do 5. Obecnie uważa się, że do oceny liczby i jakości pęcherzyków jajnikowych (tzw. rezerwy jajnikowej) najbardziej nadaje się łączna ocena AFC and AMH [12].

Analizując STRAW +10 należy zauważyć, że okres reprodukcyjny ma podobnie różny czas trwania u różnych kobiet i dzieli się jak poprzednio na wczesny (-5), szczytowy (-4) i późny (-3) [7].

Nowością jest, jak już zaznaczono wcześniej, podzielenie późnego okresu reprodukcyjny na dwa stadia: -3b i -3a. Również jak poprzednio we wczesnym stadium okresu reprodukcyjnego (-5) cykle miesięczne mogą być regularne lub nieznacznie różnić się długością od siebie. W szczytowej fazie okresu reprodukcyjnego (-4) i częściowo późnym tegoż okresu (nowe stadium -3b) cykle miesięczne są regularne i dopiero w stadium -3a (nowe stadium) późnego okresu reprodukcyjnego pojawiają się niewielkie zmiany w długości cyklu. W okresie przejścia menopauzalnego zmiany cyklu miesięcznego są podobne jak poprzednio: początkowo następujące po sobie cykle mogą różnić się długością o siedem i więcej dni (wczesne stadium przejścia menopauzalnego, -2) aż do okresu 60 lub więcej dni bez miesiączki (późny okres przejścia menopauzalnego, -1). Określono czas trwania poszczególnych stadiów: -2 ma różną długość u kobiet, natomiast -1 może trwać od 1 roku do 3 lat. W okresie postmenopauzalnym rozpoczynającym się po FMP kobieta nie miesiączkuje. Nowością jest podzielenie wczesnego okresu postmenopauzalnego na trzy stadia: +1a i +1b trwają każde 1 rok, natomiast +1c może trwać od 3 do 6 lat. Późny okres postmenopauzalny określany jako +2 trwa do końca życia kobiety [7].

Używając kryteriów dodatkowych w celu opisanie okresu reprodukcyjnego, przejścia menopauzalnego i postreprodukcyjnego kobiety zwraca się uwagę na oznaczenie stężeń FSH, AMH i inhibiny B. Dodatkowo bierze się pod uwagę liczbę pęcherzyków antralnych (dojrzewających) ocenianych w ultrasonografii. Początkowo stężenie FSH jest niskie (początkowe stadium późnego okresu reprodukcyjnego, -3), by zacząć wahać się w dalszej jego części (-3a). W okresie przejścia menopauzalnego stężenie FSH może być różne, ale zawsze jest powyżej górnego zakresu normy. Podobnie dzieje się we wczesnym okresie postmenopauzalnym (+1a, +1b). Wiąże się to ze stopniowym wygaszaniem czynności hormonalnej jajników i zmniejszającą się produkcją estrogenów, które nie hamują już wydzielania FSH w pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego osi jajnik-przysadka mózgowa. W końcowym stadium wczesnej postmenopauzy stężenie FSH osiąga względnie stały wysoki poziom, podobnie jak w późnej postmenopauzie. Stężenie AMH od początkowego stadium wczesnego okresu reprodukcyjnego (-3b) utrzymuje się na niskim poziomie, by w okresie postmenopauzy osiągnąć bardzo niskie stężenie. Jest to oczywiście związane z zanikaniem komórek jajowych i otaczających je komórek ziarnistych produkujących AMH. Podobnie

zachowuje się inhibina B. Od końcowego stadium okresu reprodukcyjnego (-3) utrzymuje się jej niskie stężenie, a w okresie podstmenopauzy bardzo niskie. Jako że jest produkowana przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych, które wraz z wiekiem zanikają, jej stężenie również obniża się. Śledząc zachowanie AFC możemy zaobserwować, że zachowuje się podobnie jak AMH: ich liczba obniża się od wczesnego stadium późnego okresu reprodukcyjnego (-3) aż do bardzo niskich wartości w okresie postmenopauzalnym. Jak nietrudno zgadnąć wraz z wiekiem ilość dojrzewających (antralnych) pęcherzyków jajnikowych maleje, co związane jest z naturalnym procesem starzenia się organizmu i ich atrezią. Natomiast dla późnego okresu postmenopauzalnego typowym stają się objawy zmian wstecznych w układzie moczowo-płciowym i objawiające się suchością pochwy, dyspareunią, nietrzymaniem moczu czy wypadaniem pochwy [7].

Podobnie jak w pierwszym wydaniu STRAW okres okołomenopauzalny pokrywa się z okresem przejścia menopauzalnego oraz wczesnym okresem postmenopauzalnym, który w nowym wydaniu STRAW określa się jako +1a. [3,7]

Poza wspomnianymi wyżej badaniami biochemicznymi i obrazowymi pozwalającymi określić w jakim okresie życia rozrodczego znajduje się kobieta powszechnie wiadomym jest, że okres klimakterium charakteryzuje się występowaniem określonych objawów somatycznych i psychicznych zgłaszanych przez kobiety. Chcąc odpowiedzieć na pytanie czy kobieta wkroczyła już w okres klimakterium, a opierając się na samych objawach klinicznych, podejmowano próby stworzenia skal mających pomóc odpowiedzieć na to pytanie. Przez długi czas brak było jednorodnej skali ujmującej najczęściej występujące objawy okresu przekwitania. Jedną z pierwszych prób była opublikowana ponad 30 lat temu skala Neugarten i Kraines, która zawierała listę objawów ocenianych w systemie zero-jedynkowym. Wadą jej była mała wartość psychometryczna. [16]

Kolejną próbą było skonstruowanie skali Blatta i Kuppermana, jednak z powodu archaicznego języka oraz trudności w ocenie zmiennych psychometrycznych została zarzucona [17].

Trudność w stworzeniu dobrego narzędzia badawczego polega na tym, że wymaga się od niego odpowiedniego poziomu trafności, czyli mierzeniu dokładnie tego, co chcielibyśmy zbadać oraz rzetelności, czyli dokładności oznaczającej, że im większa jest ona dla danego testu tym mniejszy margines błędu. Dobry test musi być znormalizowany, co oznacza, że opracowano dla niego zakres norm oraz wystandaryzowany, co oznacza, że opisano

dokładnie procedurę jego wykonania. Z uwagi na fakt, że w okresie klimakterium objawy dotyczą różnych sfer życia oraz mają różną etiologię wszystko to stwarza dodatkową trudność w stworzeniu odpowiedniej skali lub testu. Pierwszym, który podjął się tej próby był J.G. Greene w 1976 r. [18].

Wkrótce potem inni badacze, jak Indira, Kaufert, Mikkelsen, Abe, Hunter i Holre [1] koncentrowali się na tym zadaniu i konstruowali swoje własne skale. Analizie czynnikowej poddano grupy (ang. *cluster*) objawów, które można podzielić na: objawy naczynioruchowe, somatyczne (lub psychosomatyczne) oraz psychologiczne (niekiedy podzielone jeszcze na te związane ze wzmożonym niepokojem/lękiem oraz obniżonym nastrojem). W badaniach czterech z wyżej wymienionych autorów analizie czynnikowej dodatkowo, poza wymiennymi wcześniej *clustreami*, poddano ocenie objawy takie jak: zaburzenia funkcji układu moczowo-płciowego (Mikkelsen, Holte), zaburzenia poznawcze (Hunter) czy związane z zaburzeniami pracy serca (Abe) [1].

Ostatecznie najczęściej używanym narzędziem do badania zmian w okresie przekwitania jest skala stworzona przez J.G. Greene'a, której ostateczna wersja powstała w 1998 r. Jest to kompleksowe narzędzie do badania właśnie tak wieloczynnikowego i różnorodnego w kontekście objawów procesu. Skala Greene'a ujmuje 21 objawów (stwierdzeń) występujących podczas przekwitania, a podzielonych na trzy podgrupy. Każdy z objawów podlega 4-stopniowej ocenie od 0 do 3, gdzie 0 oznacza, że dany objaw nie występuje, 1 - oznacza rzadkie jego występowanie, 2 – częste, a 3 - bardzo częste. Uzyskane wartości sumuje się w obrębie poszczególnych objawów lub podgrupy i im więcej punktów uzyska kobieta po udzieleniu odpowiedzi na każde ze stwierdzeń tym okres klimakterium jest bardziej prawdopodobny, a objawy tego okresu, co za tym idzie, są bardziej nasilone [18, 106]

W skali klimakterium Greene'a 20 objawów okresu przekwitania można, jak wspomniano wcześniej, podzielić na trzy grupy: objawy psychologiczne, somatyczne i naczynioruchowe. Oddzielnym pytaniem, oznaczonym numerem 21 jest to o utratę zainteresowania współżyciem. W pierwszej podgrupie znajduje się 11 objawów dotyczących zmian w sferze psychicznej, które dodatkowo podzielone są te, gdzie podłożem zmian może być wzmożony lęk (m. in. szybsze lub silniejsze bicie serca, uczucie napięcia lub zdenerwowania, bezsenność, pobudliwość, napady paniki oraz trudności z koncentracją) lub obniżony nastrój (np. uczucie zmęczenie lub braku energii, utrata zainteresowania większością rzeczy, poczucie braku szczęścia lub depresja, płaczliwość, drażliwość). Grupa czynników somatycznych obejmuje następujące objawy: uczucie wzmożonego ciśnienia

w obrębie głowy lub całego ciała, uczucie drętwienia i mrowienia określonych części ciała, bóle głowy, bóle mięśniowe i stawowe, zaburzenia czucia w obrębie rąk lub stóp, trudności w oddychaniu. Do grupy czynników naczynioruchowych zalicza się dwa objawy: uczucie zaczerwienienia i gorąca oraz potliwość w czasie nocy. Graficznie skalę menopauzy Greene’a przedstawia poniższa tabela 3.

Tabela 3. Skala klimakterium Green’a [1]

Objaw	
1. Szybsze lub silniejsze bicie serca	Objawy somatyczne
2. Uczucie napięcia lub zdenerwowania	
3. Bezsenność	
4. Pobudliwość	
5. Napady paniki	
6. Trudności z koncentracją	
7. Uczucie zmęczenia lub braku energii	
8. Utrata zainteresowania większością rzeczy	
9. Poczucie braku szczęścia lub depresja	
10. Płaczliwość	
11. Drażliwość	Objawy psychologiczne
12. Osłabienie i zawroty głowy	
13. Uczucie wzmożonego ciśnienia w obrębie głowy lub całego ciała	
14. Uczucie drętwienia i mrowienia określonych części ciała	
15. Bóle głowy	
16. Bóle mięśniowe i stawowe	Objawy naczynioruchowe
17. Zaburzenia czucia w obrębie rąk lub stóp	
18. Trudności w oddychaniu	
19. Uczucie zaczerwienienia i gorąca	
20. Wzmożona potliwość w nocy	
21. Utrata zainteresowania współżyciem	

2. Psychologiczna ocena kobiety w menopauzie. Problem samobójstwa.

Jednym z istotnych elementów okresu menopauzy są pojawiające się zaburzenia nastroju. Ma to odzwierciedlenie także w skali klimakterium Greene'a, która wymienia i pyta o takie objawy jak: utratę zainteresowania większością rzeczy czy poczucie braku szczęścia lub depresję, niepokój lub lęk. Zachodzące w organizmie kobiety zmiany hormonalne oraz zmiany nastroju mogą być przyczyną silnego stresu, z którym z czasem trudno sobie poradzić. Na stany obniżonego nastroju mogą także wpływać napięcia związane z trudnościami w codziennym funkcjonowaniu oraz sytuacją rodzinną, finansową lub zawodową. Nieumiejętność radzenia sobie z trudnymi sytuacjami oraz stresem może niekiedy popychać kobiety w stronę zachowań autodestrukcyjnych, w tym prób samobójczych. Chcąc w codziennej praktyce zweryfikować i pogłębić diagnostykę w kierunku zaburzeń nastroju u kobiety w okresie okołomenopauzalnym możemy posłużyć różnymi testami psychologicznymi, które potwierdzą lub wykluczą obecność zaburzeń nastroju [107, 108].

Jednym z nich może być test mini-COPE (ang. *to cope* – poradzić sobie, sprostać), który bada strategie (sposoby) radzenia sobie ze stresem. Ocenia on także typowe sposoby reagowania i odczuwania w stanie silnego stresu. Po raz pierwszy test ten został wprowadzony do praktyki przez S.C. Carvera i współpracowników. Przedrostek „mini” odnosi się do skróconej wersji testu, którą łatwiej jest zastosować w pracy z chorymi lub osobami z problemami zdrowotnymi. Oryginalnie test COPE zawierał 60 stwierdzeń, a udzielenie odpowiedzi na wszystkie z nich zabierało dużo czasu. Nie tracąc nic z rzetelności i wiarygodności testu przygotowano jego krótszą wersję, czyli właśnie test mini-COPE. Wybrano te twierdzenia, które były najbardziej zrozumiałe i posiadały najwyższą wartość psychometryczną. Test zawiera 28 stwierdzeń grupujących się w 14 strategii radzenia sobie ze stresem (odpowiedzi analizuje się dobierając pytania w pary po dwa twierdzenia w każdej strategii), a czas jego uzupełnienia szacuje się na około 10 minut [19].

Analizując poszczególne strategie radzenia sobie ze stresem można podzielić ją na kilka głównych, np. strategię aktywnego radzenia sobie, strategię bezradności, strategię poszukiwania wsparcia oraz strategię zachowań unikowych. Każda z nich ma natomiast rozwinięcie i podje określone typowe zachowania. Pierwsza z nich, strategia aktywnego radzenia sobie nakierowana jest na działanie, co wyrażać się może właśnie poprzez podejmowanie określonych decyzji i działań, które rozwiążą dany problem (aktywne radzenie

sobie). Możemy także planować działania mające rozwiązać określony problem lub pozytywnie przewartościować daną sytuację tak, aby spojrzeć na nią z innej perspektywy i znaleźć choćby najmniejsze pozytywy w sytuacji ogólnie rozumianej jak kryzys. Kolejna strategia, czyli bezradność jest jakby odwrotnością poprzedniej. W sytuacji stresowej unikamy konfrontacji z nią i nie szukamy konstruktywnych rozwiązań oraz zaprzestajemy działań dla osiągnięcia celu. Ponadto obwiniamy siebie o całą sytuację i krytykujemy siebie bądź staramy się o niej zapomnieć poprzez zażywanie substancji psychoaktywnych. W kolejnej strategii, poszukiwania wsparcia, znów jesteśmy nastawieni na aktywność i działanie. Poszukujemy wsparcia emocjonalnego, czyli osób które rozumiejąc naszą sytuację będą współbrzmiały z nami, dadzą otuchy i wzbudzą w nas pozytywne emocje, co przełożyć się może na konkretne nasze działania. Poszukujemy także wsparcia instrumentalnego, czyli porad oraz pewnych pozytywnych okoliczności lub narzędzi oraz pomocy ze strony instytucji, dzięki którym poradzimy sobie z sytuacją kryzysową i towarzyszącym jej stresem. Jeszcze jedną strategią są zachowania unikowe. Tutaj znów nie koncentrujemy się na rozwiązaniu problemu i nie konfrontujemy z nim, ale zajmujemy się czymś innym, aby nie myśleć o bieżącym problemie. Możemy również zaprzeczać lub nie akceptować faktu zaistnienia danej sytuacji oraz ujawniać jedynie negatywne emocje (wyładowanie). Osobnymi strategiami jest zwrot ku religii, polegający na poszukiwaniu ukojenia w modlitwie lub medytacji. Jeszcze jedną jest akceptacja, czyli przyjęcie do wiadomości faktu zaistnienia danej trudnej sytuacji oraz uczenia się jak poradzić sobie i jak z nią żyć. Ostatnią strategią jest poczucie humoru, czyli żartowanie i traktowanie danej sytuacji jako zabawy.

Przedstawione strategie można jeszcze inaczej podzielić, a mianowicie na te, które koncentrują się na emocjach (*Poszukiwanie wsparcia emocjonalnego*, *Zwrot ku religii* lub *Zaprzeczanie*) oraz na te, które koncentrują się na problemie (*Aktywne radzenie sobie*, *Planowanie* lub *Poszukiwanie wsparcia instrumentalnego*). Przyjmuje się, że niektóre z wymienionych wyżej strategii są mniej skuteczne, ale jednocześnie bardzo użyteczne, np. *Wyładowanie*, *Zajmowanie się czymś innym*, *Zaprzestanie działań*, *Zażywanie substancji psychoaktywnych* czy *Poczucie humoru*. Ogólnie można przyjąć, że w sytuacji mniejszego odczuwania stresu nakierowani jesteśmy bardziej na działanie. Gdy jednak stres przybiera na sile przeważają zachowania unikowe. Wszystkie rodzaje strategii badane testem mini-COPE przedstawia tabela 4 na następnej stronie [19].

Tabela 4. Strategie radzenia sobie ze stresem wg mini-COPE [19]

Strategia	Nazwa skali
Aktywnego radzenia sobie	Aktywne radzenie (podejmowanie działań zmierzających do poprawy sytuacji)
	Planowanie (zastanawianie się i planowanie tego, co należy zrobić)
	Pozytywne przewartościowanie (sposobowanie sytuacji w bardziej pozytywnym świetle)
Bezradność	Zażywanie substancji psychoaktywnych (zażywanie środków dla złagodzenia przykrych emocji)
	Zaprzestanie działań (rezygnacja z podejmowania wysiłków dla osiągnięcia celu)
	Obwinianie siebie (krytykowanie siebie i obwinianie za to, co się stało)
Poszukiwanie wsparcia	Emocjonalnego (szukanie otuchy, zrozumienia i wsparcia od innych osób)
	Instrumentalnego (szukanie i otrzymywanie porady i pomocy od instytucji)
Zachowania unikowe	Zajmowanie się czymś innym (zajmowanie się innymi czynnościami, aby nie myśleć o zdarzeniu)
	Zaprzeczanie (odrzućanie faktu zaistnienia sytuacji)
	Wyładowanie (ujawnianie negatywnych emocji)
Zwrot ku religii	Modlenie się, medytowanie celem znalezienia ukojenia
Akceptacja	Przyjęcie zaistniałej sytuacji i uczenie się jak z nią żyć
Poczucie humoru	Żartowanie i traktowanie sytuacji jak zabawy

Z pojęciem stresu ściśle łączy się typ osobowości opisywany jako osobowość stresowa, która oznaczana jako typ D (ang. *distressed* – nieszczęśliwy, zakłopotany) [21].

Pojęcie osobowości typu D po raz pierwszy zostało wprowadzone do psychologii przez Johana Denoletta z Uniwersytetu w Tilburgu w 1995 r. Początkowo osobowość typu D była uważana jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a także ich progresji i związanej z tym śmiertelności [21].

Na typ osobowości D składają się dwie względnie stałe cechy opisywane jako negatywna emocjonalność i hamowanie społeczne. Pierwsza z nich, czyli negatywna emocjonalność, charakteryzuje się silnym przeżywaniem negatywnych emocji takich jak: gniew, złość, irytacja, lęk, obwinianie się czy pesymizm. Natomiast hamowanie społeczne to świadome nie wyrażanie negatywnych emocji z obawy przed reakcją otoczenia, np. odrzuceniem lub dezaprobatą. Osobowości typu D nie nawiązują głębokich więzi z innymi ludźmi, mają także niską satysfakcję z własnego życia. W konfrontacji z innymi ludźmi osoba typu D odczuwa wstyd i zmieszanie, taktuje inne osoby jako zagrożenie. Stąd, takie osoby częściej mogą prezentować zachowania unikowe, sięgać po leki uspokajające albo podejmować działania autodestrukcyjne. Osobowość typu D przejawia jeszcze inne dwie stałe cechy: neurotyzm i introwersję. Neurotyzm, mimo że jest pojęciem szerszym niż sama negatywna emocjonalność, to ściśle wiąże się z nią i polega właśnie na silnym doświadczaniu lęku, napięcia emocjonalnego, katastroficznego widzenia świata oraz traktowaniu różnych zdarzeń życiowych jako szkodliwych, a także zamartwianiu się i załamywaniu, niskiej samoocenie i silnym poczuciu winy. Natomiast drugi wymiar osobowości typu D, czyli introwersja jest bardzo podobna do hamowania społecznego. Cechą wspólną jest tutaj unikanie kontaktów z innymi ludźmi, izolowanie się, nieśmiałość oraz słabe (lub brak) wyrażanie emocji. Osoby takie nie poszukują wsparcia społecznego, mają niską samoocenę i trudno im mówić o własnych problemach. Podsumowując, można powiedzieć, że osobowość typu D jest zbliżona do neurotycznej introwersji [21].

Sam model funkcjonowania osobowości typu D polega na tym, że silne przeżywanie negatywnych emocji wpływa na procesy poznawcze i z góry zakłada się, że otoczenie oraz inni ludzie stanowią dla nas zagrożenie, co zwrótnie nasila jeszcze bardziej negatywne emocje jak: lęk, strach, nieufność, obawa czy wrogość. Z drugiej strony, samo przeżywanie negatywnych emocji oraz nie wyrażanie ich ma na daną osobę również znaczący wpływ.

Samo doświadczanie negatywnych emocji nasila lęk przed ich wyrażaniem, a co za tym idzie poczucie izolacji. To z kolei potęguje stres i inne związane z nim emocje. Wszystko to prowadzi do zmian wegetatywno-somatycznych, np. wzrostu ciśnienia tętniczego, większego wyrzutu kortyzolu, a w konsekwencji do chorób, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego. Warto wreszcie podkreślić, że to przede wszystkim trudności w wyrażaniu emocji, a nie tylko ich przeżywanie, podnosi poziom stresu, a przez to wpływa na powstanie różnych chorób somatycznych. Oczywiście, do ich rozwoju przyczynia się także podejmowanie wielu niekorzystnych zachowań, jak palenie papierosów, objadanie się, nadużywanie alkoholu, leków nasennych czy narkotycznych, które mają obniżyć napięcie emocjonalne [21].

Testem psychologicznym do badania osobowości typu D jest test DS-14. Polską wersję testu DS-14 zaproponowano w 2004 r. i oparto ją na teście DS-16 zaproponowanym w 1998 r. przez Johana Denolleta. Składa się on z 14 stwierdzeń, z których 7 odnosi się do negatywnej emocjonalności, a 7 do hamowanie społecznego. Każde ze stwierdzeń oceniane jest w skali 5-punktowej, a wykonanie testu zajmuje około 5 minut. Test przeznaczony jest do badania osób dorosłych, zdrowych jak i chorych [21].

Oprócz wyżej wymienionych testów są również takie, które skupiają się na pozytywnych elementach i badają zadowolenie z własnego życia. Jednym z nich jest skala satysfakcji z życia, czyli SWLS (ang. *Scale With Life Satisfaction*) zaproponowana przez E. Dienera i wsp. [20].

Powszechnie wiadomo, że dobre samopoczucie jest integralnym elementem zdrowia, które z kolei definiowane jest przez WHO jako dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny. Niekiedy dobre samopoczucie jest utożsamiane wprost ze zdrowiem. Na stan dobrego samopoczucia, jak podają Pavot i Diener, składają się trzy elementy: poziom satysfakcji z życia, obecność pozytywnych uczuć i brak uczuć negatywnych. Oceniając własną satysfakcję z życia dokonujemy jej poprzez zestawienie naszej aktualnej sytuacji z wyznaczonymi dla siebie standardami lub celami. Jeśli wynik takiego porównania jest dobry, a zatem nasza obecna sytuacja życiowa jest bliska naszym wyobrażeniom pojawia się właśnie uczucie satysfakcji. Analogicznie, gdy oba wymiary rozmiągają się czujemy się źle. Pozostałe elementy, czyli pozytywny i negatywny afekt, to odpowiednio obecność i odczuwanie przyjemnych emocji, np. radość, spełnienie, osiągnięcie celu oraz nie występowanie i unikanie przykrych emocji, jak np. porażka, przegrana lub klęska. Początkowo test SWLS składał się z 48 twierdzeń, które w trakcie kolejnych adaptacji eliminowano z powodu podobieństw znaczeniowych. Ostatecznie test zawiera pięć pytań ocenianych w siedmiostopniowej skali,

a czas na udzielenie odpowiedzi na nie zabiera około 2 minut. Im wyższy wynik uzyskujemy w teście (maksymalnie 35 punktów) tym wyższa jest nasza satysfakcja z życia, czyli zadowolenia w własnych osiągnięciach oraz warunków w jakich żyjemy [20].

Do silnych negatywnych emocji oprócz stresu należy także lęk. Jest stan wzmożonego napięcia związany z poczuciem nadchodzącego z otoczenia lub wnętrza organizmu niebezpieczeństwa. Często objawia się jako wzmożone napięcie, poczucie zagrożenia lub niepokój. Od strachu odróżnia go to, że jest emocją niezwiązaną z bezpośrednim realnym niebezpieczeństwem lub już obecnym bólem. Z uwagi na swoją dużą zmienność trudno jest go zmierzyć i opisać. Jednym z przydatnych narzędzi jest test STAI (ang. *State-Trait Anxiety Inventory*) zaproponowany przez Charlesa Spilbergera. Test ten składa się z dwóch części: X-1 i X-2. Część X-1 bada lęk jako stan, natomiast X-2 jako cechę [22].

Należy tutaj dokonać wyjaśnienia tych dwóch wymiarów. Lęk jako stan rozumiany jest jako chwilowa emocja uwarunkowana sytuacyjnie (stan, ang. *state*) w odróżnieniu od trwałej cechy osobowości, wyrażającej się ciągłym poczuciem niebezpieczeństwa i zagrożenia ze świata zewnętrznego lub wewnętrznego (cecha, ang. *trait*). Samo rozróżnienie między stanem a cechą wprowadzone zostało do psychologii już w 1958 roku przez R.B. Cattella i I.H. Scheiera. Spilberger w swojej koncepcji lęku jako cechy rozumie wrodzoną skłonność do nadmiernego negatywnego reagowania na zupełnie niegroźne sytuacje lub zdarzenia i traktowania ich jako wielkiego zagrożenia dla danej osoby. Takie zachowania typowe są dla osobowości lękowej, a jej powstanie sięga wczesnego okresu dzieciństwa i relacji dziecko – rodzic, a zwłaszcza w sytuacjach karania. Natomiast lęk jako stan charakteryzuje się świadomym i subiektywnym uczuciem napięcia i obawy, którym towarzyszy wzmożone napięcie autonomicznego układu nerwowego. Istnieje zależność, iż osoby z wyższym poziomem lęku jako cechy przejawiają wyższy poziom lęku jako stanu [22].

Sam test STAI składa się z dwóch części, w każdej z nich badany odpowiada na 20 pytań. Część X-1 bada aktualny stan emocjonalny, natomiast X-2 dotyczy lęku rozumianego właśnie jako stała cecha osobowości. Im wyższą punktację osiągniemy w każdej z tych części tym wyższy jest poziom danego rodzaju lęku. Obecnie opracowano normy jedynie dla kilku grup (pacjenci z chorobami reumatycznymi, po przebytym zawale mięśnia sercowego, studenci, sportowcy, więźniowie i neurotycy). Nie ma natomiast norm dla innych badanych grup niż wyżej wymienione [22].

Zmiany jakie zachodzą w organizmie kobiety w czasie przekwitania, a do tego typ osobowości stresowej, niska satysfakcja z życia, wysoki poziom lęki i wreszcie małe zdolności radzenia sobie ze stresem mogą prowadzić do zachowań autodestrukcyjnych, np. prób samobójczych. W „Micie Syzyfa” Albert Camus napisał: ”Jest tylko jeden problem filozoficzny prawdziwie poważny: samobójstwo. Odpowiedzieć na to fundamentalne pytanie filozofii to orzec, czy życie jest, czy nie jest warte trudu by je przeżyć”. WHO szacuje, że obecnie prawie milion osób rocznie na świecie podejmuje próbę samobójczą [23].

W pracy Kijanki w wsp. [24] analizującej próby samobójcze w Polsce w latach 2013 – 2017 okazuje się, że istnieje tendencja wzrostowa (od 8575 w roku 2013 do 11 139 w roku 2017), a zamykająca się łączną liczbą 49 755 przypadków i jest to zdecydowanie większa liczba niż osób ginących w wypadkach komunikacyjnych, o których wielokrotnie słyszymy w mediach. Ponadto, wskaźnik samobójstw w Polsce w roku 1990 wynosił 13/100 tys., a w roku 2014 już 15,6/100 tys. W tej grupie mężczyźni stanowili 79% wszystkich poszkodowanych, kobiety natomiast 21%. Wielkopolska ma dość niski ostatek prób samobójczych (5,85% wszystkich w Polsce; najwyższy województwo śląskie 14,5%, a najniższy województwo opolskie 2,3%). Analizując próby samobójcze z uwagi na sposób ich popełnienia wynika z tego, że mężczyźni najczęściej wybierają radykalne metody, jak powieszenie, rzucenie się z wysokości lub pod pociąg, użycie broni palnej i są wyrazem działań całkowicie i głęboko autodestrukcyjnych. Kobiety natomiast, średnio dwa razy częściej niż mężczyźni, wybierają sposoby mniej radykalne, jak np. zażycie środków nasennych lub innych działających na układ nerwowy, a próby samobójcze w ich przypadku to często wołanie o pomoc. Oczywiście, nie wszystkie próby targnięcia się na życie kończą się zgonem. Szacuje się, że odsetek samobójstw dokonanych wynosi 57,5 % (28 635 zgonów), pozostałe to usiłowania samobójstwa. Skuteczność prób samobójczych rośnie także wraz z wiekiem, gdyż stają się one bardziej przemyślane niż podejmowane impulsywnie (typowe dla osób młodszych) [24].

Mając na uwadze wszystkie powyższe fakty racjonalnym wydaje się przyjrzenie grupie kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które podejmują próbę samobójczą i zastanowienie czy i jak można temu zdarzeniu zapobiegać.

II. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza czy stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) lub brak jej stosowania wpływa na poprawę nastroju kobiet w okresie okołomenopauzalnym, częstotliwość występowania depresji oraz częstotliwość ostrych zatruć w celach samobójczych poprzez nadużycie leków.

Kolejnym celem pracy jest analiza czy obciążony rodzinny wywiad chorobowy, rozumiany jako rozpoznanie depresji i innych chorób psychicznych u członków najbliższej rodziny, koreluje z częstością podjęcia próby samobójczej wśród badanej grupy kobiet oraz wystąpieniem depresji.

Jeszcze jednym celem było przeanalizowanie jakie formy psychoterapii są najbardziej skuteczne u kobiet z depresją w badanej grupie.

III. Materiały i metody

W niniejszej pracy badaniem objęto grupę 100 kobiet w wieku od 45 do 55 lat, które w latach 2015 – 2019 były pacjentkami Oddziału Toksykologii im. Dr Wandy Błęńskiej Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei z Ośrodkiem Informacji Toksykologicznej w Poznaniu. Wszystkie pacjentki przyjęte były do oddziału w trybie ostrodyżurowym po wcześniejszym nadużyciu leków i/lub alkoholu, co było wyrazem podjętej przez nie próby samobójczej. Żadna z tych prób nie zakończyła się zgonem. Każda z pacjentek w trakcie hospitalizacji była badana przez psychiatrę i psychologa. Wszystkie pacjentki w stanie ogólnym dobrym zostały wypisane z oddziału do domu lub wymagały dalszego leczenia stacjonarnego w warunkach szpitala psychiatrycznego.

Podczas hospitalizacji każda ze 100 pacjentek dobrowolnie wypełniała przygotowaną ankietę, która zyskała aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 344/15 z dnia 9 kwietnia 2015 r.). Zgoda pacjentki na badanie była potwierdzona własnoręcznym podpisem. Przed przystąpieniem do jej wypełnienia pacjentki zostały poinformowane o poufności badania oraz możliwości w każdej chwili odstąpienia od niego. Kryterium włączenia pacjentki do badania był wiek między 45 a 55 lat oraz samobójcze nadużycie leków będące powodem przyjęcia do szpitala. Kryterium wyłączenia był brak zgody, który najczęściej motywowany był poczuciem wstydu i zażenowania zaistniałą próbą samobójczą, a także blokadą w mówieniu o przekwitaniu i problemami związanymi z tym okresem w życiu kobiety. Część kobiet twierdziła, że nie doświadcza objawów klimakterium, stąd bezcelowe dla nich był udział w niniejszym badaniu. Kilka kobiet początkowo wyraziła chęć wzięcia udziału w badaniu jednak pozostawiły ankietę niewypełnioną i opuściły szpital.

Sama ankietę składała się z trzech części. Część pierwsza, nazwana medyczną, zawierała skalę menopauzy Greene’a oraz pytania o stosowanie HTZ, dotychczasowy wywiad dotyczący chorób somatycznych i psychicznych, wcześniejszych prób samobójczych oraz leczenia psychiatrycznego (jeśli takowe było). W drugiej części, tzw. metryczce, znajdowały się dane dotyczące wieku, miejsca zamieszkania, stanu cywilnego oraz źródła dochodów. Na ostatnią trzecią część, psychologiczną, składały się cztery odrębne testy: test mini-COPE, czyli „Inwentarz do pomiaru radzenia sobie ze stresem”, będący skróconą

wersją testu COPE (ang. *Coping orientations to problem experienced*), test DS – 14 („Skala do pomiaru osobowości typu D”), test oceniający satysfakcję z życia (SWLS, ang. *Satisfaction With Life Scale*) oraz test STAI („Inwentarz stanu i cechy lęku”, ang. *State-Trait Anxiety Inventory*).

Jak wcześniej wspomniano, pierwsza medyczna składowa ankiety w początkowej części zawierała skalę menopauzy Greene’a, która to skala powstała w 1998 r. i od tego czasu służy do oceny nasilenia objawów w trakcie procesu klimakterium [1]. Zbudowana jest ona z 21 stwierdzeń wymieniających określony objaw klimakterium bądź stan emocjonalny związany z nim. Wszystkie z 21 stwierdzeń skali menopauzy Greene’a podzielone ponadto są na trzy grupy (ang. *clusters*): psychologiczną, somatyczną i naczynioruchową. Pierwsza z nich, psychologiczna, koncentruje się na występowanie określonych emocji i zmian zachowania, m.in. zdenerwowania, bezsenności, lęku czy paniki, płaczliwości lub drażliwości. Tworzą ją pytania od 1 do 11, które jeszcze wewnątrz tej grupy podzielone są na dwie podgrupy. Objawy opisywane stwierdzeniami od 1 do 6 są wynikiem nasilonych zaburzeń lękowych, a od 7 do 11 zaburzeń nastroju (depresyjnych) w czasie klimakterium. Kolejne pytania, od 12 do 18, odnoszą się do objawów somatycznych klimakterium, np. zawrotów głowy, bólów głowy, bólów mięśniowo-stawowych czy trudności w oddychaniu. Kolejne dwa pytania, 19 i 20, dotyczą występowania objawów naczynioruchowych, wyrażających się uczuciem zaczerwienienia twarzy i uczuciem gorąca czy wzmożoną potliwością w nocy. Ostatnie 21. pytanie dotyczy utraty zainteresowania współżyciem. Każde z wszystkich 21 stwierdzeń oceniane jest pod względem intensywności ich występowania. Badana kobieta udziela odpowiedzi w 4-stopniowej skali, gdzie: 0 – uznaje się, że dany objaw nie występuje, 1- występuje rzadko, 2- występuje często, a 3 – występuje bardzo często. Każda zatem odpowiedź może wynosić minimum 0 i odpowiednio maksimum 3 punkty. Otrzymane wyniki osobno dla każdego z 21 stwierdzeń jak i grup sumuje się i dzieli przez ilość uczestniczek badania (w niniejszym 100 kobiet). W dalszej medycznej części ankiety po skali menopauzy Greene’a zawarte były pytania o wcześniejszy wywiad chorobowy dotyczący chorób somatycznych, a także psychicznych występujących w rodzinie, dotychczasowych form leczenia psychiatrycznego (ambulatoryjnie w poradni zdrowia psychicznego lub stacjonarnie w szpitalu psychiatrycznym) oraz wsparcia psychologicznego (psychoterapia indywidualna, grupowa lub obie formy), a także podejmowanych wcześniej prób samobójczych. Znalazły się tam także pytania o stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) oraz ocenę poprawy samopoczucia w przypadku jej włączenia.

Druga część, zwana metryką, zawierała informacje demograficzne takie jak: wiek, stan cywilny, źródło utrzymania oraz miejsce zamieszkania.

W ostatniej trzeciej części ankiety, psychologicznej, pacjentki rozwiązywały cztery różne testy. Pierwszym z nich był test mini-COPE, czyli „Inwentarz do pomiaru radzenia sobie ze stresem”, będący skróconą wersją testu COPE (ang. *Coping orientations to problem experienced*), który służy ocenie sposobów radzenia sobie ze stresem i odczuwania danej osoby w sytuacjach silnego stresu. Skrócenie testu COPE z 60 pozycji do 28 (mini-COPE) nie umniejszyło wiarygodności testu, pozostawiając twierdzenia o najwyższym ładunku czynnikowym i najbardziej zrozumiałych dla badanego. Jednocześnie skróciło czas wykonania testu, co jest korzystne w badaniu osób chorych lub podejrzewanych o problemy zdrowotne. Wszystkie 28 twierdzenia tworzą 14 strategii radzenia sobie ze stresem (po 2 twierdzenia do każdej strategii). Osoba badana udziela jednej z czterech możliwych odpowiedzi w odniesieniu do poszczególnych strategii, gdzie 0 oznacza „prawie nigdy tak nie postępuję”, 1 – „rzadko tak postępuję”, 2 – „często tak postępuję”, 3 – „prawie zawsze tak postępuję”. Sposoby radzenia sobie ze stresem można podzielić na: strategie skoncentrowane na problemie (np. aktywne radzenie sobie, planowanie lub poszukiwanie wsparcia instrumentalnego), strategie ukierunkowane na emocje (np. poszukiwanie wsparcia emocjonalnego, zwrócenie się ku religii czy zaprzeczanie) oraz strategie mniej skuteczne, np. wyładowanie, zajmowanie się czymś innym, zaprzestanie działań lub zażywanie substancji psychoaktywnych.

Drugim testem był test nazywany DS - 14 („Skala do pomiaru osobowości typu D”), który służy określeniu czy dana osoba prezentuje typ osobowości D, czyli osobowość stresową (ang. *distressed personality*). W trakcie testu badamy dwa obszary osobowości typu D opisywane jako negatywna emocjonalność i hamowanie społeczne. Pierwszy z nich, czyli negatywna emocjonalność rozumie się jako skłonność danej osoby do silnego przeżywania takich emocji jak lęk, gniew, irytacja lub wrogość. Natomiast drugi, hamowanie społeczne wiążące się ze skłonnością do powstrzymywania się od wyrażania negatywnych emocji i zachowań zgodnych z tymi emocjami. Cały test składa się z 14 pytań po 7 na oba wymiary, a odpowiedzi udziela się w 5-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza twierdzenie fałszywe, 1 – raczej fałszywe, 2 – trudno o powiedzieć, 3 – raczej prawdziwe, 4 – prawdziwe. Chcąc rozpoznać osobowość stresową typu D badana osoba musi uzyskać osobno w obu wymiarach 10 i więcej punktów.

Trzecim testem był test oceniający satysfakcję z życia (SWLS, ang. *Satisfaction With Life Scale*). Bada on ogólne zadowolenie i satysfakcję z życia, na które składają się obecność pozytywnych i brak negatywnych uczuć. Jest to prosty i szybki do wykonania test, bowiem składa się z 5 twierdzeń, a odpowiedzi udziela się w 7-stopniowej skali, gdzie badany zaznacza 1 – „zupełnie się nie zgadzam”, 2 – „nie zgadzam się”, 3 – „raczej nie zgadzam się”, 4 – „ani się zgadzam ani się nie zgadzam”, 5 – „raczej się zgadzam”, 6 – „zgadzam się”, 7 – „całkowicie zgadzam się”. Otrzymany wynik surowy przekłada się na steny, gdzie steny od 1 do 4 oznaczają niskie zadowolenie z życia, 5-6 średnie, a 7-10 wysokie.

Ostatnim, czwartym z testów był test_STAI („Inwentarz stanu i cechy lęku”, ang. *State-Trait Anxiety Inventory*), który jest narzędziem służącym do badania lęku. Test składa się z dwóch podskal, które oceniają lęk jako stałą cechę charakteru (lub osobowości, składowa X-1) oraz jako przejściowy, uwarunkowany sytuacyjnie stan (składowa X-2). W każdej ze składowych badany odpowiada na 20 twierdzeń odnoszących się do określonych negatywnych i pozytywnych emocji, np. żalu, zdenerwowania, przygnębienia, niepokoju lub poczucia szczęścia, bezpieczeństwa, spokoju czy pewności siebie. Odpowiedzi udziela od 1 do 4 punktów, gdzie 1 oznacza, że dana emocja nie występuje prawie nigdy, 2 – czasem, 3 – często, 4 – prawie zawsze. Uzyskane odpowiedzi dla każdej części kwestionariusza mogą zawierać się w przedziale do 20 do 80 punktów, a im wartości te są wyższe tym wyższy jest poziom leku jako stanu i jako cechy. Otrzymanym wynikiom surowe, jak w poprzednim teście, odpowiada skala stenowa (od 1 do 10).

IV. Wyniki

Analizując 100 badań ankietowych uzupełnionych przez pacjentki otrzymano wyniki, które zostaną omówione poniżej.

Warto zacząć ich omawianie od przedstawienia sytuacji, w jakiej pacjentki trafiły do Oddziału Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu. Każda z pacjentek przyjęta była w trybie ostrodyżurowym po samobójczym nadużyciu leku lub leków, bardzo często w połączeniu z alkoholem. Po okresie leczenia toksykologicznego, polegającym na minimalizowaniu skutków zatrucia każda z kobiet odbyła rozmowę z psychiatrą i z psychologiem. Miała ona na celu określenie problemu leżącego u podłoża nadużycia leków oraz bieżącego stanu psychicznego pacjentki i podjęciu decyzji co do dalszego postępowania, które polegało albo na wypisie do domu i skierowaniu do dalszego leczenia ambulatoryjnego albo bezpośrednio po pobycie w oddziale toksykologii do szpitala psychiatrycznego.

Analizując dane demograficzne może powiedzieć, że statystyczna kobieta biorąca udział w badaniu ma średnio 49,5 lat i jest mężatką (55% pacjentek). Wykształcenie ma najczęściej zawodowe (40% pacjentek) i jest osobą czynną zawodowo, pracującą (52% pacjentek). Najczęściej mieszka na wsi (37%), ale jednocześnie niewiele mniej kobiet zamieszkuje duże obszary miejskie powyżej 500 tysięcy mieszkańców (30% pacjentek, większość z nich to mieszkanki Poznania). Charakterystykę całej grupy badanej przedstawia tabela 5 na stronie 38.

W pierwszej medycznej części ankiety pacjentki odpowiadały na 21 pytań składających się na skalę menopauzy Greene'a. Jak wspomniano wcześniej, otrzymane wyniki osobno dla każdego z 21 stwierdzeń sumuje się i dzieli przez ilość uczestniczek badania, a wartość liczbowa mówi o natężeniu danego objawu lub stanu emocjonalnego. Zatem, im wyższy wynik otrzymany dla danego stwierdzenia tym częściej występuje on w badanej grupie. W niniejszej grupie do najczęściej występujących należały (w kolejności): uczucie napięcia lub zdenerwowania, drażliwość, bezsenność i uczucie zmęczenia lub braku energii. Wyniki dotyczące wszystkich stwierdzeń z wypełnionych ankiet skali menopauzy Greene'a przedstawia poniższa tabela 6 na stronie 39.

Tab. 5 Charakterystyka badanej grupy kobiet

zmienna	cecha	liczba bezwzględna	% grupy
stan cywilny	panna	5	5
	mężatka	55	55
	rozwiedziona	10	10
	rozwiedziona w nowym związku	25	25
	wdowa	5	5
wykształcenie	podstawowe	8	8
	zawodowe	40	40
	średnie	34	34
	wyższe	18	18
źródło dochodów	czynna zawodowo	52	52
	bezrobotna	38	38
	utrzymanie męża/partnera	5	5
	rencistka/emerytka	5	5
miejsce zamieszkania	miasto >500 000	30	30
	miasto 499 000-100 000	7	7
	miasto 99 000 – 50 000	7	7
	miasto 49 000 – 10 000	12	12
	miasto < 10 000	7	7
	wieś	37	37

Tab. 6 Skala menopauzy według Greene'a

Lp.	Objaw	Wynik	SD
1.	Szybsze lub silniejsze bicie serca	1,61	$\pm 0,97$
2.	Uczucie napięcia lub zdenerwowania	2,34	$\pm 0,83$
3.	Bezsenna	2,16	$\pm 1,11$
4.	Pobudliwość	2,05	$\pm 1,04$
5.	Napady lęku, paniki	1,35	$\pm 1,14$
6.	Trudności z koncentracją	1,6	$\pm 1,00$
7.	Uczucie zmęczenia lub zdenerwowania	2,13	$\pm 0,93$
8.	Utrata zainteresowania większością rzeczy	1,86	$\pm 1,05$
9.	Poczucie braku szczęścia lub depresja	2,2	$\pm 1,01$
10.	Płaczliwość	2,09	$\pm 1,20$
11.	Drażliwość	2,29	$\pm 0,90$
12.	Oslabienie i zawroty głowy	1,43	$\pm 0,98$
13.	Uczucie wzmożonego napięcia w obrębie głowy lub całego ciała	1,12	$\pm 1,04$
14.	Uczucie drętwienia i mrowienia określonych części ciała	1,33	$\pm 1,11$
15.	Bóle głowy	1,7	$\pm 1,08$
16.	Bóle mięśniowe i stawowe	1,59	$\pm 1,05$
17.	Zaburzenia czucia w obrębie rąk lub stóp	1,13	$\pm 1,04$
18.	Trudności w oddychaniu	1,15	$\pm 0,95$
19.	Uczucie zaczerwienienia i gorąca	1,82	$\pm 1,10$
20.	Potliwość w czasie nocy	2,02	$\pm 1,64$
21.	Utrata zainteresowania współżyciem	1,64	$\pm 1,12$

Otrzymane wyniki można analizować nie tylko oddzielnie dla poszczególnych objawów menopauzy jak to przedstawia powyższa tabela. Podobną analizę można przeprowadzić dla wspomnianych wcześniej grup objawów (ang. *cluster*): psychologicznych, somatycznych i naczynioruchowych. Podobnie jak poprzednio wynik otrzymuje się poprzez zsumowanie średnich wyników w obrębie danej grupy i podzielenie się go przez ilość uczestniczek badania (w niniejszym badaniu 100 kobiet). Uzyskane wyniki w badaniu własnym dla poszczególnych grup objawów (stwierdzeń) przedstawia poniższa tabela 7. Wynika z niej, że objawy psychologiczne menopauzy były najczęściej odczuwanymi (a przez to były taktowane jako najbardziej uciążliwe) przez pacjentki w porównaniu z somatycznymi i naczynioruchowymi.

Tab. 7 Wyniki skali menopauzy Greene'a w odniesieniu do poszczególnych grup objawów (*clusters*)

Grupa/czynniki	Wynik	SD
psychologiczne	2,35	± 2,73
somatyczne	1,46	± 1,11
naczynioruchowe	1,90	± 1,00

Po udzieleniu odpowiedzi na wszystkie pytania skali menopauzy Greene'a maksymalny wynik jaki możemy otrzymać w badaniu to 63 punkty, co oznacza, że wszystkie objawy we wszystkich grupach są bardzo silnie wyrażone i odczuwane. W niniejszym badaniu średni wynik z całej ankiety uzyskany dla 100 badanych kobiet po zsumowaniu wyników dla wszystkich stwierdzeń to wartość $36 \pm 12,19$. Przyjmuje się, że kobiety doświadczające objawów klimakterium o małym natężeniu uzyskują od 0 do 24 punktów w skali Greene'a, o umiarkowanym od 25 do 48, a o dużym natężeniu od 49 do 63. W niniejszym badaniu dokonano również takiego podziału, a otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 8 na str. 41.

Tab. 8 Podział na grupy w zależności od intensywności objawów menopauzy mierzonych skalą menopauzy Greene’a

Nasilenie objawów	Liczba punktów	Liczba kobiet	[%] dla n=100
małe	0-24	17	17
umiarkowane	25-48	73	73
duże	49-63	10	10

W dalszej kolejności analizowano zależność pomiędzy stosowaniem lub nie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) a poprawą samopoczucia i nastroju u kobiet, wpływem na rozpoznanie depresji oraz zmniejszeniem epizodów samobójczego nadużycia leków. Zanim przedstawione zostaną szczegółowe wyniki badania należy powiedzieć, że grupa kobiet stosujących HTZ była niezwykle mała i wynosiła zaledwie 12 osób, co stanowi 12% całej badanej grupy.

Badając zależność stosowania HTZ i poprawę nastroju wykazano istotność statystyczną między nimi. W badanej grupie 10 z 12 kobiet zauważyła poprawę nastroju w trakcie leczenia (co stanowi 83,33%), a tylko pozostałe 2 kobiety nie dostrzegły takiej zmiany (16,67%). W grupie tej nie pytano o formę stosowanej terapii (doustna, systemy transdermalne). Do szczegółowej analizy otrzymanych danych użyto testu χ^2 oraz testu dokładnego Fishera (1-stronny $p=0,008$; 2- stronny $p=0,008$). Otrzymane wyniki przedstawia poniższa tabela 9.

Tab. 9 Wpływ HTZ na poprawę nastroju

Czy stosowano HTZ?	Czy nastąpiła poprawa nastroju?		Wiersze razem
	TAK	NIE	
TAK	10	2	12
% wiersza	83,33%	16,67%	
Ogółem	10	2	100

Kolejną badaną zależnością była ta czy stosowanie HTZ zmniejsza częstotliwość rozpoznania depresji u kobiet w okresie menopauzy. W badanej grupie u 22 pacjentek (22%) dotychczas nie rozpoznano epizodu depresji. U 2 kobiet (9,01%) włączono HTZ, a u 20 (90,09%) nie wdrożono takiej terapii. Liczniejszą grupę, bo aż 78 osób (78%), stanowiły pacjentki z rozpoznaną wcześniej, przed bieżącą hospitalizacją, depresją. W obrębie tej grupy tylko 10 pacjentek (12,82%) stosowało HTZ, podczas gdy u 68 (87,18%) nie wdrożono tego rodzaju leczenia. Zatem w badanej grupie 100 pacjentek jak już wspomniano powyżej tylko 12 stosowało HTZ, co stanowi bardzo niewielką grupę w porównaniu do 88 nigdy nie stosujących HTZ. Do analizy otrzymanych danych użyto testu χ^2 oraz testu dokładnego Fishera (1-stronny $p=0,48$; 2-stronny $p=1,0$) i nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stosowaniem HTZ a zmniejszeniem częstotliwości rozpoznania epizodów depresji. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tab. 10 Stosowanie HTZ i jej wpływ na rozpoznanie zaburzeń depresyjnych u kobiet

Czy stosowano HTZ?	Depresja - TAK	Depresja - NIE	Wiersze razem
TAK	2	10	12
% wiersza	16,67%	83,33%	
NIE	20	68	88
% wiersza	22,73%	77,27%	
Ogółem	22	78	100

Podobne wyniki otrzymano analizując stosowanie HTZ a częstotliwość prób samobójczych poprzez nadużycie leków. W grupie 56 pacjentek (56%), które po raz pierwszy przedawkowały leki w celach siucydalnych, 7 (12,5%) z nich stosowało HTZ, podczas gdy 49 kobiet (87,5%) dotychczas nie używało takiej formy terapii substytucyjnej. Natomiast w grupie 44 pacjentek (44%), które wielokrotnie (dwa i więcej razy) nadużywały leków w celach samobójczych, 5 (11,36%) stosowało HTZ, a 39 (88,64%) nigdy nie stosowało takiej formy leczenia. Używając do analizy otrzymanych danych, podobnie jak poprzednio,

testu χ^2 oraz testu dokładnego Fishera (1-stronny $p=0,55$; 2-stronny $p=1,0$) nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stosowaniem HTZ a ilością prób samobójczych poprzez przedawkowanie leków. Dokładne wyniki pokazujące zależność między stosowaniem lub nie HTZ a częstotliwością nadużyć leków przedstawia poniższa tabela 11 na stronie 43:

Tab. 11 Wzajemna zależność HTZ i częstość suicydalnego nadużycia leków

Czy stosowano HTZ?	Pierwsze nadużycie leków?		Wiersze razem
	TAK	NIE	
TAK	7	5	12
% wiersza	58,33%	41,67%	
NIE	49	39	88
% wiersza	55,68%	44,32%	
Ogółem	56	44	100

Kolejną z tez badawczych była ta czy obciążony rodzinny wywiad chorobowy rozumiany jako rozpoznanie u członków najbliższej rodziny (rodzice, rodzeństwo) chorób psychicznych, np. depresji, schizofrenii czy choroby afektywnej dwubiegunowej koreluje z częstością prób samobójczych. W badanej grupie 24 kobiety (24%) miały obciążony wywiad chorobowy, podczas gdy 76 (76%) nie. W grupie z obciążonym wywiadem chorobowym 8 kobiet (33,33%) po raz pierwszy podjęło próbę samobójczą poprzez nadużycie leków, a dla 16 (66,67%) z nich było to już drugie i kolejne nadużycie leków. Natomiast w grupie 76 kobiet bez obciążonego rodzinnego wywiadu chorobowego (76%) dla 48 z nich (63,16%) podjęta próba nadużycia leków było pierwszą, a dla 28 (36,84%) osób była drugą lub kolejną. Do analizy danych ponownie użyto testu χ^2 oraz testu dokładnego Fishera (1-stronny $p=0,01$; 2-stronny $p=0,01$), które wykazały istotną statystycznie zależność między obciążonym rodzinnym wywiadem chorobowym a ilością prób samobójczych podejmowanych poprzez przedawkowanie leków. Zatem, obciążony wywiad rodzinny sprzyjał podejmowaniu zachowań

autodestrukcyjnych wyrażających się samobójczym nadużyciem leku bądź leków. Dokładne wyniki przedstawia poniższa tabela 12:

Tab. 12 Wzajemna zależność obciążonego rodzinnego wywiadu chorobowego i incydentów samobójczego nadużycia leków

Choroba psychiczna w wywiadzie rodzinnym?	Pierwsze nadużycie leków?		Wiersze razem
	TAK	NIE	
TAK	8	16	24
% wiersza	33,33%	66,67%	
NIE	48	28	76
% wiersza	63,16%	36,84%	
Ogółem	56	44	100

Jak już wcześniej wspomniano w badanej grupie 100 kobiet dla 56 z nich (56%) podjęta próba samobójcza poprzez przedawkowanie leków była pierwszą w życiu. Dla pozostałych 44% była drugą i kolejną. Analizując rozkład częstości prób samobójczych w tej drugiej grupie kobiet, warto jednocześnie zaznaczyć, że u kobiet z wieloma próbami samobójczymi częściej rozpoznawano zaburzenia depresyjne. Częściej także były one pacjentkami szpitali psychiatrycznych, co niekoniecznie związane było tylko z samobójczym nadużyciem leków, ale także z nasileniem objawów depresyjnych. Uzyskane wyniki co do ilości podejmowanych prób można przedstawić jak w tabeli poniżej 13.

Tab. 13 Rozkład częstości drugiej i kolejnych prób samobójczych w badanej grupie kobiet

Ilość prób	2	3	4	5	6	7	8	10	11	30
Częstotliwość	20	9	5	3	2	1	1	1	1	1
% całości (n=44)	45,46	20,46	11,36	6,82	4,55	2,27	2,27	2,27	2,27	2,27

Kolejną badaną zależnością była ta czy dodatni wywiad rodzinny dotyczący rozpoznania w ogólności choroby psychicznej koreluje z częstszym wystąpieniem depresji u badanych kobiet. W omawianej grupie 24 kobiety (24%) miało obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób psychicznych, natomiast 76 (76%) z nich nie. W grupie z obciążeniem rodzinnym u 3 kobiet (12,5%) dotychczas nie rozpoznano depresji, a u 21 (87,5%) tak. Natomiast w grupie bez obciążonego wywiadu rodzinnego (76 kobiet) u 19 kobiet (25%) nie rozpoznano dotychczas depresji, a u 57 (75%) tak. Do analizy danych użyto testu χ^2 i testu dokładnego Fischera (1-stronny $p=0,16$; 2-stronny $p=0,26$), co pozwoliło stwierdzić, że nie istnieje zależność między dodatnim wywiadem rodzinnym a wystąpieniem depresji u badanych kobiet. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 14.

Tab. 14 Wzajemna zależność rozpoznania depresji i obciążonego wywiadu w kierunku chorób psychicznych

Czy rozpoznawano dotychczas depresję	Czy istnieje obciążony wywiad rodzinny?		Wiersze razem
	TAK	NIE	
NIE	3	19	22
% wiersza	13,64%	86,36%	
TAK	21	57	78
% wiersza	26,93%	73,07%	
Ogółem	24 (24%)	76 (76%)	100

Ostatnią zależnością poddaną analizie była ta pomiędzy rozpoznaniem depresji a skutecznością różnych form psychoterapii. Pod uwagę brano psychoterapię indywidualną, grupową i obie formy. Jak już wspomniano powyżej w badanej grupie 78 (78%) kobiet miało rozpoznaną depresję i korzystało z różnych form psychoterapii. Najwięcej, bo 33 kobiety (42%) uczestniczyło w terapii indywidualnej, 3 kobiety (4%) w grupowej, a 18 kobiet (23%) w obu formach. Okazało się również, że 24 (31%) kobiety pomimo rozpoznania zaburzeń nastroju nie korzystały z żadnej formy wsparcia psychologicznego. Natomiast w grupie 22 kobiet (22%), które dotychczas nie miały rozpoznanej depresji część również korzystała

z pomocy psychologicznej: 6 kobiet (27%) z psychoterapii indywidualnej, a 3 (14%) z indywidualnej i grupowej. Żadna z badanych kobiet nie uczestniczyła w psychoterapii grupowej. Najwięcej z nich, bo 13 (59%) z powodu braku zaburzeń nastroju nie korzystało z żadnej z form pomocy psychologicznej, prawdopodobnie subiektywnie oceniając swoje problemy emocjonalne jako niezbyt poważne i dlatego nie wymagające wsparcia. Analizując z kolei zainteresowanie poszczególnymi formami psychoterapii można stwierdzić, że w całej badanej grupie 100 kobiet 39 (39%) z nich, a była to najliczniejsza grupa, korzystało z psychoterapii indywidualnej, 3 (3%) kobiety z psychoterapii grupowej, zaś z obu form wsparcia psychologicznego korzystało 21 (21%) kobiet. Drugą co do liczebności grupę, do której należało 37 kobiet (37%) stanowiły badane, które nie korzystały z żadnej formy wsparcia psychologicznego niezależnie od tego czy miały lub nie rozpoznana depresję. Po zastosowaniu test Fishera-Freemana-Haltona ($p=0,13$) nie zaobserwowano istotnej statystycznie przewagi skuteczności jakiegokolwiek formy psychoterapii w analizowanej grupie. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela 15.

Tabl. 15 Wzajemna zależność pomiędzy depresją i różnymi formami psychoterapii

Depresja	Forma psychoterapii				ogółem
	żadna	indywidualna	grupowa	obie	
NIE	13	6	0	3	22
% wiersza	59%	27%	0%	14%	
TAK	24	33	3	18	78
% wiersza	31%	42%	4%	23%	
ogółem	37	39	3	21	100

Podsumowując tę część analizowanych danych można stwierdzić, że istnieją dwie istotne zależności statystyczne w badanej grupie 100 kobiet. Jedną jest ta, że zastosowanie HTZ wpływa korzystnie na poprawę nastroju u kobiet w okresie przekwitania. Z całą pewnością

niedostatkim badania jest mała grupa kobiet stosujących HTZ w porównaniu do tej bez takiej formy terapii substytucyjnej. Drugą obserwacją jest taka, że istnieje zależność statystyczna pomiędzy obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób psychicznych a częstością podejmowanych prób samobójczych. Kobiety z obciążeniem rodzinnym częściej podejmują próby samobójcze w porównaniu do tych nie mających takiego obciążenia.

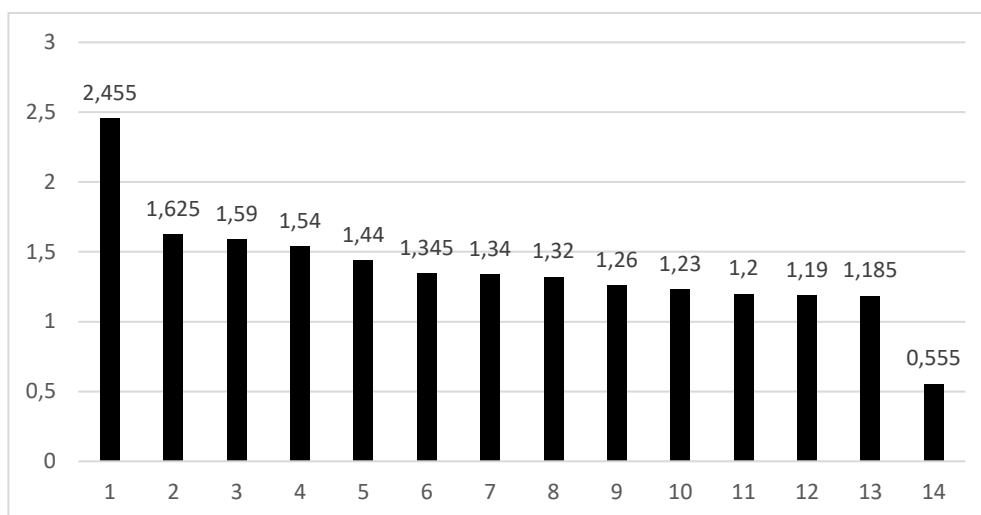
W dalszej kolejności przedstawiono i przeanalizowano odpowiedzi jakich pacjentki udzieliły wypełniając kolejne cztery testy psychologiczne: mini-COPE, DS-14, SWLS i STAI.

Pierwszym testem psychologicznym wypełnianym przez kobiety był test mini-COPE. Używając testu mini-COPE badamy dwa elementy: różne sposoby radzenia sobie ze stresem oraz nasze zachowania w sytuacji stresowej. Można tutaj wyróżnić kilka strategii. Pierwszą jest aktywne radzenie sobie ze stresem poprzez planowanie lub pozytywne przewartościowanie obecnej sytuacji. Drugą jest postawa bezradności, która wyraża się poprzez obwinianie się, zaprzestawianie działań lub zażywanie substancji psychoaktywnych. Trzecią jest poszukiwanie wsparcia emocjonalnego lub instrumentalnego. Jeszcze jedną są zachowanie unikowe, do których zalicza się zajmowanie się czymś innym, zaprzeczanie lub wyładowanie. Osobnymi strategiami są: zwrot ku religii, akceptacja i poczucie humoru. W badanej grupie najczęstszym zachowaniem w obliczu stresu było obwinianie się, co przejawiać się może krytykowaniem siebie jako osoby i spostrzeganiem siebie jako sprawcy czy też powodu albo przyczyny zaistniałej negatywnej sytuacji. Najradszą strategią radzenia sobie ze stresem było poczucie humoru. Pomiędzy tymi dwoma pojawiają się wszystkie pozostałe strategie. W badanej grupie ciekawym jest fakt, że tuż za obwinianiem się pojawia się strategia aktywnego radzenia sobie ze stresem, co oznacza, że kobiety nie były bierne wobec sytuacji kryzysowej. Dokładne wyniki testu mini-COPE przedstawia poniższa tabela 16 na stronie 48.

Otrzymane wyniki testu mini-COPE można również przedstawić graficznie, co pokazuje poniższa rycina 5. Numery pod każdym ze słupków odpowiadają poszczególnym numerom w tabeli 16 odnoszącymi się do poszczególnych strategii radzenia sobie ze stresem (odpowiednio od 1 do 14). Analogicznie, wartości umieszczone powyżej każdego ze słupków odpowiadają wynikowi uzyskanemu w badaniu własnym i znajdującemu się w drugiej kolumnie tabeli 16 na stronie 49.

Tab. 16 Wyniki testu mini-COPE mierzącego strategie radzenia ze stresem

Strategia	Wynik (n=100)
1. Obwinianie siebie	2,455
2. Aktywne radzenie sobie	1,625
3. Planowanie	1,59
4. Wyładowanie	1,54
5. Zajmowanie się czymś innym	1,44
6. Akceptacja	1,345
7. Pozytywne przewartościowanie	1,34
8. Zaprzeszanie działań	1,32
9. Poszukiwanie wsparcia emocjonalnego	1,26
10. Zaprzeczenie	1,23
11. Zwrot ku religii	1,2
12. Poszukiwanie wsparcia instrumentalnego	1,19
13. Zażywanie substancji psychoaktywnych	1,185
14. Poczucie humoru	0,555



Ryc. 5 Graficzne przedstawienie wyników testu mini-COPE (opracowanie własne).

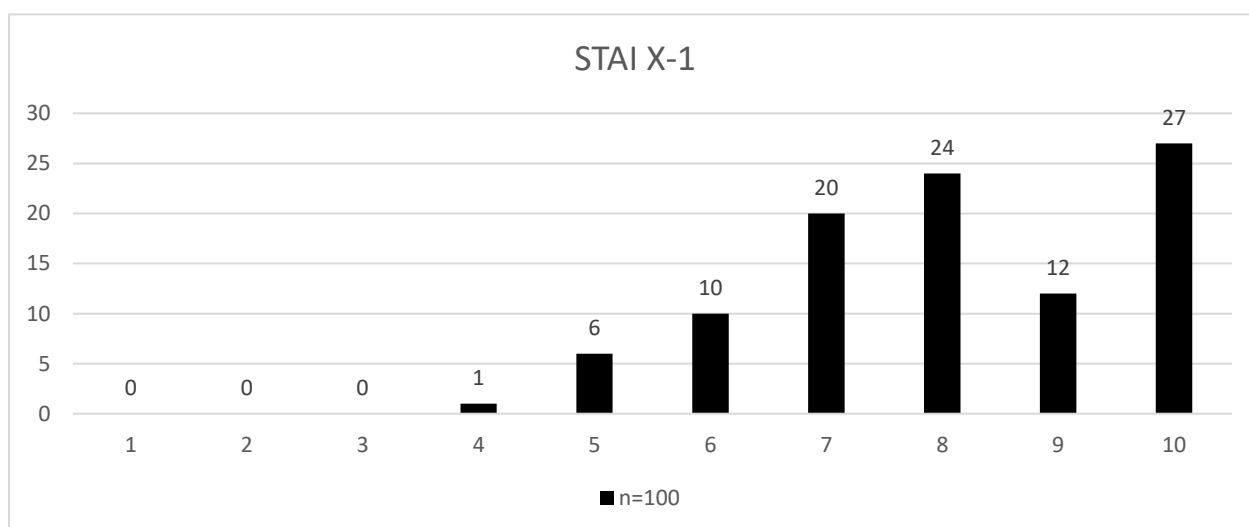
W teście DS-14 oceniającym osobowość stresową typu D 73% pacjentek spełniało jej kryteria uzyskując 10 i więcej punktów w obu skalach, czyli negatywnej emocjonalności i hamowania społecznego. Oznacza to, że w badanej grupie kobiet blisko $\frac{3}{4}$ towarzyszą zdecydowanie częściej takie emocje jak: smutek, rozczarowanie, poczucie braku sensu, porażki czy zniechęcenie, a ogólnie nazywane właśnie negatywnymi emocjami. Można także wnioskować, że większość pacjentek ponadto ma trudności w wyrażaniu swoich emocji, mówieniu z kimś o nich, a kumulowanie ich w sobie dodatkowo pogarsza stan psychiczny kobiet i wzmacnia napięcie emocjonalne. Obie te sytuacje mogą więc skłaniać kobiety do podjęcia próby samobójczej jako jedyne rozwiązanie w sytuacji kryzysu.

Analizując wyniki testu SWLS, czyli skali zadowolenia z życia (ang. *Satisfaction With Life Scale*) po otrzymaniu wyniku surowego przełożono go na skalę stenową. Udzielając odpowiedzi można uzyskać minimum 5 punktów, a maksimum 35. Jak wspomniano wcześniej steny od 1 do 4 oznaczają niskie zadowolenie z życia, stany 5 - 6 średnie, a steny 7-10 wysokie. W badanej grupie kobiet 67 kobiet (67%) miało niskie zadowolenie z życia, a ich wyniki mieściły się w zakresie stenów od 1 do 4, 23 kobiety (23%) średnie co odpowiadało skali stenowej 5-6, a jedynie 10 kobiet (10%) wysokie w zakresie stenów 7-10 (dla całej grupy badanej $SD \pm 24,39$; $p \leq 0,05$). Jak widać obok najczęściej występującego w badanej grupie typu osobowości, czyli typu D, najwięcej kobiet nie czuło się zadowolonych i spełnionych we własnym życiu. Wyniki testu SWLS przedstawia poniższa tabela 17.

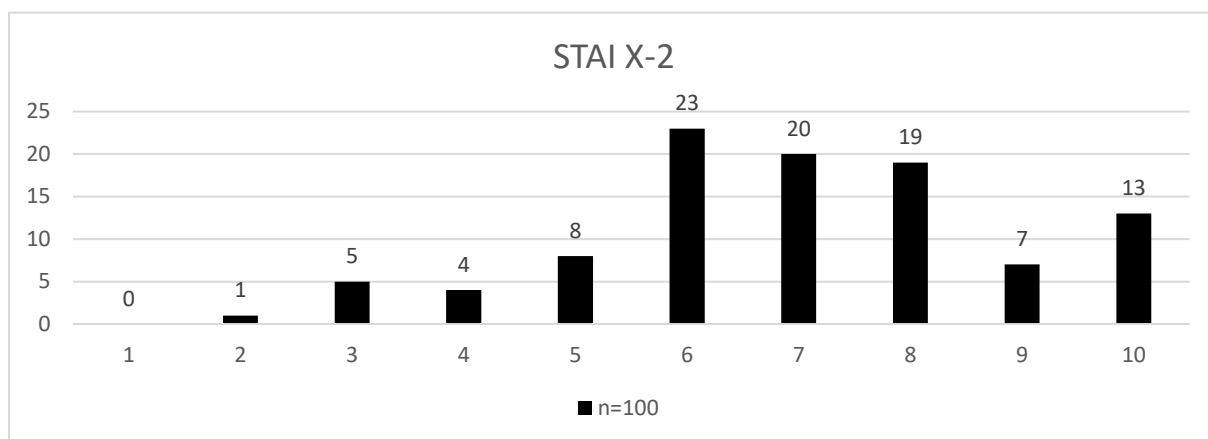
Tab. 17 Wyniki testu SWLS mierzącego stopień satysfakcji z życia

Zadowolenie z życia	Sten	Wynik surowy	Liczba odpowiedzi	% odpowiedzi (n=100)
niskie	1-4	5 - 17	67	67
średnie	5-6	18 - 23	23	12
wysokie	7-10	24 - 35	10	10

Czwartym testem psychologicznym wypełnianym przez kobiety był test STAI („Inwentarz stanu i cechy lęku”, ang. *State-Trait Anxiety Inventory*) badający lęk jako stan, czyli chwilową emocję spowodowaną sytuacją kryzysową (składowa X-1 testu) oraz lęk jako stałą cechę charakteru, a powodującym wzmożone napięcie wynikające z poczucia zagrożenia z zewnątrz lub wewnątrz (składowa X-2 testu). Badane kobiety najczęściej udzielały odpowiedzi, które w 10-stenowej skali mieściły się najczęściej w stenie 8 i 10 dla składowej X-1 testu oraz w stenie 6 i 7 dla składowej X-2 testu. Średnie wartości dotyczące całej podskali X-1 i X-2 mieściły się odpowiednio w zakresie stenu 8 ($SD \pm 1,58$; $p \leq 0,05$) i 7 ($SD \pm 1,90$; $p \leq 0,05$). Wyniki testu STAI przedstawiają graficznie poniższe ryciny dla wartości X-1 (ryc. 6) i X-2 (ryc. 7).



Ryc. 6 Graficzne przedstawienie wyników testu STAI: zmienna X-1 lęk jako stan (opracowanie własne).



Ryc. 7 Graficzne przedstawienie wyników testu STAI: zmienna X-2 lęk jako cech (opracowanie własne)

Jak wcześniej napisano wartości w zakresie stenowym od 1 do 4 mówią o niskim poziomie lęku, wartości 5-6 o umiarkowanym, a od 7 do 10 o wysokim. Porównując obie składowe testu może zaobserwować, że badane kobiety ujawniały nieco wyższy poziom lęku jako chwilowego stanu niż jako trwałą cechę osobowości. Uzyskane wyniki dla składowej X-1 (lęk jako stan, $SD \pm 21,95$; $p \leq 0,05$) i X-2 (lęk jako cecha, $SD \pm 20,07$; $p \leq 0,05$) zestawiając je ze sobą można przedstawić tak jak to pokazuje tabela 18.

Tab. 18 Wyniki testu STAI oceniającego poziom lęku jako stanu i lęku jako cechy

Sten	STAI X-1 dla n=100		STAI X-2 dla n=100	
	wartość	[%]	wartość	[%]
1-4	1	1%	10	10
5-6	16	16%	31	31
7-10	83	83%	59	59
suma	100	100%	100	100

Podsumowując część psychologiczną badania można powiedzieć, że najczęstszą uczestniczką badania była kobieta o osobowości stresowej, z niskim poziomem satysfakcji z życia, która w obliczu stresu sama obwinia się za zaistniałą sytuację ujawniając jednocześnie wysoki poziom lęku jak chwilowej emocji, a będącej reakcją na bieżącą sytuację kryzysową.

V. Dyskusja

Zachowania autodestrukcyjne, do których należą samobójstwa, są według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niezwykle ważnym problemem. WHO szacuje, że co trzy sekundy na świecie ktoś podejmuje próbę samobójczą, a co 40 sekund taka próba kończy się zgonem [24]. Ponadto, jeszcze inne dane WHO mówią, że w 2001 r. w wyniku udanej próby samobójczej zmarło około 1 miliona osób na świecie, co stanowi większą liczbę niż tych osób, które zginęły w wyniku zabójstw lub wojen (odpowiednio 500 tysięcy i 230 tysięcy). W Polsce dane o samobójstwach jako przyczynie zgonu można uzyskać czytając raporty Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) lub Komendy Głównej Policji (KGP). Dane GUS-u mówią, że współczynnik umieralności z powodu samobójstw w Polsce wzrósł z 1,3/100 tys. mieszkańców w 1990 r. do 1,7/100 tys. mieszkańców w 2012 r., co sytuuje nasz kraj w pierwszej dziesiątce państw europejskich pod względem liczby samobójstw [25]. GUS podaje także, że w 2016 r. liczba zgonów z powodu samobójstw była większa niż tych, których przyczyną był wypadek drogowy [26]. Natomiast dane KGP mówią dokładnie o 9 861 próbach samobójczych w 2016 r., z których 5 405 (około 55%) zakończyło się zgonem. Odsetek mężczyzn w grupie zakończonej zgonem wynosił 85,8% (4 638 zgonów), a kobiet 14,2% (767 zgonów). Sam odsetek samobójstw we wspomnianym 2016 r. jest bardzo zróżnicowany jeśli porównać ze sobą poszczególne województwa: najwyższa liczba samobójstw miała miejsca w województwie śląskim (1 436), a najmniejsza w opolskim (244). W omawiany 2016 roku w Wielkopolsce popełniono ogółem 549 samobójstwa, w tym zakończonych zgonem zanotowano 265 przypadki. W tej grupie znalazło się 164 mężczyzn oraz 101 kobiet [26]. Trzeba mieć jednak świadomość, że z uwagi na brak dokładnych statystyk liczby te mogą być zaniżone. Przedstawione dane są zbieżne z obserwacjami Grzywy i wsp. W swej pracy zauważa, że samobójstwa *per saldo* częściej popełniają mężczyźni (samobójstwo dokonane), za to kobiety częściej podejmują próby samobójcze, a oba zdarzenia zawierają się w terminie zamachu samobójczego. Problem samobójstwa jest obecnie na tyle ważny, że WHO ustanowiła 10 września światowym dniem zapobiegania samobójstwom [109, 110].

Z kolei raport Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny mówi, że stan zdrowia psychicznego Polaków ulega pogorszeniu. Według różnych szacunków kłopoty ze zdrowiem psychicznym rozumianym bardzo szeroko ma w Polsce ok. 5-8 miliona osób. W latach 1997-2010 wzrosła o 88% liczba osób z zaburzeniami psychicznymi leczonych ambulatoryjnie. Liczne badania epidemiologiczne i kliniczne

wskazują na silny związek zaburzeń psychicznych i wskaźników samobójstw. Uważa się również, niezależnie od tego jaką definicję samobójstwa przyjmiemy, że liczba samobójstw w stosunku do wielkości danej populacji świadczy o jej zdrowiu psychicznym [25].

Należy w tym miejscu dokonać rozróżnienia pomiędzy próbą samobójczą, a samobójstwem dokonanym, które w literaturze łącznie określa się mianem wspomnianych wcześniej zamachów samobójczych. Próba samobójcza jest to usiłowanie odebrania sobie życia i nie wszystkie usiłowania zakończone są zgonem, a te z kolei kończące się śmiercią wyczerpują pojęcie samobójstwa dokonanego. W latach 1980-2012 samobójstwa dokonane stanowiły od 1,3% do 1,7% ogółu zgonów w Polsce. Szacuje się także, że liczba prób samobójczych może być 10-15 razy większa niż samobójstw dokonanych, a to oznaczałoby, że Polsce podejmuje się corocznie około 65 tysięcy takich prób [25]. Samobójstwa dokonane jak wcześniej wspomniano częściej popełniają mężczyźni niż kobiety (stosunek 5:1), natomiast kobiety częściej podejmują próby samobójcze (stosunek 4:1). U podłoża samobójstw najczęściej leżą choroby psychiczne, w tym zwłaszcza depresja i schizofrenia oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych (w tym także od alkoholu).

W literaturze anglojęzycznej funkcjonuje jeszcze inna terminologia. Ogólnie używanym pojęciem są tutaj zachowania autodestrukcyjne (SIB, ang. *self-injured behaviour*), do których zalicza się próby samobójcze (SA, ang. *suicidal attempt*, częstotliwość w USA 5%) oraz niesamobójcze uszkodzenia (NSSI, ang. *non-suicidal self-injury*, częstotliwość w USA 6%). Oba zachowania mają wspólne czynniki ryzyka, jak: depresja, osobowość chwiejna emocjonalnie (*bordeline*), płeć żeńska oraz reaktywność emocjonalna [92].

Wspomniany wcześniej raport GUS za rok 2016 r. (ostatnie dostępne dane na stronie Urzędu) analizuje zamachy samobójcze także pod względem sposobu ich przeprowadzenia, uwzględniając stan cywilny, wykształcenie, źródło utrzymania, stan świadomości w chwili popełniania samobójstwa, wiek oraz miejsce zamieszkania. Okazuje się, że najczęstszym sposobem odebrania sobie życia (samobójstwo dokonane) było powieszenie, rzucenie się z wysokości, rzucenie się pod pojazd, samookaleczenie lub postrzał. W dalszej kolejności jako przyczynę zgonów podano zażycie środków nasennych, utopienie, uszkodzenie układu krążenia, zatrucie gazem lub inną trucizną/toksyną. Samobójstw najczęściej dokonywały osoby będące w związkach formalnych (żonaci/mężatki), choć tylko nieznacznie ustępowały im liczbowo osoby stanu wolnego (panna, kawaler) z wykształceniem zasadniczym zawodowym i czynne zawodowo (pracujące). Większość prób samobójczych podejmowały osoby mieszkające w miastach (inaczej niż analiza z 2015 r. – więcej samobójstw na wsiach).

Nieco odmienne do raportu GUS wyniki uzyskała Grzywa A. i wsp. [30]. W jej badaniach ryzyko samobójstwa było podwyższone w przypadku osób rozwiedzionych, owdowiałych i stanu wolnego, w separacji lub mieszkających samotnie w stosunku do osób pozostających w związku małżeńskim. Najtrudniej w raporcie GUS było ustalić stan świadomości w chwili popełniania samobójstwa. W tych przypadkach, w których było to możliwe świadomość zmieniona była poprzez spożycie alkoholu, substancji psychotropowych lub innych środków zastępczych. Pod względem wieku najwięcej prób samobójczych podejmowały osoby między 30 a 49 rokiem życia. Natomiast we wspomnianej już pracy Grzywa i wsp. wyróżnia dwie inne grupy wiekowe, gdzie obserwuje się najwyższy wskaźnik samobójstw: 15-35 lat oraz powyżej 75 roku życia [30].

W badaniach własnych uzyskane wyniki są zbieżne z wymienionymi wcześniej z raportu GUS. Analizując sposób odebrania życia wszystkie kobiety nadużyły leku lub leków (nasennych i uspokajających, przeciwdrgawkowych, neuroleptyków, antydepresantów, a często więcej niż jednej z wymienionych grup). Statystyczna kobieta biorąca udział w badaniu, a będąca po podjęciu próby samobójczej, była mężatką z wykształceniem zawodowym, mieszkająca na wsi lub w małym mieście. Pacjentki nie odpowiadały na pytanie ani nie analizowano stanu świadomości w chwili podejmowania próba samobójczej, choć patrząc przekrojowo na próby samobójcze z perspektywy lekarza oddziału toksykologii często podejmowane są one po nadużyciu alkoholu. Podobnie jak w raporcie GUS badana kobieta najczęściej była czynna zawodowo. Natomiast średni wiek badanej kobiety wynosił 49 lat, co mieści się w górnej granicy przedziału wiekowego analizowanego przez GUS, gdzie najczęściej podejmowane były próby samobójcze. Trzeba jednak zauważyć, że niniejsze badanie było adresowane do kobiet wyłącznie w okresie okołomenopauzalnym (grupa wiekowa metrykalnie 45-55 lat), a nie do ogólnej populacji kobiet jaką badał GUS.

Analizując czynniki jakie mogą doprowadzić do zachowań samobójczych można podzielić je na pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe [27]. Do czynników pierwszorzędowych zalicza się różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, a zwłaszcza depresję, schizofrenię paranoidalną oraz uzależnienie od alkoholu, jak również zaburzenia osobowości. Silnym czynnikiem kolejnej próba samobójczej są wcześniejsze usiłowania, a także uporczywe myśli samobójcze oraz podejmowane konkretne działania, np. gromadzenie leków, środków chemicznych, wypowiadanie zamiarów samobójczych, mówienie o bezsensie życia i małej własnej wartości. Obciążony wywiad rodzinny w kierunku prób samobójczych wskazuje na warunkowanie genetyczne takich autodestrukcyjnych zachowań. Uważa się, że obciążenie

rodzinne tworzy pewnego rodzaju wzorzec zachowania, który może być silnie zakorzeniony w psychice danej osoby i ułatwiać podjęcie próby samobójczej w sytuacji kryzysowej.

Z dotychczasowych badań wynika, że w ciągu trzech miesięcy przed zaplanowaną próbą samobójczą występowały u danej osoby traumatyczne czynniki takie jak: rozstanie z rodziną i/lub przyjaciółmi, kłótnie i konflikty w rodzinie (małżonkowie, dalsza rodzina, przyjaciele), problemy finansowe, np. utrata pracy, przejście na emeryturę, a w dalszej kolejności zmiany polityczne i ekonomiczne [31]. Niezwykle istotnym czynnikiem jest wspomniany wcześniej obciążony wywiad rodzinny, który ryzyko próby samobójczej zwiększa 4-krotnie [32].

Do czynników drugorzędowych zalicza się negatywne i traumatyczne przeżycia z okresu dzieciństwa, jak: przemoc (fizyczna, psychiczna, emocjonalna), utrata jednego lub obu rodziców oraz molestowanie seksualne. Do tej grupy zalicza się także brak zaspokajania różnego rodzaju potrzeb (podstawowych jak i wyższego rzędu), a wynikających ze złej sytuacji materialnej oraz rodzinnej. Jeszcze jedną grupę stanowią tzw. stresory psychospołeczne, czyli określone wydarzenia życiowe, np. niepowodzenia szkolne, zawody miłosne, trudności w relacjach interpersonalnych, wypadek komunikacyjny lub inny, śmierć bliskiej osoby, bezrobocie w rodzinie (zwłaszcza ojca), bycie ofiarą ataku terrorystycznego lub porwania czy wreszcie obecność przewlekłej nieuleczalnej choroby.

Ostatnią, trzeciorzędową grupę stanowią czynniki społeczno-demograficzne, jak wiek (największe ryzyko samobójstwa w grupie 45-54 lata), płeć (mężczyźni częściej popełniają samobójstwo niż kobiety) oraz stan cywilny (osoby rozwiedzione, wdowy i wdowcy częściej niż pozostający w związkach).

Zaburzenia nastroju, które mogą ujawniać się w bardzo różnej formie, towarzyszą nie tylko wspomnianym wyżej jednostkom chorobowym. Wiadomym jest, że u kobiet w czasie menopauzy pogorszenie lub wahania nastroju są integralną częścią tego okresu. Analizując składowe skali menopauzy Greene'a można zorientować się, że emocje takie jak: niepokój, płaczliwość czy drażliwość to jedne z głównych zaburzeń tego okresu. Konsekwencje tych zmian mogą być różne: od przemijających zaburzeń nastroju do ciężkich depresji skutkujących także próbami samobójczymi. Badania epidemiologiczne pokazują, że od 45% do 68% kobiet w okresie okołomenopauzalnym demonstruje objawy depresyjne o różnym natężeniu, z czego 15% do 30% o ciężkim nasileniu [65].

Myśląc o klimakterium i kluczowym momencie w tym okresie, czyli menopauzie, należy spróbować nakreślić ramy wiekowe tych zdarzeń. W niniejszej pracy badaną grupę stanowiły kobiety w przedziale wiekowym między 45 a 55 lat. W wielu badaniach klinicznych przyjmowano różną granicę wieku. W pracy McKinlay i Evis opisującej wyniki badania o akronimie MHWS (ang. *Massachusetts Women's Health Study*), oszacowano, że średni wiek menopauzy (FMP, ang. *final menstrual period*) to 51,3 rok życia [33]. W badaniu tym starano się także odpowiedzieć na pytanie jak ogólny stan zdrowia, styl życia i inne czynniki wpływają na samopoczucie kobiet w okresie menopauzy, a także spróbować zdefiniować pojęcie menopauzy i perimenopauzy. Do 5-letniego badania, które trwało w latach 1981-1986, włączono kobiety w wieku 45-55 lat mieszkające na terenie stanu Massachusetts. Kobiety odpowiadały na ankiety przesyłane drogą elektroniczną oraz uczestniczyły w 6 rozmowach telefonicznych. Z 13 000 zakwalifikowanych do badania ostatecznie wzięło w nim udział 2 570 kobiet. Badanie to pozwoliło obserwować kobiety podczas całej przemiany menopauzalnej, czyli przejścia od okresu przedmenopauzalnego (premenopauza), poprzez okołomenopauzalny (perimenopauza), samą menopauzę oraz okres postmenopauzalny. W badaniu przyjęto definicję menopauzy jako okresu 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki po wykluczeniu innych przyczyn, np. ciąży. W badaniu określono także czym jest perimenopauza. Według autorów badania jest to czas, w którym zarówno pojawiają się różnice w długości cyklu miesięcznego jak i występuje 11 lub mniej cykli bez miesiączki. Średni wiek, w którym kobieta wchodzi w okres perimenopauzy to 47,5 lat. Z różnych czynników branych pod uwagę (wykształcenie, palenie papierosów, dieta, dochody, stan cywilny, stosowanie HTZ, doustna antykoncepcja), a mogących mieć wpływ na wystąpienie menopauzy to palenie papierosów było najważniejszym z nich. U palących kobiet menopauza występuje średnio 1,8 lat wcześniej niż u niepalących. Częściej także pojawiają się u nich nieregularne cykle miesięczne oraz występują większe trudności z zajściem w ciążę. Wcześniej perimenopauzy można spodziewać się także u nieródek.

Natomiast w badaniach duńskich z 2001 r. pytano 493 kobiet w przedziale wiekowym 45-65 lat o występowanie zmian typowych dla okresu przekwitania używając jako narzędzia badawczego skali menopauzy Greene'a chcąc stwierdzić czy nasilenie objawów menopauzalnych zmienia się wraz z wiekiem (w badaniu nie koncentrowano się na oszacowaniu średniego wieku menopauzy). Badana grupa była reprezentatywna dla całej duńskiej populacji kobiet, a podzielono ją na trzy podgrupy: przed-, około- i postmenopauzalną. W okresie przedmenopauzalnym (średnia wieku 48,2 lat) znajdowało się 20,5% kobiet,

w okresie okołomenopauzalnym (średnia wieku 50 lat) 20,1% kobiet, a w okresie postmenopauzalnym (średnia wieku 56,16 lat) co stanowiło 40,2% kobiet. Pozostała grupa 19,2% kobiet o średniej wieku 55,8 lat w przeszłości została poddana histerektomii [34]. Podejmując próbę określenia nasilenia objawów okresu przekwitania mierzonych skalą menopauzy Greene'a dla okresu przed-, około- i postmenopauzalnego badacze stwierdzili, że objawy uległy znacznemu nasileniu w czasie około- i postmenopauzalnym w porównaniu do słabo zmanifestowanych w okresie przedmenopauzalnym. Uzyskane wartości średnie skali menopauzy Greene'a wynosiły: okres około- i postmenopauzalny odpowiednio $15,78 \pm 9,09$ i $15,33 \pm 9,01$ oraz dla okresu przedmenopauzalnego $10,53 \pm 7,36$. Kobiety po histerektomii uzyskały wynik zbliżony do tych, które znajdowały się w okresie postmenopauzalnym.

Tę samą skalę menopauzy Greene'a użyto w badaniach przeprowadzonych w Indiach. W pracy Chattha R. i wsp. [35] badaniem swym objęli 518 kobiet w przedziale wiekowym 45-55 lat. Wcześniejsze badania w populacji kobiet indyjskich opublikowano w pracy Indira SN i wsp., w którym to badaniu tym użyto pierwotnej skali menopauzy Greene'a zawierającej 30 stwierdzeń, a do badania włączono wówczas 105 kobiet [36]. W badaniu Chattha R. i wsp. zastosowano skalę menopauzy Greene'a z 1998 r. z 21 stwierdzeniami. Wykazano, po pierwsze, że średni wiek menopauzy w populacji kobiet indyjskich wynosi 47 lat. Po wtóre, inaczej niż w badaniach duńskich skupiono się tutaj na nasileniu symptomów menopauzy typowych dla trzech grup objawów: psychologicznych, somatycznych i naczynioruchowych. Otrzymane wyniki wynosiły odpowiednio: dla grupy objawów psychologicznych $8,12 \pm 5,87$, dla objawów somatycznych $4,64 \pm 3,73$ oraz naczynioruchowych $2,39 \pm 2,10$. Celem badania Chattha i wsp. było utworzenie kryteriów rozpoznania menopauzy na podstawie typowych objawów u kobiet populacji Indii tak, aby w każdym jednostkowym badaniu otrzymane wyniki można było odnieść i porównać z otrzymanymi na podstawie badania reprezentatywnej grupy 518 kobiet.

Jeszcze inne badania zostały przeprowadzone w populacji kobiet Ameryki Południowej, a dokładnie mieszkanek Ekwadoru przez Sierra i wsp. w 2005 roku [37]. Autorzy pracy podają, że w ogólności średni wiek menopauzy wśród kobiet Ameryki Południowej jest niższy niż w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej. Wynika to z warunków socjoekonomicznych (wykształcenie, dieta), a także przyrodniczych (większa wysokość nad poziomem morza). W badaniu uczestniczyło 385 kobiet, wśród których 149 kobiet (38,9%) stanowiły kobiety w wieku przedmenopauzalnym (średnia wieku $43,8 \pm 3$ lata), okołomenopauzalnym 112 kobiet (28,8 %; średnia wieku $45,6 \pm 3$ lata)

oraz postmenopauzalnym 124 kobiety (32,3%; średnia wieku $54 \pm 3,5$ lat). Analizując dane autorzy podają, że średni wiek menopauzy w badanej grupie to $47,6 \pm 5,5$ lat. Wyższy wynik w skali menopauzy Greene'a, czyli bardziej nasilone objawy menopauzalne (za wysoką wartość w badaniu przyjęto wynik ≥ 18 punktów) uzyskały kobiety w wieku ≥ 47 lat, mające 4 lub więcej dzieci oraz te, które ukończyły edukację poniżej 12 roku życia. Zatem, niższy status socjoekonomiczny (wspomniane wcześniej wykształcenie i dietność, a także niski dochód wynoszący w rodzinach badanych kobiet < 336 dolarów/miesiąc) sprzyjał wcześniejszym objawom menopauzy. Kobiety słabiej wykształcone (edukacja zakończona poniżej 12 roku życia) doświadczały bardziej nasilonych zwłaszcza objawów somatycznych menopauzy. Natomiast do najczęściej występujących objawów menopauzy w całej grupie należały: trudności z koncentracją ($1,5 \pm 0,78$), zaczerwienienia twarzy ($1,38 \pm 0,85$), bóle głowy ($1,33 \pm 0,76$), oraz poczucie braku szczęścia lub niepokoju ($1,16 \pm 0,7$). Analizując wyniki uzyskane w poszczególnych grupach (w okresie przed-, około- i postmenopauzalnym), podobnie jak w badaniu duńskim, zaobserwowano tendencję do uzyskiwania coraz to wyższych wartości punktowych wraz ze wzrostem wieku poszczególnych grup. Wyjątkowa sytuacja wystąpiła jedynie w grupie kobiet w wieku okołomenopauzalnym: tutaj utrata zainteresowania współżyciem występowała rzadziej, natomiast częściej pojawiały się objawy naczynioruchowe w porównaniu do dwóch pozostałych grup. Porównanie uzyskanych wyników własnych oraz danych literaturowych przedstawia poniższa tabela 19 na stronie 60 [1, 34, 35, 37].

Opierając się na powyższych danych literaturowych dotyczących średniego wieku menopauzy do niniejszego badania własnego, jak wspomniano wcześniej, wybrano grupę kobiet w przedziale wiekowym 45-55 rok życia. Stąd, badane grupy wiekowe przedstawione powyżej w tabeli nie różnią się zasadniczo między sobą. Natomiast uzyskane wyniki całościowe po uzupełnieniu skali menopauzy Greene'a są znacznie zbliżone do tych otrzymanych przez samego Greene'a i znacznie różnią się od pozostałych badaczy. Wyniki własne w poszczególnych grupach (objawy psychologiczne, somatyczne, naczynioruchowe) są znacznie mniejsze od uzyskanych we wszystkich 4 porównywalnych badaniach. Może to wynikać z tego, że badana grupa kobiet nie stanowiła losowo wybranej populacji (jak w powyższych 4 badaniach populacyjnych), a była grupą kobiet po próbach samobójczych i prawdopodobnie ta sytuacja wpłynęła na ogólną ocenę swojego stanu zdrowia i objawów związanych z menopauzą. W sytuacji kryzysu psychicznego pacjentki mogły deprecjonować objawy menopauzy lub były w tak obniżonym nastroju, że nie potrafiły obiektywnie ocenić ich nasilenia.

Tabl. 19 Zestawienie wyników otrzymanych badań w różnych populacjach i wyników własnych

	Sierra B. (Ekwador)	Chatta R. (Indie)	Barentsen (Dania)	Greene (USA)	Wyniki własne
Grupa wiekowa [lata]	46-51	45-55	45-65	brak	45-55
Wynik całkowity	17,43±8	15,1±10,01	1. 5,73±4,49	32,26**	33,61±12,19
			2. 7,67±5,27		
			3. 7,44±5,48		
Objawy psychologiczne	8,92±4,62	8,28±5,87	1. 10,53±7,36	19,62±9,69	2,32±2,73
			2. 15,78±9,09		
			3. 15,33±9,01		
Objawy somatyczne	4,64±2,8	4,64±3,73	1. 2,98±2,61	7,18±4,57	1,45±1,10
			2. 4,53±3,76		
			3. 4,23±3,43		
Objawy naczynioruchowe	2,3±1,4	2,39±2,1	1. 1,18±1,49	6,46±2,79	1,9±1
			2. 2,82±1,75		
			3. 2,67±1,92		

Objaśnienia: 1. premenopauza 2. perimenopauza 3. postmenopauza

**podanie odchylenia standardowego niemożliwe

Niekiedy z uwagi na intensywność objawów okresu klimakterium pacjentkom proponuje się hormonalną terapię zastępczą. Estrogeny mają udowodniony wpływ kardioprotekcyjny na organizm kobiety, przejawiający się w korzystnym wpływie na profil lipidowy, poprawie insulinowrażliwości oraz bezpośrednim wpływie na rozszerzalność naczyń tętniczych. Stąd, niedobór estrogenów w okresie menopauzy sprzyja zmianom określanym jako metaboliczny zespół pomenopauzalny i skutkować może większym ryzykiem niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [50]. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ), zwana także hormonalną terapią menopauzy (HTM) jest formą leczenia substytucyjnego uzupełniającą niedobory hormonalne u kobiet w okresie około- i postmenopauzalnym [3]. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy (PTMA) proponuje ją także pacjentkom z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników, z osteoporozą, z objawami atrofi urogenitalnej, jak również w zapobieganiu schorzeniom ogólnoustrojowym, jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, zespół metaboliczny, choroba Alzheimera czy Parkinsona [49]. W jej trakcie stosuje się substytucję samych estrogenów (estrogenowa terapia zastępcza, terapia jednoskładnikowa) lub w połączeniu z gestagenami (estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza, terapia dwuskładnikowa). Estrogeny zapobiegają utracie gęstości kości typowej dla okresu menopauzy i osteoporozie oraz

zmniejszając objawy zespołu klimakteryjnego. Gestageny natomiast zapobiegają stymulacji endometrium powodowanej przez estrogeny, co mogłoby skutkować rozrostowi endometrium, krwawieniom z macicy i nowotworzeniu. Włączając HTZ u kobiet, u których dokonano histerektomii nie ma więc wskazań do stosowania gestagenów, a jedynie samych estrogenów. HTZ ze względu na sposób podawania gestagenu można podzielić na terapię ciągłą (oba hormony podawane są bez przerwy, a rozpoczyna się ją co najmniej rok po menopauzie) oraz sekwencyjną (początkowo podawany jest sam estrogen, a następnie przez 10-14 dni łącznie z gestagenem; ta forma terapii jest preferowana u kobiet w okresie perimenopauzy i u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników).

Obecnie dostępne są różne postacie HTZ: tabletki doustne i dopochwowe, plastry transdermalne, kremy i żele, a także preparaty w formie iniekcji domięśniowej (w Polsce dostępny jeden preparat). Leki przyjmowane doustnie metabolizowane są w wątrobie i mogą wpływać na jej funkcjonowanie. Ponadto, powodują wzrost syntezy czynników krzepnięcia i ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, wzrost stężenie trójglicerydów i cholesterolu HDL, białek wiążących steroidy płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), kortyzol (CBG, ang. *cortisol-binding globulin*) oraz tyroksynę (TBG, ang. *thyroxine-binding globulin*). Stąd, kobietom z czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej i dyslipidemią w wywiadzie lepiej zaproponować parenteralną formę HTZ, która ma mniej działań niepożądanych. Preparaty stosowane miejscowo w formie kremów i żeli zalecane są pacjentkom z objawami atrofii urogenitalnej (suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, nykturia, parcie nagłe i nawracające stany zapalenia pochwy i pęcherza moczowego). Głównymi natomiast wskazaniami do stosowania HTZ w okresie około- i postmenopauzalnym jest leczenie objawów zespołu klimakteryjnego, a zwłaszcza zaburzeń naczynioruchowych, zaburzeń snu i nastroju, poprawie funkcji poznawczych oraz zapobieganiu osteoporozie. Przy zastosowaniu terapii dwuskładnikowej zmniejsza się dodatkowo ryzyko raka endometrium oraz inwazyjnego raka okrężnicy. Istnieje doniesienie o zmniejszeniu całkowitej śmiertelności wśród kobiet stosujących HTZ. Do działań niepożądanych, które trzeba brać pod uwagę przy rozpoczęciu stosowania HTZ należy zwiększenie ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica żył kończyn dolnych, udar mózgu), raka piersi (nie stwierdza się przy krótkotrwałej terapii samymi estrogenami). Działanie te pojawiają się zwłaszcza wówczas, kiedy HTZ trwa długo (>10 lat) i rozpoczynana jest późno (powyżej 60 roku życia). Przy krótkotrwałym leczeniu i wczesnym jego włączeniu (po menopauzie) takie działania są mało prawdopodobne [3]. Autorzy Rekomendacji PTMA sugerują, aby HTZ rozpoczynać

w tzw. oknie terapeutycznym, czyli u kobiet poniżej 60 roku życia lub poniżej 10 lat od ostatniej miesiączki. Natomiast rozpoczęcie HTZ po 60 roku życia lub powyżej 10 lat od ostatniej miesiączki wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, np. epizodów wieńcowych, zwłaszcza w pierwszych dwóch latach leczenia [49].

Zasadność i skuteczność stosowania HTZ oceniano w wielu badaniach klinicznych szacując ich wpływ HTZ na zdrowie somatyczne i psychiczne pacjentek, mierzone poprawą jakości życia (QOL, ang. *quality of life*). W dwóch poniższych badaniach, o akronimach HERS i WHI, starano się znaleźć odpowiedź na pytanie czy i jak HTZ wpływa na zdrowie somatyczne, a szczególnie na częstotliwość epizodów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej (HERS) i pierwotnej (WHI). Włączone do badania pacjentki w znakomitej większości były asymptotyczne lub skąpoobjawowe jeśli mówić o objawach klimakteryjnych. Te jednak, które doświadczały ich opisywały poprawę samopoczucia i zmniejszenie natężenia objawów po zastosowaniu HTZ, co pokazała zwłaszcza analiza podgrup pacjentek [55]. W innych licznych badaniach, które zostaną przytoczone w dalszej kolejności, opisywano korzystny wpływ HTZ na zdrowie psychiczne, w tym poprawę nastroju, co przekładało się na lepszą jakość życia (QOL) kobiet w okresie klimakterium.

Pierwszym ze wspomnianych było badanie o akronimie HERS (ang. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), którego wyniki ogłoszono w 1998 r. To prospektywne badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą prowadzono w latach 1994-1998. Obserwacje kontynuowano jeszcze przez blisko 3 lata jako badanie HERS II. W badaniu HERS postawiono pytanie: czy stosowanie doustnej HTZ rozumianej jako połączenie 0,625 mg CEE (CEE, skoniugowane końskie estrogeny, ang. *conjugated equine estrogen*) i 2,5 mg MPA (MPA, octan medroksyprogesteronu, ang. *medroxyprogesterone acetate*) u kobiet z już rozpoznaną chorobą wieńcową zmniejsza ryzyko kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. Do badania włączono 2 763 kobiet ≤ 79 roku życia (średnia wieku 66,7 lat), które przebyły zawał serca, miały wykonany zabieg PCI (przezskórna koronaroplastyka) lub CABG (wszczepiania pomostów aortalno-wieńcowych) bądź w koronarografii stwierdzono zwężenie 1 lub więcej głównej tętnicy wieńcowej o 50%. Jako główne punkty końcowe przyjęto wystąpienie zawału serca niezakończonych zgonem lub łącznie zgony z przyczyn wieńcowych. Do dodatkowych punktów końcowych zaliczono: ponowny zabieg PCI lub CABG, zaostrzenie niestabilnej choroby wieńcowej lub niewydolności krążenia wymagającej hospitalizacji, pojawienie się komorowych zaburzeń rytmu, zgony z powodu zawału serca, z przyczyn wieńcowych lub nagły zgon, a także udar

mózgu lub przejściowe jego niedokrwienie oraz chorobę naczyń obwodowych. Żadna z kobiet nie miała wykonanego zabiegu histerektomii w wywiadzie. Po zakończeniu obserwacji stwierdzono, że stosowanie HTZ w porównaniu do placebo nie miało statystycznie istotnego wpływu na łączne ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn wieńcowych lub zawału serca niezakończonych zgonem mimo korzystnego wpływu na gospodarkę lipidową (obniżenie LDL-cholesterolu i podwyższenie HDL-cholesterolu). W pierwszym roku obserwacji częstotliwość incydentów sercowo-naczyniowych nawet wzrastała, a zaczęła maleć dopiero w 4. i 5. roku obserwacji. Podobny trend zaobserwowano w stosunku do ryzyka zakrzepicy żył głębokich (początkowy wzrost ryzyka ze zmniejszeniem w czasie dalszej obserwacji, średnio 34% w ramieniu CEE+MPA w porównaniu do 12% w ramieniu z placebo [50]). W odniesieniu do dodatkowych punktów końcowych zaobserwowano jedynie, że HTZ zmniejsza częstotliwość komorowych zaburzeń rytmu niezakończonych zgonem. Wszystkie wnioski sformułowano po zakończeniu 6,8 lat obserwacji kobiet łącznie w badaniu HERS i HERS II. We wnioskach autorzy badania sugerowali ponadto, że nie ma wskazań do stosowania HTZ w profilaktyce wtórnej choroby wieńcowej u kobiet. W badaniu tym jak już wspomniano nie oceniano wpływu HTZ na poprawę nastroju u kobiet włączonych do badania [39]

Drugim natomiast badaniem było badanie WHI (ang. *Women's Health Initiative*) przeprowadzone w latach 1993-1998 w USA, którego wyniki ogłoszono w latach 2002 i 2004, a do którego zakwalifikowano kobiety w wieku 50-79 lat (średnia wieku 63,2 lata) i przydzielono je losowo do dwóch ramion badania. W jednym z nich kobiety miały przyjmować skoniugowane końskie estrogeny (CEE w dawce 0,625 mg/dzień) oraz gestegen (MPA w dawce 2,5 mg/dzień) lub placebo, a w drugim ramieniu jedynie skoniugowane końskie estrogeny (CEE 0,625 mg/dzień) lub placebo. Badanie to miało odpowiedzieć na pytanie czy HTZ zapobiega rozwojowi chorób przewlekłych u zdrowych kobiet po menopauzie. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była choroba wieńcowa, definiowana jako zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn kardiologicznych oraz inwazyjny rak sutka. Podczas badania współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) w grupie CEE+MPA był wyższy niż w grupie CEE dla obu punktów końcowych (HR dla zawału serca 1.29, udaru mózgu 1.41, a dla żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2.11), natomiast w obu grupach zawsze wyższy w porównaniu do placebo. Wzrastało także w obu grupach ryzyko udaru mózgu, specyficznie natomiast w grupie CEE+MPA dodatkowo zatorowości płucnej, a malało ryzyko raka jelita grubego i odbytu (wyniki w ramieniu CEE bez istotności statystycznej). W ramieniu CEE+MPA malało ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy (w grupie CEE

otrzymano wyniki bez istotności statystycznej), natomiast w obu grupach malało ryzyko rozwoju cukrzycy, choć wzrastało o 50% ryzyko schorzeń pęcherzyka żółciowego. W młodszej badanej grupie (wiek 50-55 lat) również w obu ramionach zanotowano zmniejszenie nasilenia objawów naczynioruchowych (napady gorąca i/lub nocne poty) w porównaniu do placebo oraz zaburzeń snu. Pacjentki częściej jednak skarżyły się na bolesność piersi. Nie zaobserwowano natomiast wpływu na objawy depresji w czasie przyjmowania HTZ. W podsumowaniu badania stwierdzono, że mimo redukcji objawów naczynioruchowych stosowanie HTZ u zdrowych kobiet we wczesnym okresie menopauzy bez względu na wiek nie jest zalecane, gdyż ryzyko stosowania tej formy leczenia przewyższa potencjalne korzyści. Z uwagi na powyższe badanie zakończono wcześniej niż pierwotnie planowano. Trzeba dodać, że kontynuowano jedynie ramię badania z zastosowaniem samych estrogenów. Warto zaznaczyć, że w badaniu użyto preparatu doustnego, a nie badano systemów transdermalnych oraz innych niż MPA gestagenów, co może być swego rodzaju ograniczeniem tego badania. Mimo że nie koncentrowano się tutaj na ocenie poprawy nastroju sformułowano jedynie krótki wniosek o braku wpływu na poprawę zaburzeń nastroju [38].

Po latach, w komentarzu obu badań (HERS prewencja wtórna) i WHI (prewencja pierwotna) autorzy podnoszą kwestię z jednej strony ograniczonej siły dowodowej tych badań, a z drugiej późny czas, kiedy włączano HTZ (średnio około 66 roku życia). Tak późne zastosowanie HTZ być może nie ma już działania kardioprotekcyjnego, a nawet może być szkodliwe dla zdrowia kobiety. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą o akronimie EPAT (ang. *The Estrogen Prevention in Atherosclerosis Trial*), przeprowadzonego wśród 222 kobiet powyżej 45 roku życia bez choroby wieńcowej oraz zaburzeń lipidowych (stężenie cholesterolu LDL ≥ 130 mg/dl) kobiety podzielono na dwie grupy: połowa z badanych otrzymywała 17- β -estradiol w dawce 1 mg/dzień doustnie, a druga połowa placebo. Starano się znaleźć odpowiedź na pytanie: czy estrogeny spowalniają miażdżycę i czy wpływają ochronnie na śródbłonek naczyniowy oraz zwiększają produkcję tlenku azotu (NO, ang. *nitric oxide*). W wynikach zaobserwowano spowolnienie procesu miażdżycy w tętnicach szyjnych po zastosowaniu estrogenów w porównaniu do placebo oceniane pogrubieniem kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnicy szyjnej (CIMT, ang. *carotid artery intima-media thickness*) [101]. W grupie otrzymującej placebo średnia grubość CIMT wynosiła 0,776 mm, a grupie otrzymującej 17- β -estradiol 0,751 mm (dla porównania w badaniu HERS grubość ta wynosiła 1,193 mm [50]). Nie udowodniono natomiast wpływu stosowania 17- β -estradiolu na zwiększenie produkcji NO: w obu grupach jego stężenie było podobne i niezależne

od progresji zmian mierzonych grubością CIMT. Zgoła odmienne wnioski wyciągnięto natomiast po analizie danych z badania HERS (HRES-B), gdzie nie udowodniono korzystnego wpływu estrogenów skojarzonych z progesteronem na zmianę grubości CIMT (w grupie otrzymującej hormony przyrost wynosił 26 $\mu\text{m}/\text{rok}$, w grupie placebo 31 $\mu\text{m}/\text{rok}$) [51].

W odniesieniu natomiast do większego ryzyka zakrzepowo-zatorowego można założyć, że odpowiada za to forma leczenia, czyli doustne stosowanie estrogenów. Z metaanalizy Rovinskigo i wsp. (łącznie 22 badania) [102] wynika, że w grupie nie stosującej HTZ doustnie (zarówno same estrogeny jak i w połączeniu z progesteronem) ryzyko zakrzepicy żyłnej (VTE, ang. *venous thromboembolism*) był znacząco mniejsze niż w grupie stosującej HTZ doustnie. Simona i wsp. wykazali, że na zwiększone ryzyko VTE miała wpływ także dzietność (posiadanie więcej niż dwójki dzieci) i późna menopauza, natomiast zmniejsza to ryzyko mniejsza dzietność i wczesna menopauza, co pokazało kliniczno-kontrolne badania 608 kobiet [52]. Ryzyko częstszych epizodów VTE u kobiet stosujących HTZ Daly i wsp. zauważyli już w 1996 r. analizując przypadki 108 kobiet w wieku 45-64 lat z rozpoznaną idiopatyczną VTE (zaliczono tutaj przypadki zakrzepicy żył głębokich jak i zatorowości płucnej) [53]. Natomiast w jeszcze innej pracy, Canonico i wsp. [74] zauważają, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest znacznie większe przy zastosowaniu preparatów doustnych w porównaniu do transdermalnych, jak również niepragnanowych gestagenów w porównaniu do mikronizowanych i pregnanowych gestagenów. Wnioski wyciągnięto na podstawie kliniczno-kontrolnego badania, które przeprowadzono we Francji w latach 1999-2005, a do którego włączono kobiety w wieku 45-70 lat: u 271 rozpoznano idiopatyczną zakrzepicę żylną, podczas gdy 610 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Stąd, w piśmiennictwie można znaleźć ogólne zalecane podejście wyrażone angielskim stwierdzeniem: „*Dont't start, don't stop*”, co sugeruje nierozpoczynanie HTZ późnym wieku, a jeśli już wcześniej włączano HTZ to przy braku przeciwwskazań nie zaprzestawanie tej formy leczenia.

Do podobnych wniosków doszli w swojej pracy Gordon i Girdler [69], którzy podkreślają, że przez lata na decyzje o włączaniu HTZ miały wyniki badania WHI, które pokazały, że zastosowanie estrogenów u kobiet wiązało się z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i raka piersi. Po ponownej analizie wyników tego badania dokonanych w 2012 r. w oświadczeniu NAMS (ang. *North American Menopause Society*) stwierdzono, że na zaprezentowane pierwotnie wnioski miało wpływ kilka czynników: starszy wiek pacjentek i większe nasilenie miażdżycy (średnia wieku 63 lata, przedział 50-79) oraz późne (12 lat po menopauzie) włączenie HTZ. Autorzy pracy podkreślają, że największe

korzyści z HTZ uzyskują kobiety wtedy, kiedy ten rodzaj leczenia włącza się poniżej 10 lat od menopauzy. Przewagę mają preparaty transdermalne nad doustnymi z uwagi na oszczędzanie wątroby (brak efektu pierwszego przejścia typowego dla preparatów doustnych) oraz mniejsze ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych. Ważne jest także zastąpienie MPA, który niweluje pozytywny wpływ estrogenów na profil sercowo-naczyniowy preparatami mikronizowanego progesteronu pozbawionego tego efektu. Ostatnią ważną rzeczą jest ta, że powinno stosować się najmniejsze skuteczne dawki i regularnie kontrolować stan zdrowia pacjentki [69].

Ciekawych informacji dostarczyło randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą o akronimie KEEPS (ang. *Kronos Early Estrogen Prevention Study*) przeprowadzone na grupie 727 kobiet w wieku 42-58 lat. U tych kobiet HTZ włączono wcześniej, czyli między 6 a 36 miesięcy po menopauzie (średnio 1,54 lat) chcąc sprawdzić czy zapobiegnie to progresji miażdżycy. Kobiety przydzielano losowo do jednej z trzech grup: pierwsza otrzymywała estrogeny doustnie (o-CEE, ang. *oral-CEE*) w dawce 0,45 mg/dobę + 200 mg mikronizowanego progesteronu przez 12 dni w miesiącu (zastosowano o połowę mniejszą dawkę estrogenów niż w badaniu WHI), druga plastry transdermalne (t-E₂, ang. *transdermal estrogen*) uwalniające 50 µg/dobę 17-β-estradiolu+200 mg mikronizowanego progesteronu przez 12 dni w miesiącu oraz trzecia otrzymywała placebo. Obserwacja trwała 4 lata. Nasilenie aterogenezy badano oceniając kompleks intima-media (CIMT, ang. *carotid artery intima-media thickness*) oraz wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS, ang. *coronary artery calcium score*). Po 4 latach badania okazało się, że zarówno CIMT jak i CACS (nieco mniejszy u pacjentek otrzymujących o-CEE w porównaniu do placebo) nie zwiększył się istotnie w badanych grupach, zatem HTZ nie miało wpływu na spowolnienie zmian miażdżycowych. Mimo uzyskania tak nieoczekiwanych wyników badań autorzy podkreślają, że wczesne włączenie HTZ cechuje się dobrym stosunkiem uzyskanych korzyści do ryzyka i dało dobre efekty na kilku płaszczyznach. Po pierwsze, w obu grupach zmniejszyło nasilenie objawów naczynioruchowych i problemów z bezsennością (zdecydowanie bardziej t-E₂ niż o-CEE). Po drugie, poprawiło jakość współżycia, redukując objawy atrofi urogenitalnej oraz wpłynęło pozytywnie na emocje, np. pożądlivość, pobudzenie seksualne (bardziej t-E₂ niż o-CEE). Po trzecie, zaobserwowano korzystny wpływ na profil lipidowy oraz zmniejszenie insulinooporności. Nie zaobserwowano różnicy we wpływie obu form HTZ na gęstość mineralną kości oraz na poprawę jakości skóry (mierzoną ilością zmarszczek oraz sprężystością skóry) [100].

W pracy przeglądowej Kutlesic i wsp. oceniano natomiast korzyści oraz skuteczność różnych schematów HTZ dokonując przeglądu istniejącego piśmiennictwa. Wygasanie czynności hormonalnej jajników, jak podkreślają autorzy pracy, ma wpływ na jakość życia kobiet, a także wiąże się ono z większym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy w tej grupie wiekowej. Zastosowanie HTZ hamuje zmiany atroficzne układu moczowo-płciowego, np. suchość pochwy, poprawia napięcie skóry i jakość tkanki łącznej, libido i nastrój, a także łagodzi objawy naczynioruchowe oraz hamuje osteoporozę. Wszystko to poprawia jakość życia kobiet w okresie menopauzy. Obecnie dostępne są różne formy terapii: preparaty zawierające jedynie estrogeny, estrogeny w połączeniu z progestagenami, androgeny, modulatory receptora dla estrogenów lub tibolon. Autorzy pracy sugerują, aby HTZ rozpoczynać wówczas, gdy pojawią się objawy menopauzy. Skuteczność danej formy leczenia zależy od wieku kobiety i jej aktualnego ogólnego stanu zdrowia, istnieniu wskazań do jej włączenia i przeciwwskazań. W terapii powinno się używać jak najmniejszych dawek leków i w jak najkrótszym czasie, w którym dojdzie do ustąpienia objawów. Efektywność leczenia należy oceniać przynajmniej raz do roku z jednoczesną oceną korzyści i potencjalnego ryzyka efektów ubocznych. [45].

W wielu jeszcze innych badaniach klinicznych starano się odpowiedzieć także na pytanie czy HTZ wpływa na pozostałe wymiary życia niż tylko somatyczny i czy poprawia jakość życia kobiet w okresie menopauzy i tuż po nim. Chcąc odpowiedzieć na tak postawiony problem należy najpierw spróbować określić czym jest jakość życia i jak ją zdefiniować. Zainteresowanie tą sferą ludzkiej egzystencji jest tak dawne jak długo istnieje człowiek. Natomiast współczesne pojęcie jakości życia zostało zdefiniowane w latach 70. XX wieku. Pierwotnie utożsamiano je z dobrostanem materialnym (wymiar ekonomiczny). Jak się później jednak okazało ma ono także inne ważne wymiary: psychologiczny, socjologiczny czy zdrowotny, które mocno rzutują na jakość życia w ogólności. Uważa się, prekursorem badań nad jakością życia był amerykański psycholog Agnus Campbell [42].

Okazuje się, że zdefiniowanie jakości życia nie jest proste. Na gruncie nauk społecznych nie udało się jednoznacznie sformułować dotychczas takiej definicji. Trzebiatowski w swej pracy podaje, że powstające dotychczas definicje jakości życia można podzielić na cztery grupy. Do pierwszej można zaliczyć te definicje, które jakość życia ujmują w perspektywie egzystencjonalnej oscylującej wokół pojęć „mieć” i „być”. Do drugiej grupy należą te definicje i koncepcje, które związane są z realizacją zadań w takich obszarach jak miłość, szkoła czy praca, które również określa się jako rozwojowe i życiowe. Trzecia grupa

definicji utożsamia jakość życia z realizacją jednostkowych potrzeb człowieka. Ostatnia, czwarta grupa, definiuje jakości życia w oparciu o subiektywną i obiektywną ocenę zaspokajania różnych potrzeb danego człowieka [43].

Jakość życia próbowano również zdefiniować w perspektywie nauk medycznych. W odniesieniu do zdrowia i choroby wprowadzono pojęcie HRQOL (ang. *health related quality of life*), czyli jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Pierwszym, który podał definicję HRQOL był Schipper, który HRQOL rozumiał jako funkcjonalny efekt choroby i leczenia odbierany (przeżywany) przez pacjenta [44]. W rozwinięciu tej myśli można powiedzieć, że Schipeer miał na myśli ocenę bieżącej sytuacji dokonywaną przez pacjenta w odniesieniu do jego choroby i zastosowanego leczenia, które mają wpływ na jego stan fizyczny, psychiczny, duchowy oraz sytuację ekonomiczną [43]. Inną próbę zdefiniowania HRQOL podali Spilker i Revicki, którzy przez HRQOL rozumieją tę część jakości życia, która bezpośrednio wiąże się ze zdrowiem i ma wpływ na wymiar somatyczny, psychiczny, społeczny i duchowy, a także ogólny dobrostan danego człowieka (ang. *well being*) [41].

Mimo wspomnianych trudności Światowa Organizacja Zdrowia również próbuje podać definicję jakości życia i mówi nam, że jakość życia jest to indywidulany dla każdego człowieka odbiór i ocena jego własnej sytuacji życiowej w odniesieniu do określonych własnych standardów życia i wyznawanych wartości, a także wobec jego własnych oczekiwań, zainteresowań i dotychczasowych osiągnięć. Najkrócej jakość życia można zatem zdefiniować jako postrzeganie i ocenę własnego życia w określonym przedziale czasowym w odniesieniu do indywidualnych norm [48].

W pracy fińskich autorów, Katainen i wsp., starano się odpowiedzieć na pytanie jakie czynniki wpływają na jakość życia kobiet uwzględniając jedynie ich wiek. Do badania włączono 6 408 kobiet w wieku 41 – 54 lat. Badanie ukończyło 53% kobiet (3 421). Z uwagi na fakt, że dotychczasowe badania przeprowadzano na dość zróżnicowanych etnicznie populacjach, co dawało jednocześnie dość zróżnicowane wyniki, do badania wybrano grupę kobiet fińskich, gdyż jest to populacja uważana za najbardziej homogeną etnicznie. Jakość życia (QOL) badano używając formularza *Women's Health Questionnaire*, który ocenia siedem grup objawów (aspektów życia): objawy somatyczne, depresyjne, naczynioruchowe, funkcje poznawcze, seksualne, objawy niepokoju/lęku, zaburzenia snu oraz miesiączkowania. Ogólnie gorszą jakość życia (QOL) zaobserwowano u kobiet słabiej wykształconych i otyłych. Wpływ na QOL miało samo nasilenie objawów w badanych siedmiu obszarach. Większe nasilenie objawów zaobserwowano u kobiet starszych, niepracujących (w tym na emeryturze), palących

i pijących regularnie alkohol. Ogólny wniosek z tego badania był taki, że wyższy status socjoekonomiczny i zdrowszy styl życia poprawia zdecydowanie QOL u kobiet w średnim wieku. Stąd, warto zachęcać kobiety do jak najdłuższej aktywności zawodowej i unikania ryzykownych czynników, jak palenie papierosów czy nadużywanie alkoholu. [47]

Warto zwrócić uwagę na wyniki jakie dało randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą o nazwie WISDOM (ang. *The Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause*). Do badania włączono 3721 kobiet w wieku 50-69 lat (średnia wieku 62,9 lat, SD±4,8 lat), a ukończyło je 2130 kobiet. W badaniu tym, inaczej niż we wspomnianym wcześniej badaniu fińskim, oceniano wpływ HTZ na jakość życia po roku stosowania terapii. Kobietydzielano losowo do grupy otrzymującej HTZ (doustnie CEE, skoniugowane końskie estrogeny 0,625 mg/dz. oraz MPA, octan medroksyprogesteronu 2,5/5 mg dz.) lub do grupy placebo. Część kobiet nie ukończyła badania z powodu najczęściej występującego i najbardziej uciążliwego objawu jakim było tkliwość piersi oraz krwawienia z pochwy. Badanie wykazało, że HTZ ma znaczący wpływ na zmniejszenie objawów naczynioruchowych, nieco mniejszy na zmniejszenie bezsenności oraz suchości pochwy. Im silniej objawy wyrażone były na początku badania tym poprawa była większa. Wszystko to rzutowało się na poprawę jakości życia i codziennego funkcjonowania. Oceniając osobno wpływ na nastrój badanie wykazało, że pomiędzy grupami nie ma jednak istotnego statystycznie zmniejszenie częstotliwości epizodów depresji i zaburzeń lękowych. [60].

Wiele jeszcze innych badań pokazuje, że HTZ ma korzystny wpływ na poprawę jakości życia kobiet z objawami okresu przekwitania. W prospektywnym obserwacyjnym badaniu Zatheraeus i wsp., do którego włączono 104 kobiety w wieku 45-65 lat (średnia wieku 52,2 lat) z umiarkowanie lub silnie wyrażonymi objawami menopauzy oceniano wpływ HTZ na poprawę jakości życia mierzoną dość specyficznym wskaźnikiem, a mianowicie chęcią płacenia za leczenie. Otrzymane wyniki pokazały, że objawowe kobiety opisywały poprawę jakości życia po zastosowaniu HTZ, czego skutkiem była właśnie większa chęć płacenia za ten rodzaj terapii [61]. W fińskim badaniu Eviö i wsp. oceniano wpływ HTZ na jakość życia kobiet w wieku 60-70 lat. W grupie stosującej HTZ średnia wieku wynosiła 67,5 lat, a w grupie nie stosującej HTZ 68,9 lat. HRQOL oceniano używając testu opisowego 15D, oceniającego 15 wymiarów codziennego życia: poruszanie się, widzenie, słyszenie, oddychanie, spanie, apetyt, mowę, wydalanie, codzienną aktywność, funkcje poznawcze, dyskomfort, depresja, stres, witalność i aktywność seksualną. Badanie to pokazało, że HTZ poprawia jakość życia w zakresie: apetytu, mowy, wzroku, słuchu i aktywności seksualnej. Najmniejszy wpływ miało

na poprawę snu i dolegliwości bólowych [62]. Natomiast Wiklund i wsp. w randomizowanym 12-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą badali wpływ HTZ w formie transdermalnej w porównaniu do placebo na jakość życia. Do badania włączono 223 kobiety (112 w grupie przyjmującej HTZ średnia wieku $52,4 \pm 4,3$; 111 w grupie placebo średnia wieku $52,9 \pm 4,0$) będące w okresie postmenopauzalnym z objawami klinicznymi menopauzy. W grupie przyjmującej estrogeny transdermalnie (estradiol $50 \mu\text{g}/\text{dobę}$) zaobserwowano statystycznie większą poprawę jakości życia (ogólnej jak i HRQOL) w porównaniu do placebo, jak również ustąpienie problemów związanych z aktywnością seksualną i objawów atrofi urogenitalnej [63]. Warto jeszcze wspomnieć o 2-letnim badaniu duńskim Nielsena i wsp. z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, do którego włączono 335 kobiet i przydzielono losowo do grupy przyjmującej placebo (118 kobiet) lub estrogen ($17\text{-}\beta\text{-estradiol}$, łącznie 217 kobiet) w dawce 150 lub $300 \mu\text{g}/\text{dobę}$ w formie wziewu donosowego. Średni wiek włączonych do badania kobiet wynosił 53 lata. Wyniki tego badania pokazały, że w grupie stosującej $17\text{-}\beta\text{-estradiol}$ zaobserwowano poprawę jakości życia w obszarach: pamięć/koncentracja, objawy naczynioruchowe, zaburzenia snu i aktywności seksualnej, natomiast nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w obszarach: zaburzenia depresyjne/niepokój oraz ogólnym dobrym samopoczuciu [64].

Trzeba mieć świadomość, że menopauza jest także elementem szerszej rozumianego procesu starzenia się organizmu i zmiany jakie zachodzą w czasie jej trwania czasem trudno odróżnić od niego. W pracy Schneider i Birkhäuser [55] omawiają czynniki związane z samą menopauzą oraz inne problemy zdrowotne związane ze starzeniem się, a mające wpływ na ogólnie rozumianą HQOL. Wiele z nich trudno przyporządkować do jednej ze wspomnianych grup, a wymienia się tutaj: występowanie objawów naczynioruchowych, objawów atrofi urogenitalnej, pogorszenie funkcji poznawczych (np. zaburzenia pamięci), zaburzenia nastroju i snu, objawy niepokoju, problemy związane z chorobami przewlekłymi, a także poczucie mniejszej ilości energii oraz spadek aktywności seksualnej. Pośród czynników związanych z samą menopauzą autorzy pracy zwracają uwagę na fakt, że przede wszystkim to objawy naczynioruchowe u kobiet w okresie około- i wczesnopostmenopauzalnym (ale już nie w późnym okresie postmenopauzy) mogą być przyczyną zaburzeń nastroju objawiających się niepokojem i depresją. Natomiast do czynników niezwiązanych z menopauzą, a mających wpływ na HRQOL zaliczają: aktywność fizyczną, zmiany masy ciała, wykształcenie oraz dobre relacje w związku. W pracy fińskich badaczy, Moilanen i wsp., natomiast wykazano, że spadek aktywności fizycznej w każdym wieku wiązał się z gorszym HRQOL. Odwrotnie, wzrost

aktywności fizycznej w znaczący sposób poprawiał HRQOL [58]. Można także znaleźć prace, które pokazują, że aktywność fizyczna zmniejsza objawy menopauzalne, w tym zwłaszcza naczynioruchowe [59]. Na ogólną jakość życia mają wpływ także przewlekłe choroby somatyczne, np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze czy otyłość [55].

W dużym badaniu populacyjnym kobiet w USA starano się odpowiedzieć na pytanie jak objawy menopauzy wpływają na jakość życia. W badaniu wzięło udział 2703 kobiet w wieku 40-65 lat (udział procentowy w poszczególnych grupach: 40-49 lat: 16%, 50-59 lat: 51%, 60-65 lat: 33%). Jako instrumentu badawczego użyto formularza MENQOL (ang. *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*). Zawiera on 29 pytań pogrupowanych w 4 sfery: fizyczną, psychospołeczną, seksualną i naczynioruchową. Badanie pokazało, że kobiety w przedziale wiekowym 60-65 lat miały lepszą jakość życia niż te w grupie 40-44 lat oraz 45-49 lat. Ponadto, biorąc pod uwagę inne czynniki, lepszą jakość życia miały kobiety czynne zawodowo, lepiej wykształcone, aktywne fizycznie, nie palące i o prawidłowej masie ciała. Jednym z najczęściej opisywanych objawów mających ogromny wpływ na jakość życia były wybuchy gorąca, które opisywało 67% badanych kobiet. W tej grupie 7% miało je w ciężkiej postaci (7 lub więcej epizodów w ciągu tygodnia o ciężkim nasileniu), a pozostałe 58% o mniejszej częstotliwości i natężeniu. Wybuchy gorąca, zwłaszcza występujące często i w ciężkiej postaci, mają wpływ na pracę (42,9 %), aktywność społeczną (41,1%), spędzanie czasu wolnego (44,1%), aktywność seksualną (38,3%), a także sen (80,4%), nastrój (66,4%), koncentrację (66,9%), poziom energii (61,4%) oraz ogólną jakość życia (66,7%) [87].

W pracy Pinkerton i wsp. wykazali, że istnieje nawet linearna zależność natężenia wybuchów gorąca, zaburzeń snu i ogólnego zadowolenia z życia. Stąd wniosek i obserwacja, iż redukcja wybuchów gorąca skutkuje poprawą rytmu snu i jakości życia podczas menopauzy (MSQOL, ang. *menopause-specific quality of life*) [56]. W jeszcze innej pracy Blumel i wsp. wykazali, że kobiety w okresie menopauzy mają gorszą jakość życia w wymiarze fizycznym, psychospołecznym, seksualnym oraz z uwagi na występujące objawy naczynioruchowe niż kobiety w okresie premenopauzy wciąż miesiączkujące [57].

W kolejnym badaniu dużym o akronimie SWAN (ang. *Study of Woman's Health Across the Nation*) koncentrowano się na ocenie jakości życia kobiet, u których zastosowano HTZ. SWAN było wielośrodkowym i wieloetnicznym badaniem tych kobiet, które dotychczas nie stosowały HTZ. Do badania włączono 3 102 kobiety, z których w czasie 6-letniej obserwacji 813 rozpoczęło HTZ. Średni wiek w grupie kobiet, które rozpoczęły terapię wynosił 54,3 lata ($SD \pm 19,6$), natomiast grupie nie stosującej HTZ 46,1 lat ($SD \pm 2,7$). Jakość życia oceniano

na podstawie ankiety *Medical Outcomes Study Short Form-36* (MOS SF-36). U części kobiet włączonych do badania nie obserwowano objawów typowych dla menopauzy, podczas gdy u drugiej grupy objawy naczynioruchowe, bezsenność czy suchość pochwy były bardzo częste (występowanie 6 lub więcej dni w tygodniu) lub częste. W tej grupie przeważały kobiety białe, o wyższym statusie socjoekonomicznym oraz odczuwające także więcej objawów somatycznych menopauzy. Po zastosowaniu u nich HTZ zaobserwowano znaczącą poprawę i wycofanie się objawów menopauzy, co w wyraźny sposób wpłynęło na poprawę jakości życia kobiet. Warto zaznaczyć, że podobnie korzystny wpływ na poprawę jakości życia miało przyjmowanie zarówno preparatów doustnych zawierających sam CEE w dawce 0,625 mg jak i systemu transdermalnego uwalniającego 50 µg estradiolu/dzień. [40]

Wspomniane już wcześniej badanie MWHS koncentrowało się na różnych aspektach okresu klimakterium, w tym także na zaburzeniach nastroju pojawiających się w jego przebiegu. Badając zaburzenia nastroju towarzyszące menopauzie okazało się, że występują one najczęściej w okresie okołomenopauzalnym i maleją w postmenopauzalnym, a sprzyjają ich rozwojowi gorsze wykształcenie, gorszy stan zdrowia somatycznego i stan cywilny (wdowy, rozwódki, kobiety w separacji). W badaniu MWHS okazało się również, że nasilenie objawów naczynioruchowych (wybuchy gorąca, zaczerwienienie twarzy) na początku perimenopauzy podaje jedynie 10% kobiety, a największe ich nasilenie ma miejsce na początku menopauzy (50% kobiet) i spada w okresie postmenopauzy (do 20%). Ważną obserwacją z badania jest ta, że nasilenie objawów depresyjnych może być związane z silnie wyrażonymi objawami menopauzy i to właśnie one są przyczyną zaburzeń nastroju. Spośród wszystkich grup kobiet (pre-, peri- i postmenopauzalnych) największe nasilenie depresji występowało u tych, które silniej doświadczały wybuchów gorąca, nocnych potów i problemów z miesiączkowaniem [7]. W badaniu tym nie opisywano wpływu HTZ na objawy depresyjne, choć jak można sądzić zastosowanie tej terapii mogłoby poprawić nastrój i samopoczucie kobiet.

Utian WH i Woods NF w swojej pracy dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wpływu HTZ na jakość życia kobiet po menopauzie. Zauważyli, że pojęcie jakości życia (QOL, ang. *quality of life*) jest na tyle szerokie, że warto je podzielić na ogólną jakość życia (GQOL, ang. *global quality of life*) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HQOL, ang. *health quality of life*), a w stosunku do kobiet w okresie menopauzy i postmenopauzalnym także w relacji do tego okresu (MSQOL, ang. *menopause-specific quality of life*). Na podstawie dostępnych danych literaturowych można powiedzieć, że HTZ ma duży pozytywny wpływ na MSQOL, zwłaszcza

poprzez redukcję objawów menopauzalnych, w tym objawów naczynioruchowych, ale także wpływa na ogólną poprawę samopoczucia określaną jako GQOL. Jak nietrudno domyślić się największą poprawę w obszarze HRQOL oraz MSQOL odczuwają te kobiety, u których objawy menopauzalne się najsilniej wyrażone. [46]

Warto wreszcie od ogólnego terminu QOL lub HRQOL przejść do węższego zagadnienia i zwrócić uwagę na fakt, że w okresie przejścia menopauzalnego bardzo często występują zaburzenia zdrowia psychicznego przejawiające się wahaniem i obniżeniem nastroju, drażliwością, większym poczuciem winy i jednocześnie obwinianiem się, bezsennością, spadkiem libido, zmniejszonym poczuciem własnej wartości, większymi problemami z pamięcią i koncentracją, a także częściej pojawiającymi się zaburzeniami nasilonego lęku i niepokoju [65]. Wszystko to może prowadzić do rozwoju depresji w okresie okołomenopauzalnym, co potwierdzają liczne badania. W badaniu SWAN obserwowano zwiększone ryzyko pojawienia się depresji w okresie wczesnego i późnego przejścia menopauzalnego (według STRAW okresy od -2 do +1). W badaniu *Seattle Midlife Women's Health Study*, do którego włączono 304 kobiety w wieku 35-55 lat wykazano, że w okresie późnego przejścia menopauzalnego ryzyko depresji wzrasta dwukrotnie [66]. Podobne wyniki pokazało badanie *Penn Ovarian Aging Study*, gdzie podczas ośmioletniej obserwacji 231 kobiet zauważono, że nasilenie objawów depresyjnych w okresie przejścia menopauzalnego było 4-rotnie większe niż w okresie premenopauzy [67]. W jeszcze innym 3-letnim badaniu, *Harvard Study of Moods and Cycles*, w którym wzięło udział 460 kobiet w wieku 35-45 lat zaobserwowano znaczące nasilenie objawów depresyjnych w czasie perimenopauzalnym (33% kobiet) w porównaniu do okresu premenopauzy (20% kobiet) [68]. Zachodzi tutaj jeszcze swego rodzaju sprzężenie zwrotne pomiędzy objawami somatycznymi w okresie menopauzy a zaburzeniami nastroju. Objawy naczynioruchowe (wybuchy gorąca, zaczerwienienia twarzy) oraz objawy atrofi urogenitalnej w połączeniu z bezsennością nasilają zaburzenia nastroju i łatwo mogą prowadzić do depresji. Z drugiej strony, kobiety z nasilonymi objawami depresyjnymi silniej odczuwają opisane wcześniej symptomy [69]. Uważa się także, że do rozwoju zaburzeń depresyjnych w czasie menopauzy przyczyniają się zarówno wahania stężenia estradiolu jak i tzw. społeczne stresory, przez co rozumie się np. problemy finansowe i bezrobocie, brak wsparcia społecznego, objaw pustego gniazda czy konieczność podjęcia opieki nad starszymi rodzicami. Dane mówią także, że 1 na 3 kobiety doświadcza objawów psychologicznych (depresja, lęk), a 1 na 4 objawów naczynioruchowych pod postacią wybuchów gorąca i nocnych potów. Im wcześniej objawy takie pojawiają się (np. 3 lata przed

menopauzą), tym szybciej ustępują i odwrotnie – ich późne pojawienie się zwiastuje długie utrzymywanie się [81]. Powstaje zatem uzasadnione pytanie, czy zastosowanie HTZ może poprawić nastrój kobiet w okresie menopauzy.

Do rozwoju depresji w okresie okołomenopauzalnym mogą przyczynić się pewne czynniki ryzyka. Należą do nich: wcześniej rozpoznana depresja, silne objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego i depresja poporodowa, obecne lub uprzednie leczenie antydepresantami (m.in. inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, ang. SSRI, *serotonine selective reuptake inhibitors*), silnie wyrażone objawy naczynioruchowe, bezsenność, otyłość, choroby przewlekłe, stresory psychospołeczne, np. żałoba, bezrobocie i przewlekły stres, palenie i złe warunki ekonomiczne. Okazuje się, że kobiety z rozpoznanyim zespołem napięcia przedmiesiączkowego (PMS, ang. *premenstrual syndrome*) mają 3-krotnie większe ryzyko pojawienia się depresji w okresie przejścia menopauzalnego w porównaniu do kobiet w okresie przed menopauzą bez tego rozpoznania [65]. Podobne czynniki wymieniają włoscy badacze, do których zaliczają: PMS lub depresję poporodową, współistnienie objawów somatycznych (wybuchów gorąca, nocnych potów, bezsenności), brak dotychczasowego leczenia HTZ, a w dalszej kolejności otyłość i niski status ekonomiczny [80]. Uważa się również, że u kobiet bez uprzednio rozpoznawanych zaburzeń nastroju i depresji ryzyko jej pojawienia w okresie okołomenopauzalnym jest dwukrotnie większe niż u kobiet przed menopauzą. Stąd, podczas rozmowy z pacjentką warto zwrócić uwagę na dotychczas występujące zaburzenia nastroju objawiające się nie tylko jako PMS, ale także jako depresja poporodowa lub przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PMDD, ang. *perimenopausal dysphoric disorder*), będące najcięższą formą PMS, gdzie oprócz wzmożonego napięcia, poczucia niskiej własnej wartości pojawiają się objawy takie jak: mastodynia, obrzęki palców, kostek i stóp. W jeszcze innej pracy, Bromberger i wsp. [95] po 7-letniej obserwacji 266 kobiet (średni wiek 45,6 lat) wyróżnili kilka czynników wywołujących depresję: problemy zdrowotne utrudniające codzienne funkcjonowanie, wycofanie z życia społecznego, obciążony wywiad w kierunku nadużywania alkoholu i zaburzeń lękowych. Badacze zauważyli również, że stresująca sytuacja w ciągu ostatniego roku, otyłość lub nadwaga, częste objawy naczynioruchowe (wybuchy gorąca i/lub nocne poty) oraz wcześniejsze leczenie psychiatryczne sprzyjają powstaniu ciężkiej depresji [95].

Na kobiety z takimi zaburzeniami trzeba zatem zwrócić szczególną uwagę, gdyż mają większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji w okresie okołomenopauzalnym. Mimo że nie doczekał się jeszcze oficjalnej akceptacji to w literaturze można napotkać angielski termin

„*reproductive depression*” łączący wszystkie te zaburzenia w jedno, a zaproponowany po raz pierwszy przez Nappi i wsp. [75]. W swej pracy autorzy uważają za sensowne wprowadzenia takiego pojęcia z uwagi na fakt, że u podłoża powstania wszystkich tych zaburzeń leży swoista biologia organizmu kobiety i swoista patogeneza zaburzeń nastroju związanych z działaniem estrogenów. Uważa się również, że menopauza, podobnie jak okres ciąży i poporodowy, tworzą swoiste „okno podatności” na rozwój zaburzeń nastroju, w tym depresji i stanów lękowych. Dodatkowo, kobiety są bardziej narażone na rozwój depresji niż mężczyźni, a okres menopauzy jeszcze zwiększa to ryzyko [82]. Jednak jak zauważają Gordon i Grindler [69] większość danych wskazuje, że szczególnie obciążone ryzykiem rozwoju ciężkiej depresji w czasie przejścia menopauzalnego są kobiety z pozytywnym wywiadem w kierunku depresji.

Konsekwencją ciężkiej depresji może być także próba samobójcza. W wymienianej już kilkakrotnie pracy Grzywa i wsp. [28] opisuje niezaprzeczalny związek samobójstw z chorobami psychicznymi, w tym depresją. Powołując się m. in. na badania Baca-Garcia i wsp. [29] podaje, że 20-50% chorych na schizofrenię i tyleż samo na depresję dokonuje prób samobójczych, co stanowi 20 razy większą liczbę niż w populacji ogólnej. Ponadto, osoby chore na schizofrenię wybierają takie metody, które będą bardziej skuteczne. W tej grupie 42% jako sposób odebrania sobie życia wybierało nadużycie leków, 16 % podcięcie żył, 8% skok z wysokości, 6% powieszenie, a 18% wybrało inne sposoby (np. rzucenie się pod pociąg) [28]. W tej samej pracy autorzy wymieniają także najczęstsze przyczyny targnięcia się na życie w kolejności ich częstotliwości: depresja odpowiada za 33% usiłowań samobójstwa, utrata bliskiej osoby za 17%, niepokój związany z objawami psychiatrycznymi za 13%, reakcja na sytuację stresową w życiu za 12%, nadużycie środków psychoaktywnych za 6%, działanie pod wpływem nakazujących omamów słuchowych za 5%, chęć zwrócenia na siebie uwagi za 2%, a w 12 % przypadków nie udało się zidentyfikować przyczyny.

W drugiej części swojej pracy Grzywa i wsp. [30] potwierdzają także wcześniejsze spostrzeżenia, że zamachów samobójczych dokonują osoby z zaburzeniami psychicznymi takimi, jak: depresja, zaburzenia osobowości, a zwłaszcza o typie osobowości antyspołecznej i chwiejnej emocjonalnej (ang. *bordreline*), uzależnione od alkoholu i narkotyków oraz ze schizofrenią. Zachowania autodestrukcyjne przejawiają także osoby chore przewlekle (w tym na choroby nerek i wątroby), nosiciele wirusa HIV, osoby z chorobą nowotworową, cukrzycą lub stwardnieniem rozsianym.

Z dostępnych danych literaturowych wynika, że HTZ jest skuteczna w leczeniu zaburzeń nastroju o małym i umiarkowanym natężeniu. W wytycznych brytyjskich NICE (ang. *National Institute of Health and Care Excellence*) zaleca w tych przypadkach oprócz HTZ także terapię behawioralno-poznawczą w celu redukcji objawów depresyjnych. Zaleca się również, aby nie rozpoczynać leczenia w takich przypadkach od SSRI ani SNRI (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, ang. *serotonine and noradrenaline reuptake inhibitors*). HTZ, jak podkreślają autorzy wytycznych, zwłaszcza w formie plastrów transdermalnych i zastosowania mikronizowanego progesteronu (u kobiet z zachowaną macicą) jest szczególnie skuteczna w minimalizowaniu objawów naczynioruchowych menopauzy, zapobieganiu osteoporozie oraz w profilaktyce pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych (o ile jest włączona wcześniej) [76].

Istnieją badania, które potwierdzają skuteczność HTZ w prewencji rozwoju depresji w okresie przejścia menopauzalnego i wczesnej postmenopauzy. W pracy Gordon i wsp. wykazali, że zastosowanie HTZ w porównaniu do placebo była skuteczniejsza w zapobieganiu rozwojowi depresji. Do randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą włączono blisko 200 kobiet w wieku 45 – 60 lat (średnia wieku 51 lat) bez stwierdzanych dotychczas zaburzeń nastroju. W jednym ramieniu zastosowano przerywaną HTZ w formie transdermalnego estradiolu (TE, ang. *transdermal estradiol*) w dawce 0,1 mg/dobę oraz mikronizowany progesteron 200 mg/dobę (IMP, ang. *intermittent micronized progesterone*) przez 12 dni w miesiącu w cyklach 3-miesięcznych, a w drugim ramieniu zastosowano odpowiednio placebo (przezskórnie i doustnie). Jak wcześniej zaznaczono prewencja depresji w ramieniu TE+IMP była znacznie skuteczniejsza [77]. Natomiast w brazylijskim badaniu z 2001 r. przeprowadzonym przez Soares i wsp. wykazano skuteczność 17- β -estradiolu w formie transdermalnej i dawce 0,1 mg/dobę w porównaniu do placebo w leczeniu zaburzeń depresyjnych w okresie przejścia menopauzalnego. W badaniu wzięło udział 50 kobiet w wieku 40-55 lat z rozpoznaną perimenopauzą (nieregularne miesiączki, stężenie FSH>25 IU/l) z potwierdzonymi zaburzeniami nastroju zgodnie z kryteriami DSM-IV, w tym: 11 kobiet z dystymią, 13 z depresją, 26 z ciężką depresją (w tej grupie epizod ciężkiej depresji u 14 kobiet rozpoznano po raz pierwszy). Istotną statystycznie poprawę nastroju i wycofanie się objawów depresji stwierdzono w ramieniu kobiet stosujących TE. Badane kobiety w czasie obserwacji nie otrzymywały innego poza TE leczenia [78].

Ciekawe wyniki otrzymano w badaniu KEEPS-Cog (ang. *Kronos Early Estrogen Prevention-Cognitive and Affective Study*), które było częścią badania KEEPS, analizowano

wpływ rodzaju HTZ na funkcje poznawcze i nastrój u kobiet w okresie wczesnej postmenopauzy. Do badania włączono 693 kobiety, których średnia wieku wynosiła 52,6 lat, a od ostatniej miesiączki minęło 1,4 lat. Kobiety losowo przydzielono do 3 ramion badania: 220 przyjmowało przerywaną HTZ jako 0,45 mg/dobę CEE (o-CEE) i 200 mg/dobę mikronizowanego progesteronu (IMP 12 dni/miesiąc), 211 stosowało jako HTZ 50 µg/dobę estradiolu w formie plastra (TE) i 200 mg/dobę mikronizowanego progesteronu (IMP 12 dni/miesiąc), a 263 kobiety zażywały placebo. W żadnym z ramion nie wykazano wpływu zastosowanego leczenia w żadnej z grup na funkcje poznawcze, czego wcześniej spodziewano się. Natomiast analizując wpływ formy leczenia na nastrój (o-CEE+IMP v. placebo oraz TE+IMP v. placebo) istotną statystycznie poprawę nastroju zaobserwowano w grupie przyjmującej doustne estrogeny z połączeniu z mikronizowanym progesteronem (o-CEE+IMP) [79].

Włoscy badacze, Graziottin i Serafini [80] w swojej pracy zwracają uwagę, że to kobiety w porównaniu do mężczyzn są bardziej podatne na rozwój depresji, a choć ma ona w okresie okołomenopauzalnym wieloczynnikową etiologię, to niezwykle ważnym elementem jest wahanie stężenia estradiolu w tym okresie. Podkreślają, że zaburzenia depresyjne mają cięższy i podstępny przebieg, a samo włączenie leków przeciwdepresyjnych może być nieskuteczne. Porównując leczenie łagodnych zaburzeń depresyjnych przy użyciu HTZ, antydepresantów oraz terapii skojarzonej w ich obserwacji najlepszą opcją terapeutyczną jest trzecia, czyli skojarzenie HTZ oraz leków antydepresyjnych, np. SSRI lub SNRI [80].

W przypadku ciężkiej depresji w okresie okołomenopauzalnym leki z grup SSRI lub SNRI pozostają pierwszym wyborem, a co za tym idzie nie powinny być stosowane w terapii depresji lekkiej i umiarkowanej, gdyż tutaj jest miejsce dla HTZ (o czym wspomniano wcześniej). Takie stanowisko znalazło się nie tylko we wspomnianym już brytyjskich wytycznych NICE, a także w stanowisku wyrażonym w 2018 roku przez Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS, ang. *North American Menopause Society*) [65]. Trzeba jednak pamiętać, że SSRI mają kilka ważnych klinicznie działań niepożądanych. Najistotniejszym jest to, że jeśli przyjmowane są dłużej niż 5 lat to zwiększają ryzyko osteoporozy poprzez zmniejszanie gęstości mineralnej kości, co prowadzić może do większej ilości złamań. Do innych działań niepożądanych zalicza się ich działanie kardiotoksyczne i gastroenetrotoksyczne, przyrost masy ciała, bóle głowy, bezsenność oraz zwiększone ryzyko prób samobójczych w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Dodatkowo mogą one wpływać na zdrowie seksualne kobiet poprzez obniżenie libido, anorgazmę

i zmniejszony napęd [83]. Z uwagi na działania niepożądane lub brak skuteczności leczenia szacuje się, że w ciągu pierwszego miesiąca leczenia około 50% pacjentów zaprzestaje terapii, a w ciągu kolejnych 3 miesięcy dalsze 30% [84].

Mając na uwadze powyższe działania trzeba jednocześnie wspomnieć o innych możliwych opcjach terapeutycznych z użyciem leków przeciwdepresyjnych. Dobre efekty dało zastosowanie, niedostępnej w Polsce deswenlafaksyny, co potwierdzono w badaniach Clayton i wsp. [85]. W 8-tygodniowej obserwacji kobiet w okresie około- i postmenopauzalnych z rozpoznaną ciężką depresją oraz po włączeniu dawki 50 mg/dzień deswanlafaksyna już po 2 tygodniach powodowała poprawę nastroju co mierzono przy użyciu skali depresji Hamiltona (HDRS, ang. *Hamilton Depression Rating Scale*). Deswenlafaksyna powodowała również zmniejszenie odczuwania różnego rodzaju dolegliwości bólowych u kobiet.

Leki przeciwdepresyjne mogą nie tylko poprawiać nastrój, ale także redukować objawy naczynioruchowe, zwłaszcza wybuchy gorąca, które jak szacuje FDA występują u 75% Amerykanek [85]. Nie są to objawy zagrażające życiu, ale znacznie pogarszające jakość życia poprzez utrudnienie codziennego funkcjonowania i nasilenie zaburzeń snu. W przypadku, gdy HTZ jest przeciwwskazana paroksetyna staje się dobrą i bezpieczną alternatywą. Rekomendowana została dawka 7,5 mg/dziennie (w Polsce dostępne są tabletki 20 i 40 mg). Skuteczność paroksetyny potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą. Trzeba jedynie zwrócić uwagę na interakcje lekowe paroksetyny, zwłaszcza z tamoksyfenem, gdyż paroksetyna hamując aktywność cytochromu CYP2D6 zmniejsza stężenie metabolitu tamoksyfenu – endoksyfenu, który odpowiada za efekt farmakologiczny związku wyjściowego. W swej pracy Parry B, podaje, że paroksetyna łącznie z wenlafaksyną stanowi leczenie pierwszego rzutu w przypadku nasilonych wybuchów gorąca. Do leków drugiego i trzeciego rzutu zalicza: sertralinę, fluoksetynę, citalopram i deswenlafaksynę (niedostępna w Polsce). Lekami ostatniego rzutu powinny być: duloksetyna, escitalopram, fluwoksamina i mirtazapina [94].

W badaniach klinicznych porównywano także stosowanie HTZ oraz leków przeciwdepresyjnych. Caan i wsp. [54] w badaniu z randomizacją przeprowadzonym w grupie 339 kobiet w wieku 40-62 lat (okres około- i postmenopauzalny) zastosowali 17- β -estradiol doustnie w dawce 0,5 mg/dobę i wenlafaksynę w formie preparatu o powolnym uwalnianiu (XR) 75 mg/dobę. Zakwalifikowane do badania kobiety, podawały dwa lub więcej objawów naczynioruchowych w przebiegu menopauzy i występujących codziennie. W grupie stosującej łącznie 17- β -estradiol i wenlafaksynę w porównaniu do placebo uzyskano znamienne większą

poprawę w zakresie MSQOL. Po dokładniejszej analizie wszystkich obszarów zawierających się w pojęciu MSQOL okazało się, że 17- β -estradiol ma pozytywny wpływ na wszystkie obszary poza dobrostanem psychospołecznym, na który z kolei największy wpływ miała wenlafaksyna. Zarówno 17- β -estradiol jaki i wenlafaksyna nie redukowały dolegliwości bólowych ani niepokoju. Stąd wniosek, że 17- β -estradiol zmniejsza natężenie objawów naczynioruchowych, poprawia zdrowie somatyczne i seksualne, wenlafaksyna natomiast polepsza funkcjonowanie psychospołeczne oraz zmniejsza napięcie i stres.

W badaniach oceniano również wpływ doustnych estrogenów oraz systemów transdermalnych na efektywność leczenia depresji w okresie menopauzy. W odniesieniu do pierwszej formy terapii dane nie są jednoznaczne [70]. Bardziej korzystny efekt osiągany jest po zastosowaniu estrogenów przezskórnie. W jednym z badań, do którego włączono 72 kobiety w wieku 40-60 lat, badano znaczenie bezsenności w rozwoju depresji w okresie menopauzy. Badane kobiety spełniały kryteria rozpoznania depresji oraz bezsenności i przydzielano je do trzech ramion: w pierwszym kobiety otrzymywały 50 μ g 17- β -estradiolu w formie transdermalnej, w drugim 10 mg/dobę zolpidemu, a w trzecim placebo. Obserwacje prowadzono przez 2 miesiące. W podsumowaniu badania stwierdzono, że żadna z opcji terapeutycznych znacząco nie wpływała na poprawę nastroju u kobiet i wycofanie się objawów. Jednak, kiedy dokonano analizy w poszczególnych grupach okazało się, że u kobiet w okresie okołomenopauzalnym (ale nie postmenopauzalnym) wzrost stężenia estradiolu niwelował objawy bezsenności i depresji [71].

Uważa się, że to właśnie wahania stężenia estradiolu w okresie przejścia menopauzalnego, a nie jego utrzymujący się obniżony poziom w okresie postmenopauzalnym wywołuje zaburzenia nastroju i co za tym idzie objawy depresji. Wykazano to w randomizowanym badaniu Yalamanchili i wsp. z udziałem 489 kobiet w wieku 65-77 lat, w którym badano nie tylko wpływ HTZ na poprawę nastroju, ale także kalcytriolu na utratę masy kostnej. Kobiety przydzielono do grupy otrzymujące 0,625 mg/dz. skonjugowanych końskich estrogenów (u kobiet, które nie przeszły histerektomii włączano dodatkowo MPA 2,5 mg/dz.) oddzielnie lub w połączeniu z kalcytriolem, sam kalcyriol lub placebo. W badaniu nie zaobserwowano wyraźnej poprawy nastroju po włączeniu CEE, co badacze wiąźali bardziej z wiekiem pacjentek, a nie samą formą leczenia [72]. Wydaje się więc kluczowe, podobnie jak w przypadku niwelowania innych objawów menopauzalnych, moment włączenia HTZ. Im późniejsze rozpoczynanie terapii, tym jego skuteczność jest mniejsza. Można tutaj jeszcze raz przytoczyć wyniki z badania MWHs, które pokazało, że największe wahania nastroju

występują w okresie okołomenopauzalnym i znacznie maleją w postmenopauzalnym i być może dlatego w badaniu Yalamanchili i wsp. nie uzyskano istotnej poprawy nastroju u kobiet.

Podobne wnioski wyciągnięto z badania STAR*D (ang. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) do którego włączono 896 kobiet w okresie przedmenopauzalnym i 544 postmenopauzalnym. Wszystkie badane kobiety spełniały kryteria rozpoznania depresji i dlatego włączono u nich na okres 12-14 tygodni citalopram, ale jedynie 25% stosowały hormonoterapię: doustną antykoncepcję w okresie przedmenopauzalnym i HTZ w okresie postmenopauzalnym. W grupie kobiet w premenopauzie zanotowano większą poprawę nastroju wówczas, gdy kobiety zażywały citalopram łącznie z doustną antykoncepcją w porównaniu do samego citalopramu. Podobne wyniki otrzymano u kobiet w okresie około- i wczesnym postmenopauzalnym: citalopram i HTZ dawały lepszą poprawę nastroju. Nie zaobserwowano natomiast korzystnego wpływ na poprawę nastroju w grupie kobiet w postmenopauzie leczonych jednocześnie citalopramem i HTZ [73].

Ciekawe obserwacje i wnioski wypływają z pracy australijskich autorek, Hickey i wsp. W swoim artykule, będącym przeglądem dostępnego piśmiennictwa, autorki wskazują możliwe opcje terapeutyczne dla kobiet w okresie menopauzy. W pierwszej części wymieniają strategie nefarmakologiczne o udowodnionej dużej skuteczności w redukcji objawów naczynioruchowych, np. terapia behawioralno-poznawcza, hipnoza, redukcja masy ciała oraz o udowodnionej małej skuteczności, np. stosowanie fitosetrogenów, izoflawonoidów (wyciągi z pluskiwcy gronistej) czy akupunkturę. Nie mają natomiast żadnego wpływu na objawy naczynioruchowe: joga, techniki relaksacyjne czy MBSR (ang. *Mindfulness-Based Stress Reduction*, terapia poznawcza oparta na uważności). W drugiej części autorki pracy wymieniają metody farmakologiczne mające zastosowanie w redukcji objawów naczynioruchowych. Wymieniają tutaj jako skuteczne: SNRI lub SSRI, np. wenlafaksynę (75 mg/dzień) i deswenlafaksynę (100 mg/dzień), fluokestynę i paroksetynę (koniecznie trzeba pamiętać o interakcji z tamoksyfenem). W przypadku uporczywych zaburzeń snu do SSRI lub SNRI w krótkoterminowej terapii można dodać zolpidem w dawce 10 mg/wieczorem (należy pamiętać o uzależniających właściwościach zolpidemu). Skuteczna jest także gabapentyna w dawce 900 mg/dzień lub pregabalina w dawce 75 mg/dzień. Równie skuteczna może być także działająca ośrodkowo klonidyna (100 µg/dziennie), która w porównaniu do wenlafaksyny wykazuje się większą skutecznością w redukcji objawów naczynioruchowych (wenlafaksyna działa za to szybciej niż klonidyna). W przypadku zgłaszanych objawów

suchości pochwy (występujących także jako objawy uboczny u pacjentek po mastektomii i przyjmujących inhibitory aromatazy) zaleca się stosowanie preparatów o działaniu miejscowym, np. żele z estrogenami (ostrożnie u pacjentek z rakiem piersi), środki nawilżające bądź lubrykatny [86].

Natomiast w wymienionej już pracy przeglądowej Barbara Parry [94] dokonuje analizy istniejących różnych schematów leczenia i ich skuteczności. Dobrą opcją terapeutyczną jest połączenie HTZ (w formie doustnej lub przezskórnej) z SSRI, np. fluoksetyną (20 mg/dobę) lub sertralina (50-150 mg/dobę). Podobne dobre efekty daje citalopram (20-60 mg/dobę), ale już jego *S*-enancjomer, escitalopram, daje dobre efekty w monoterapii, podobnie jak duloksetyna (60-120 mg/dobę). Uważa się, że dołączenie estrogenów do SSRI poprawia efektywność działania leków z tej grupy. Tego efektu nie obserwuje się natomiast w przypadku trójęklicznych leków antydepresyjnych (TCA, ang. *tricyclic antidepressants*), które są skuteczne w monoterapii zaburzeń nastroju u kobiet w okresie premenopauzy. Podobnie, estrogeny nie poprawiają efektów wywoływanych przez SNRI, np. wenlafaksynę, ale już połączenie z mirtazapiną daje korzystne efekty. Autorka pracy mówi, że istnieją badania, w których zastosowanie estrogenów (w monoterapii lub w połączeniu z progestagenami) zmniejsza objawy depresyjne w czasie menopauzy. Taki rodzaj terapii jest skuteczny jedynie w przypadku krótko trwających objawów oraz o małym lub umiarkowanym natężeniu. Okazuje się, że estrogeny mają jeszcze jeden ważny punkt uchwytu. Zmniejszają aktywność monoaminooksydazy (MAO, ang. *monoamine oxidase*), która u kobiet z rozpoznaną depresją jest bardzo aktywna i przez to szybko doprowadza do rozkładu m. in. serotoniny [94].

W badaniach własnych w grupie 100 kobiet po samobójczym nadużyciu leków jedynie 12 z nich stosowało HTZ (w badaniu nie koncentrowano się na formie leczenia: doustna lub przezskórna). W tej grupie 10 z nich zauważyło ogólną poprawę nastroju, samopoczucia i funkcjonowania (co można określić angielskim terminem *well-being*). Trzeba jednak jeszcze raz podkreślić, że grupa kobiet stosujących HTZ była na tyle liczebnie mała, że uzyskane wyniki są mało reprezentatywne. Gdyby grupa kobiet stosujących HTZ była większa uzyskane wyniki byłyby bardziej istotne. Można także zaryzykować twierdzenie, że HTZ jest stosowana zbyt rzadko, a być może istnieje jeszcze wśród kobiet opór w mówieniu o menopauzie i jej objawach (jak wspomniano wyżej z tego powodu część kobiet odmówiła udziału w badaniu). Być może sami lekarze zbyt rzadko pytają kobiety o objawy związane z klimakterium. Skoro mimo wszystko 10 z 12 kobiet stosujących HTZ zauważyła poprawę

nastroju i samopoczucia to można przypuszczać, gdyby zdecydowanie więcej kobiet używało tej formy leczenia grupa lepiej funkcjonujących kobiet byłaby jeszcze większa.

Warto jeszcze raz wrócić do problemu wzajemnego wpływu zmian w okresie przekwitania, w tym zaburzeń nastroju i podejmowanych prób samobójczych. W innej swej pracy Baca-Garcia i wsp. próbują znaleźć odpowiedź na pytanie czy niskie stężenie estradiolu i progesteronu wpływa na częstsze podejmowanie prób samobójczych przez kobiety (pierwsze opisane związki samobójstw z fazą cyklu pochodzą już z 1926 roku). Do badania włączono 431 kobiet w przedziale wiekowym 18-92 lat, z których 281 było płodnych i miesiączkowało. Długość cyklu miesięczkowego (średnio 28,8 dnia) oraz samej miesiączki (średnio 4,5 dnia) nie różniła się statystycznie pomiędzy nimi. W badaniu tym określano stężenie FSH, LH, E₂ i PG, a ryzyko samobójstwa określano przy użyciu skali depresji Becka (ang. *Beck Suicide Intent Scale*). Większość badanych kobiet nie była dotychczas leczona psychiatrycznie (269/431), natomiast te, które wymagały leczenia otrzymywały leki przeciwdepresyjne (119/431), przeciwłukowe (140/431) oraz przeciwpsychotyczne (35/431). W badaniu okazało się, że najwięcej prób samobójczych przypadało na okres miesiączki lub pierwszej części cyklu menstruacyjnego (w fazie lutealnej dominowały próby samobójcze u starszych kobiet). Podejmowane w czasie miesiączki próby samobójcze były bardziej poważne, a pacjentki osiągały wyższy wynik w skali depresji Becka. Na częstotliwość popełniania prób samobójczych u miesiączkujących kobiet nie miały wpływu: dotychczasowe leczenie psychiatryczne, zaburzenia nastroju lub używanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia agresywne, podobnie jak rozpoznanie PMS lub PMDD. U kobiet w okresie menopauzy w porównaniu do miesiączkujących zachowania samobójcze były zdecydowanie związane z niskim stężeniem E₂ i PG, bardziej poważne (wyższy wskaźnik skali depresji Becka) oraz niezwiązane z fazą cyklu miesięcznego [88].

Podobne wyniki przedstawili polscy autorzy, Sein Anand i wsp. Badając 151 miesiączkujące pacjentki hospitalizowane w ośrodku toksykologii w Gdańsku podzielili je na cztery podgrupy: miesiączkujące, będące w fazie folikularnej cyklu, pośrodku cyklu lub w fazie lutealnej. Pod względem zaburzeń psychiatrycznych, będących przyczyną próby samobójczej, podzielono wszystkie kobiety również na cztery grupy pod względem rozpoznania: reakcja sytuacyjna, depresja, schizofrenia lub uzależnienie. Analizując dane okazało się, że najwięcej prób samobójczych było podejmowanych podczas menstruacji. Biorąc pod uwagę rozpoznanie psychiatryczne najczęściej u podłoża targnięcia się na życie leżała trudna sytuacja (stąd rozpoznanie: reakcja sytuacyjna) i ten powód dominował w najmłodszej grupie wiekowej

14-21 lat. Pod względem ciężkości zatrucia (oceniano ciężkość zatrucia na podstawie PPS, ang. *Poisoning Severity Score*) zatrucia te należały do lekkich. Natomiast u pacjentek z rozpoznaną depresją, schizofrenią lub uzależnionych od alkoholu dominowały ciężkie zatrucia [90].

Istnieją, poza hormonalnymi, czynniki, które mogą zwiększyć ryzyko samobójstwa. W pracy hiszpańskich autorów, Lopez-Castroman i wsp., wymienia się kilka z nich. Badaniu poddano osoby po próbach samobójczych przyjmowane do oddziałów ratunkowych szpitali w Madrycie i Montpellier, co łącznie stanowiło grupę 1349 osób (odpowiednio w poszczególnych ośrodkach 737 i 612). W badanej grupie 2/3 stanowiły kobiety, a średni wiek badanych wynosił 38,5 lat ($SD \pm 19,5$). Dla 732 osób była to pierwsza lub druga próba samobójcza (36,8% tej grupy stanowili mężczyźni, a 63,2% kobiety), pozostali 617 pacjenci byli po więcej niż 2 próbach samobójczych (27,6% to mężczyźni, a 72,4% to kobiety). Dalsza analiza grupy wykazała, że 41% badanych było stanu wolnego, a 33% w ponownym związku. Pod względem wykształcenia 45,2% stanowiły osoby z wykształceniem średnim, 29,8% z wyższym. Czynnych zawodowo było 57% badanych, natomiast bezrobotnych 28%. Analiza grupy wykazała również, że u 87,2% stwierdzono uprzednio zaburzenia nastroju o różnym nasileniu, a w 52,5% zaburzenia lękowe. Wykazano także większe prawdopodobieństwo popełnienia samobójstwa przez osobę nadużywającą alkoholu lub środków psychoaktywnych. Podsumowując, na podstawie otrzymanych danych można powiedzieć, że najczęstszym samobójcą jest kobieta w około 40-letnia, z wykształceniem średnim, pracująca i będąca stanu wolnego, u której rozpoznano zaburzenia nastroju [89].

We wspomnianej już wcześniej pracy Baca-Garcia i wsp. [29] mówi nie tylko, że ryzyko prób samobójczych u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią czy depresją jest znacząco wyższe niż w populacji zdrowej, ale także samobójstwo przyczynia się do większej śmiertelności tych chorych. Czynniki ryzyka w tej grupie, zwiększającymi prawdopodobieństwo samobójstwa są: płeć męska, rasa kaukaska, małe wsparcie społeczne, wcześniejsze próby samobójcze, przewlekłość choroby z okresami zaostrzeń, obawa przed zaostrzeniem się choroby (zwłaszcza nasileniu objawów wytwórczych w schizofrenii), poczucie utraty kontroli nad chorobą czy wreszcie niepowodzenia dotychczasowego leczenia. Porównując pacjentów ze schizofrenią i ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi okazuje się, że to ci ostatni jednak częściej są przyjmowani do oddziałów ratunkowych po podjętej próbie samobójczej.

Ciekawych wniosków dostarcza praca Michaelisa i wsp. porównująca pacjentów z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) podejmujących pierwszą i kolejne

próby samobójcze. Jest to ważne z uwagi na fakt, że w tej grupie pacjentów po pierwszej próbie samobójczej ryzyko kolejnej jest 40-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (choć istnieją także dane mówiące, że pierwsza może być jednocześnie ostatnią). W pracy analizowano 52 przypadki chorych na CHAD w wieku 21-74 lat (średnia wieku $43,37 \pm 12,43$ lat, średni czas trwania choroby $26,28 \pm 11,82$ lat) przyjętych do szpitala psychiatrycznego w Nowym Jorku. Większość badanych stanowiły kobiety (62%) rasy kaukaskiej. Obie grupy znacząco (pierwsza i kolejna próba samobójcza) nie różniły się pod względem czasu trwania choroby, liczby hospitalizacji, czasu od rozpoznania choroby do pierwszej hospitalizacji czy obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku uzależnienia lub CHAD. Po dokładniejszej analizie okazało się, że ci pacjenci, którzy dokonali więcej niż jednej próby samobójczej mieli bardziej poważne i cięższe usiłowanie podczas pierwszej próby i wzrastało ono z każdą kolejną. W tej grupie dodatkowo częściej obserwowano zaburzenia osobowości typu *bodreline*, fobie oraz głębsze nasilenie fazy depresyjnej, jak również współistnienie uzależnienia, wybuchów agresji i poczucia beznadziei. [91].

We wspomnianej już uprzednio pracy Kleiman i wsp. [92] analizowano czy reaktywność emocjonalna ma wpływa na podejmowanie NSSI i SA w przebiegu depresji i CHAD. Pojęcie reaktywności emocjonalnej oznacza nadmierne przeżywanie bodźców wywołujących emocje, a przejawia się w dużej wrażliwości i małej odporności emocjonalnej (reaktywność emocjonalna jest jednym z siedmiu elementów tworzących temperament). Używając języka psychiatrii można powiedzieć, że emocje u takiej osoby są wygórowane lub nadmiernie żywe, często nieadekwatne do sytuacji. Badanie przeprowadzono na grupie 1 914 studentów (61,4% stanowiły kobiety, 38,6% mężczyźni). Tezą postawioną w badaniu była ta czy reaktywność emocjonalna wpływa na zachowania autodestrukcyjne w przebiegu depresji i CHAD. Autorzy pracy po przeanalizowaniu danych doszli do wniosku, że u kobiet w przebiegu depresji zarówno na niesamobójcze uszkodzenia ciała (NSSI) jak i próby samobójcze (SA) ma wpływ reaktywność emocjonalna. Takiej zależności nie ma natomiast dla płci męskiej. W przypadku CHAD (lub jej podejrzeniu) reaktywność emocjonalna może nasilać związek tej choroby z niesamobójczymi uszkodzeniami ciała, natomiast nie udało się udowodnić takiej zależności między CHAD a próbami samobójczymi zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn [92]. Można stąd wyciągnąć wniosek, że kobiety są osobami bardziej emocjonalnymi niż mężczyźni i samo przeżywanie emocji jest u nich intensywniejsze. Zatem, jeśli na tę podatność związaną z płcią nałożą się problemy związane z okresem

menopauzy nietrudno zrozumieć dlaczego w tych okolicznościach pojawiają się zaburzenia nastroju w postaci dystymii lub depresji.

Warto jeszcze przyjrzeć się jak i czy obciążony wywiad chorobowy wpływa na większe ryzyko rozwoju depresji i prób samobójczych. Wcześniej już wspomniano, że pod szczególnym nadzorem powinny znaleźć się te kobiety, u których wcześniej rozpoznawano zaburzenia takie jak: depresja poporodowa, PMS lub PMDD. U nich ryzyko rozwoju zaburzeń nastroju w czasie menopauzy jest trzykrotnie większe niż u kobiet bez takich rozpoznań. Natomiast u kobiet nie doświadczających dotychczas zaburzeń nastroju sama menopauza zwiększa je 2-krotnie w porównaniu do okresu przedmenopauzalnego [93], zwłaszcza u tych kobiet, które doświadczają silnych wybuchów gorąca. Zaburzenia depresyjne dotyczą bardziej kobiet w okresie okłomenopauzalnym niż przed- lub pomenopauzalnym. Statystyki mówią także, że około 75% kobiet w tym okresie doświadcza różnego stopnia zaburzeń nastroju i snu [94].

W metaanalizie 19 badań klinicznych Hawton i wsp. podają kilka czynników ryzyka targnięcia się na własne życie. Do najważniejszych z nich zaliczają: płeć męską (niezależnie od statusu materialnego, stanu cywilnego, diety czy zatrudnienia), obciążony wywiad rodzinny w kierunku różnych chorób psychicznych, wcześniejsze próby samobójcze, silne poczucie beznadziei (natomiast nie znaleziono związku między poczuciem winy, zaburzeniami snu, utratą masy ciała, wyczerpaniem, zaburzeniami koncentracji, hipochondrią a większym ryzykiem samobójstwa), wcześniejszy epizod ciężkiej depresji, zaburzenia osobowości (zwłaszcza osobowość chwiejna emocjonalnie, czyli *bordeline*) oraz współistnienie uzależnienia od alkoholu lub narkotyków. W pojedynczych badaniach wykazano natomiast związek zaburzeń pamięci, zmniejszeniem dbania o siebie, obecności nieuleczalnej choroby a większym ryzykiem samobójstwa. Jeszcze inne pojedyncze badania pokazały, że rozpoczęcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi lub zmiana dawki, a także okres 12 tygodni od wypisu ze szpitala psychiatrycznego wiązały się ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Autorzy pracy piszą także, że 9 na 10 samobójców ma problemy psychiczne, z czego 50-75% najczęściej ma rozpoznaną depresję, a co szósty samobójca jest leczony z powodu depresji. Natomiast 25% z tej grupy jest w kontakcie z psychiatrą tuż przed śmiercią. Hawton i wsp. ponadto sugerują wzmocnienie roli lekarza pierwszego kontaktu i wyczerpanie go na sygnały ostrzegawcze, gdyż jak się okazuje 50% popełniających samobójstwo ma z nim kontakt 3 miesiące przed śmiercią, 40% miesiąc, a 20% tydzień przed targnięciem się na własne życie [96].

W bardzo długiej obserwacji, bo trwającej 49 lat i obejmującej lata 1960-1999, Thomson starał się odpowiedzieć na pytanie jak w zależności od płci z towarzyszącym rozpoznaniem depresji kształtuje się częstotliwość samobójstw. Analizie poddał populację mieszkańców dwóch miast w Wielkiej Brytanii (Chichester i Salisbury) i analizował retrospektywnie przypadki osób, u których rozpoznano ciężką depresję. Po analizie danych okazało się, że średnio śmiertelność z powodu samobójstw w tych dwóch miastach na przestrzeni lat wynosiła 3,4%. Statystycznie w badanym okresie kobiety popełniały częściej samobójstwo niż mężczyźni (16:3). W grupie kobiet 13 z 16 miało rozpoznaną depresję endogenną, a pozostałe 3 z 16 depresję reaktywną i to kobiety z depresją endogenną częściej dokonywały samobójstwa. Natomiast w populacji ogólnej, jak wynika z pracy Oquendo i wsp., zaburzenia lub objawy depresyjne są częściej połączone z samobójstwami wśród kobiet. Ryzyko samobójstwa zwiększają również wcześniejsze próby samobójcze (ogólnie 6-krotnie większe, a każda próba w przeszłości zwiększała to ryzyko 3-krotnie), myśli samobójcze, poczucie bezsensu, palenie papierosów i osobowość typu *borderline*. Natomiast wśród mężczyzn ryzyko samobójstwa zwiększa (każdy z czynników 3-krotnie): obciążony wywiad rodzinny, nadużywanie narkotyków, palenie papierosów, osobowość typu *borderline* i wczesna izolacja od rodziców. Nie wymienia się jako czynnika zaburzeń depresyjnych [98]. Z drugiej jednak strony, Blair-West i wsp. mówią, że epizod ciężkiej depresji zwiększa dużo bardziej to ryzyko pośród mężczyzn. Ryzyko to zwiększają wcześniejsze leczenie psychiatryczne i nadużywanie alkoholu i narkotyków. Oszacowano, że średnie ryzyko popełnienia w ciągu życia samobójstwa przez mężczyznę wynosi 7%, a przez kobietę 1%. Na podstawie modeli matematycznych wyliczono także, że ryzyko samobójstwa mężczyzn do kobiety wynosi 10:1 w populacji poniżej 25 roku życia i 5,6:1 w populacji dorosłych [99].

W niniejszym badaniu zauważono silną dodatnią korelację obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób psychicznych i podejmowanych prób samobójczych: u tych pacjentek, u których w najbliższej rodzinie stwierdzano przypadki depresji, schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej częściej dokonywały one próby samobójczej. Jak wcześniej wspomniano dodatni wywiad rodzinny stanowi spore obciążenie emocjonalne, a wychowywanie się w takim środowisku być może utrzucać nieprawidłowe reakcje oraz wzorce zachowań. Zatem podczas zbierania wywiadu lekarskiego warto zwrócić także uwagę na wywiad rodzinny jako zwiększający ryzyko podjęcia próby samobójczej, oprócz takich zaburzeń jak PMS, PMDD czy depresja poporodowa. Wszystkie one znacząco zwiększają ryzyko targnięcia się na życie kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Podsumowując, można powiedzieć, że HTZ stanowi ważną i bardzo potrzebną formę leczenia w okresie menopauzy, zwłaszcza przy silnie wyrażonych objawach naczynioruchowych. Przy włączaniu leczenia, jak w każdym innym przypadku, należy rozważyć wszelkie wskazania, ale także przeciwwskazania do jej włączenia. HTZ niwelując nie tylko objawy naczynioruchowe lub somatyczne, wpływa także na poprawę nastroju, a co za tym idzie ogólny dobrostan kobiety. Potrzeba jednocześnie sporej części kobiet uświadomić, aby nie unikały i krępowały się podejmować rozmów z lekarzami na temat menopauzy, także w kontekście HTZ.

Ograniczeniem niniejszego badania własnego była trudność pozyskania pacjentek do badania. Część z nich brak zgody na udział w badaniu tłumaczyła zupełnym brakiem objawów przekwitania, mówiąc, że ich ten problem nie dotyczy. Spora grupa kobiet krępowała się odpowiadać na pytania, a część czuła się zawstydzona pobytem w oddziale toksykologii i jak najszybciej chciała opuścić szpital. Kilka z pacjentek ustnie wyraziło zgodę na udział w badaniu po czym opuściły szpital pozostawiając pustą ankietę.

Kolejnym ograniczeniem była mała grupa kobiet stosująca HTZ. Z całej 100-osobowej grupy badanej jedynie 12 kobiet przyznawało się do używania tej formy terapii substytucyjnej. Na taki stan rzeczy może mieć wpływ kilka czynników. Jak wcześniej wspomniano liczna grupa pacjentek oświadczała, że problem menopauzy ich nie dotyczy i nie zauważają wyraźnej zmiany w ich życiu związanej z tym okresem. Dla wielu kobiet mimo wszystko temat menopauzy pozostaje swego rodzaju tabu. Problemem pozostaje także dostępność do specjalistycznej opieki ginekologicznej. W badaniu większość kobiet mieszkała na wsi i w małych miastach, gdzie miało utrudniony dostęp do takiej opieki. Dla wielu kobiet z tych terenów dojazd do większego miasta jawił się jako problem nie do rozwiązania z powodu ograniczonego dostępu do środków transportu (prywatnego lub publicznego).

VI. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wykazano istotną zależność między stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej a poprawą samopoczucia i nastroju wśród badanych kobiet. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy stosowaniem hormonalnej terapii a zmniejszeniem epizodów depresji i prób samobójczych.
2. Wykazano istotną zależność pomiędzy obciążonym rodzinnym wywiadem chorobowym w kierunku chorób psychicznych a częstością prób samobójczych. Kobiety, u których co najmniej jeden z rodziców leczony był psychiatrycznie, częściej podejmowały próby samobójcze. Obciążony wywiad rodzinny nie miał jednak wpływu na wystąpienie i rozwój choroby psychicznej u badanej kobiety, np. depresji.
3. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy różnymi formami psychoterapii (indywidualna, grupowa lub obie) a jej wpływem na poprawę nastroju i zmniejszenie lub wycofanie objawów depresyjnych. Każda z form była równie skuteczna, a wybór konkretnej był indywidualnym wyborem danej kobiety.

Streszczenie

Wstęp: Menopauza jest kluczowym momentem w trakcie procesu zwanego przekwitaniem, czyli klimakterium. W jego trakcie dochodzi do wygasania czynności jajników i spadku produkcji estradiolu. Zmiany jakie zachodzą w organizmie kobiety nie ograniczają się jedynie do zaprzestania miesiączkowania i pozbawienia jej zdolności do prokreacji. W czasie przekwitania pojawiające się zmiany mają wpływ na jej zdrowie somatyczne, psychiczne oraz codzienne funkcjonowanie. Bardzo często obserwowanym objawem są wahania nastroju, prowadzące także do rozwoju depresji. Takie czynniki jak: trudna sytuacja rodzinna, problemy w pracy, zła sytuacja materialna mogą przyczyniać się do jeszcze większego pogorszenia nastroju. Zdarza się wówczas, że kobieta decyduje się popełnić samobójstwo, nie widząc żadnego innego wyjścia z tak krytycznej sytuacji. Na podjęcie próby samobójczej mogą mieć również wpływ pewne cechy osobowości, a mianowicie: słabo wykształcone mechanizmy radzenia sobie ze stresem, typ D osobowości, czyli osobowość stresowa, niskie zadowolenie z życia oraz wysoki poziom lęku. Dodatkowo, obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób psychicznych, takich jak: schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa czy depresja również zwiększają ryzyko samobójstwa, utrwalając pewien sposób zachowania i reagowania w sytuacji kryzysu. Przeciwwagą dla wszystkich wymienionych czynników ryzyka, a nade wszystko objawów przekwitania, może być hormonalna terapia zastępcza (HTZ). Jest to skuteczna forma leczenia substytucyjnego w tym niekiedy trudnym dla kobiety okresie.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy była analiza czy stosowanie lub nie HTZ wpływa na poprawę nastroju kobiet w okresie okołomenopauzalnym, częstotliwość występowania depresji oraz częstotliwość ostrych zatruć w celach samobójczych poprzez nadużycie leków. Kolejnym celem pracy była analiza czy obciążony rodzinny wywiad chorobowy, rozumiany jako rozpoznanie depresji i innych chorób psychicznych u członków najbliższej rodziny, koreluje z częstością podjęcia próby samobójczej wśród badanej grupy kobiet oraz rozpoznaniem depresji. Jeszcze jednym celem było przeanalizowanie jakie formy psychoterapii są najbardziej skuteczne u kobiet z depresją w badanej grupie.

Materiały i metody: W niniejszym badaniu jako narzędzia użyto specjalnie przygotowanej ankiety, która zyskała aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Ankieta składa się z trzech części: medycznej, metryki i części psychologicznej. Część medyczna zawierała skale menopauzy według Greene'a oraz pytania o dotychczasowy wywiad chorobowy, wywiad rodzinny, stosowanie HTZ,

wcześniejsze próby samobójcze oraz formy leczenia psychiatrycznego i wsparcia psychologicznego. Metryka zawierała informacje dotyczące wieku, stanu cywilnego, źródła dochodów i utrzymania się oraz miejsca zamieszkania. Ostatnia część, psychologiczna, składała się z czterech testów: miniCOPE, oceniającego sposoby radzenia sobie ze stresem, DS14 badającego czy dana osoba nie wykazuje cech osobowości stresowej, czyli typu D osobowości, test SWLS oceniający satysfakcję z życia oraz test STAI badający nasilenie lęku jako stany (chwilowej emocji) i cechy (stałego atrybutu osobowości).

Wyniki: W badaniu uczestniczyło 100 kobiet w wieku 45-55 lat. Statystyczna kobieta biorąca udział w badaniu to mężatka, czynna zawodowo, z wykształceniem zawodowym i mieszkająca na wsi. Analizując otrzymane wyniki skali menopauzy Greene'a okazało się, że najczęściej występującymi i najbardziej uciążliwymi objawami były: uczucie napięcia i zdenerwowania, drażliwość i bezsenność. W badanej grupie kobiet 56% podjęło próbę samobójczą po raz pierwszy, natomiast dla 48% była druga i kolejna próba. Większość, bo 78% kobiet miało wcześniej rozpoznaną depresję, a jedynie 22% nie miały takiego wywiadu. Najmniejszą grupę, zaledwie 12% kobiet, stanowiły te, które stosowały HTZ. Po przeanalizowaniu wszystkich otrzymanych wyników okazało się, że HTZ poprawia ogólne samopoczucie kobiet, choć jednocześnie nie chroni przed rozwojem depresji oraz nie zmniejsza częstotliwości kolejnych prób samobójczych. Obciążony wywiad rodzinny jest czynnikiem ryzyka podejmowania próby samobójczej, stanowiąc głęboko zakorzeniony w psychice wzorzec zachowania i reagowania w sytuacji kryzysu. Ostatnim wnioskiem był ten, że żadna z form psychoterapii (indywidualna, grupowa lub obie) nie ma przewagi jedna nad pozostałymi, a wybór zależy od indywidualnych preferencji kobiety.

Dyskusja: W piśmiennictwie można znaleźć informacje o dobroczynnym wpływie HTZ na zdrowie somatyczne (np. prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, osteoporozy) jak również psychicznego (zwłaszcza w lekkich zaburzeniach nastroju, gdyż w ciężkich zalecane jest również stosowanie leków przeciwdepresyjnych). Preferuje się preparaty podawane drogą parenteralną (np. plastry). Dla kobiet po histerektomii proponuje się stosowanie samych estrogenów, dla pozostałych łącznie z progesteronem, zwłaszcza w formie mikronizowanej. Podkreśla się także, że dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób psychicznych stanowi swego rodzaju obciążenie i stwarza ryzyko łatwiejszego i szybszego podejmowania zachowań autodestrukcyjnych w sytuacji kryzysowej. Owo obciążenie rodzinne jest zatem swego rodzaju wzorcem zachowania, niekiedy tak głęboko tkwiącym w psychice danej osoby, który trudno zignorować i zwalczyć.

Summary

Introduction: The menopause is a key moment in the process known as climacteric. During its course, ovarian function is extinguished and estradiol production decreases. The changes that take place in a woman's body are not limited only to the cessation of menstruation and depriving her ability to procreate. During menopause, the changes that occur affect woman somatic and mental health as well as everyday functioning. Mood swings are a very common symptom, which also leads to the development of depression. Factors such as: difficult family situation, problems at work, bad financial situation may contribute to an even greater deterioration of mood. It happens then that a woman decides to commit suicide, seeing no other way out of such a critical situation. Some personality traits may also affect the attempted suicide, namely: poorly developed mechanisms of coping with stress, type D personality (distressed personality), low life satisfaction and a high level of anxiety. In addition, a burdened family history of mental illnesses such as schizophrenia, bipolar disorder or depression also increases the risk of suicide, perpetuating a certain way of behaving and reacting in a crisis situation. Hormone replacement therapy (HRT) may be a counterweight to all of these risk factors, and above all to the symptoms of menopause. It is an effective form of substitution treatment in this difficult period for a woman.

Aim of the study: The aim of this study was to analyze whether the use of HRT does or does not improve the mood of women in the perimenopausal period, the frequency of depression and the frequency of acute intoxication for suicidal purposes through drug abuse. Another aim of the study was to analyze whether the burdened family medical history, understood as the diagnosis of depression and other mental illnesses in close family members, correlates with the frequency of attempting suicide among the studied group of women and the diagnosis of depression. One more goal was to analyze what forms of psychotherapy are most effective in women with depression in the study group.

Materials and methods: In this study, a specially prepared questionnaire was used as a tool, which was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of K. Marcinkowski in Poznań. The survey consists of three parts: medical, demographic data and psychological part. The medical part included menopause scales according to Greene and questions about the medical history, family history, use of HRT, previous suicide attempts and forms of psychiatric treatment and psychological support. The demographic data contains information

on age, marital status, source of income and subsistence, and place of residence. The last part, psychological, consisted of four tests: miniCOPE, assessing the ways of coping with stress, DS14 assessing whether a given person does not exhibit any stress personality traits, i.e. type D personality, SWLS test assessing life satisfaction, and the STAI test assessing the severity of anxiety (momentary emotion) and trait (permanent personality attribute).

Results: 100 women aged 45-55 participated in the study. The statistical woman participating in the study is a married woman, professionally active, with vocational education and living in the countryside. Analyzing the obtained results of the Greene menopause scale, it turned out that the most common and most troublesome symptoms were: feeling of tension and nervousness, irritability and insomnia. In the studied group of women, 56% attempted suicide for the first time, while for 48% there was a second and subsequent attempt. The majority, 78% of women, had previously been diagnosed with depression, and only 22% did not have such an interview. The smallest group, only 12% of women, were those who used HRT. After analyzing all the obtained results, it turned out that HRT improves the general well-being of women, although it does not protect against the development of depression and does not reduce the frequency of subsequent suicide attempts. A burdened family history is a risk factor for making a suicide attempt, being a pattern of behavior and reaction in a crisis, deeply rooted in the psyche. The final conclusion was that none of the forms of psychotherapy (individual, group or both) has one advantage over the others, and the choice depends on the individual preferences of the woman.

Discussion: The literature describes the beneficial effects of HRT on somatic health (e.g. prevention of cardiovascular diseases, osteoporosis) as well as mental health (especially in mild mood disorders, as in severe cases the use of antidepressants is also recommended). Parenteral preparations (e.g. patches) are preferred. For women after hysterectomy, it is recommended to use estrogens alone, for others together with progesterone, especially in the form of micronized. It is also emphasized that a burdened family history is a kind of burden and creates the risk of easier and faster self-destructive behavior. This family burden is therefore a kind of behavior pattern, sometimes deeply embedded in the psyche of a given person, which is difficult to ignore and combat.

Piśmiennictwo

1. Greene JG. Constructing a standard climacteric Scale. *Maturitas*. 1998 May 20;29(1):25-31
2. The menopause transition. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90(5): 61-65
3. Pawelczyk L, Banaszewska B. Cykl miesięczkowy. Rozdz. w: *Ginekologia i położnictwo*. Red: Bręborowicz G.H. PZWL, Wyd. II zmienione, Warszawa 2019, tom 2 str. 17-33
4. Kujawa M. Układ rozrodczy żeński. Rozdz. w: *Histologia*. Red. Ostrowski K. PZWL, Wyd. II, Warszawa 2015
5. Granner DK. Hormony kory nadnerczy i hormony gonadalne. Rozdz. w: *Biochemia Harpera*. Red. Kokot F. PZWL, Wyd. III, Warszawa 1995, 629-644 i 652-670
6. Pajszczyk-Kieszkiewicz T. Fizjologia rozrodu. Rozdz. w: *Fizjologia człowiek a z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Red. Traczyk W., Trzebski A. PZWL, Wyd. III zmienione i uzupełnione, Warszawa 2019, 865-889
7. Harlow SD, Grass M, Hall JE, Lobo R et al. Executive summary of Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr; 19(4): 387-395
8. Krawczyńska M, Słowińska-Srzednicka J. Zastosowanie oznaczeń hormonu antymüllerowskiego (AMH) w diagnostyce chorób endokrynnych. *Post N Med*. 2016; 19(12): 921-928
9. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Garcia CR. Anti-müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May; 97(5): 1673-1680
10. Dębski R. Niepłodność. Rozdz. w: *Wielka interna. Endokrynologia*. Red: Zgliczyński W. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, str. 533-547
11. https://www.alaboratoria.pl/badanie/8059/inhibina_b
12. Fleming R, Seifer DB, Fratovelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2015 Oct; 31(4): 486-496

13. Grande M, Borobio V, Jimenez JM, Bennasar M et al. Antral follicle count as a marker of ovarian biological age to reflect the background risk of feral aneuploidy. *Hum Reprod.* 2014 Jun; 29(6): 1337-1343
14. La Manca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C et al. Age-specific normogram for the decline in antral follicle count through the reproductive period. *Fertil Steril.* 2011 Feb; 95(2): 684-688
15. Wiweko B, Prawesti DM, Hestiantoro A, Sumapraja K et al. Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti- müllerian hormone. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Dec; 30(12): 1563-1567
16. Neugarten BL, Kraines R. Menopausal symptoms in women of various ages. *Psychosom Med.* 1965 May-Jun; 27: 266-273
17. Alder E. The Blatt Kupperman menopause index: a critique. *Maturitas.* 1998 May 20; 29(1): 19-24
18. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *J Psychosom Res.* 1976; 20(5): 425-430
19. Jurczyński Z, Ogińska-Bulik N. Narzędzia pomiaru stresu i radzenia sobie ze stresem. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2009 r.
<https://www.practest.com.pl/npsr-narz%C4%99dzia-pomiaru-stresu-i-radzenia-sobie-ze-stresem>
20. Jurczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2009
<https://www.practest.com.pl/npsr-narz%C4%99dzia-pomiaru-stresu-i-radzenia-sobie-ze-stresem>
21. Ogińska-Bulik N. Rozwój po traumie u osób, które doświadczyły zawału serca – rola osobowości typu D. *Psychiatria.* 2014; 11(2):107-113
22. Lipczyński A. Normalizacja State-Trait Anxiety Inventory (STAI) i możliwość jego stosowania w terapii osób uzależnionych od alkoholu. Instytut Psychologii Zdrowia Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, w: www.psychologia.edu.pl/czytelnia

23. Grzywa A, Kucmin A, Kucmin T. Samobójstwa – epidemiologia, czynniki, motywy i zapobieganie. Cz. I, Pol. Mer. Lek. 2009; XXVII (161): 432-436
24. Kijanka R, Rak M, Białoń P, Dudek M. Gdy śmierć przychodzi w milczeniu-analiza prób samobójczych w Polsce w l. 2013-2017. Na ratunek. 2018; 4: 60-64
24. The World Health Report 2001 Mental Health: new understanding, new hope. WHO Genewa 2001; 1-169; ISBN 924 1562013; ISSN 1020 - 311
25. Szymańczak J. Samobójstwa Polaków - analizy. Biuro analiz sejmowych nr 6 (126) 15 kwietnia 2015, ISSN 1899-1114
26. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/zamachy-samobojcze-w-2016-r-,5,1.html> (GUS, Warszawa 8 września 2017 r.)
27. Brodziak Wł. Program zapobiegania samobójstwom w Polsce na lata 2012-2015. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2012 w: www.mz.gov.pl zał. 4
28. Mroziak B. 10 września - światowy dzień zapobiegania samobójstwom. Suicydologia 2006; 2(1): 120-124
29. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Sastre CD at al. Suiucidal behavior in schizophrenia and depression: a comparison. Schizophr Res. 2005 Jun; 75(1): 77-81
30. Grzywa A, Kucmin A, Kucmin T. Samobójstwa – epidemiologia, czynniki, motywy i zapobieganie. Cz. I Pol. Mer. Lek. 2009; XXVII (164):174-176
31. Światowa Organizacja Zdrowia i Polskie Towarzystwo Suicydologiczne. Zapobieganie samobójstwom: Poradnik dla pracowników podstawowej opieki zdrowotnej. Genewa-Warszawa 2003, 1- 24 w: <http://www.ipin.cdu.pl/towsuicyd> ISBN 83-918777-2-8
32. Światowa Organizacja Zdrowia i Polskie Towarzystwo Suicydologiczne. Zapobieganie samobójstwom: Poradnik dla lekarzy pierwszego kontaktu. Genewa- Warszawa 2003, 1- 23 w: <http://www.ipin.cdu.pl/towsuicyd> ISBN 83-918777-1-X
33. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopausal transition. Maturitas. 2008 Sep-Oct; 61(1-2): 4-16
34. Bartensen R, van de Weijer PH, van Gend S, Foekema H. Climacteric symptoms in a representative Dutch population sample as measured with Greene Climacteric Scale. Maturitas. 2001 Apr 20; 38(2): 123-128

35. Chattha R, Kulkarni R, Nagarathna R, Nagendra HR. Factor analysis of Greene's Climacteric Scale for Indian women. *Maturitas*. 2008 Jan 20; 59(1): 22-27
36. Indira SN, Murthy VN. A factor analytic study of menopausal symptoms in middle age women. *Indian J Clin Psychol*. 1980 May; 7(20):125-128
37. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in a Equadorian population with Greene Climacteric Scale. *Maturitas*. 2005 Jul 16; 51(3): 236-245
38. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phase of Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2; 310(13):1353-1368
39. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods and baseline characteristics. *Control Clinical Trials*. 1998 Aug; 19(4): 314-335
40. Hess R, Colvin A, Avis NE, Bromberger JT et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2008 May-Jun; 15(3): 422-428
41. Spilker B, Revicki DA. Taxonomy of quality of life. W: Spilker B (red.) *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Filadelfia-Newy Jork 2. wydanie: Lippincott-Raven; 1996: 25-31
42. Radecka B. Jakość życia uwarunkowana zdrowiem – znaczenie i sposoby oceny u chorych na nowotwory. *Curr Gynecol Onkol*. 2015; 13(3): 172-179
43. Trzebiatowski J. Jakość życia w perspektywie nauk społecznych i medycznych – systematyzacja ujęć definicyjnych. *Hygeia Public Health*. 2011; 46(1): 25-31
44. Schipper H. Quality of life: principles of the clinical paradigm. *J Psychosocial Oncol* 1990; 8:171-185
45. Kutlesic RM, Popovic J, Stefanovic M, Vukomanovic P et al. Menopausal hormone therapy benefits and different forms. *Med Pregl*. 2016 Jul; 69(7-8): 247-254

46. Utian W, Woods N. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause*. 2013 Oct; 20(10): 1098-105
47. Katainen RE, Siirtola T, Engblom JR, Errkola R et al. A population-based survey of quality of life in middle-aged Finnish women. *Menopause*. 2015 Apr; 22(4): 402-413
48. The WHOQOL Group: The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov; 41(10): 1403-1409
49. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat hormonalnej terapii menopauzy – stan wiedzy na grudzień 2013 r. *Prz Menopauzalny*. 2014; 18(1): 1-12
50. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. *Ginekol Pol*. 2007; 78: 895-898
51. Byington RP, Furber CD, Herrington DM, Herd J et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease. HERS-B mode study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1; 22(10): 1692-1697
52. Simon T, de Jonage-Canonico MB, Oger E, Wahl D et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan; 4(1): 71-76
53. Daly E, Vessey M, Hawkins MM, Carson JL et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996 Oct; 348 (9033): 977-980
54. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot-flashes. *Menopause*. 2015 Jun; 22 (6): 601-615
55. Schneider HP, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017 Jun; 20(3): 187-194
56. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Capelleri JC et al. Relationships between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause*. 2016 Oct; 23(10): 1060-1066

57. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*. 2000 Jan; 34(1): 17-23
58. Moilanen JM, Aalto AM, Raitanen J, Hemminki E, et al. Physical activity and change in quality of life during menopause – an 8-year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Jan 23;10:1-7
59. Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 1998 Jun 3; 29(2): 139-146
60. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomized controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 21; 337: 1190-1198
61. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand RT. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Oct;104(10): 1191-1195
62. Eviö S, Pekkarinen T, Sintonen H, Tiitinen A et al. The effect of hormone therapy on the Health-related quality of life in elderly women. *Matiritas*. 2007 Feb; 56(2): 122-128
63. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regiment of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Mar; 168: 823-830
64. Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo-controlled study. *Maturitas*. 2006 Jan 20; 53(2): 184-190
65. Leonhardt M. Low mood and depressive symptoms during perimenopause – should general practitioners prescribe hormone replacement therapy or antidepressants as first-line treatment? *Post Reproductive Health*. 2019 Sept; 25(3): 124-130
66. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY et al. Depressed mood during the Menopausal transition and early postmenopause: observation from the Seattle Midlife Women’s Health Study. *Menopause*. 2008 Mar-Apr; 15(2): 223-232
67. 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 Apr; 63(4): 375

68. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW et al. Risk for new onset of depression during The menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr; 63(4): 385-390
69. Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Dec; 16(22): 517-523
70. Ross L, Alder E, Cawood RH, Brown J et al. Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 1999 Jun; 20(2): 88-96
71. Joffe H, Petrill LF, Koukopoulos A, Viguera AC et al. Increased estradiol and improved sleep, but hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun; 96(7): 1044-1054
72. Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in elderly postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause*. 2012 Jun; 19(6): 697-703
73. Kornstein SG, Toups M, Rush J, Wisniewski SR et al. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *J Women's Health*. 2013 Feb; 22(2): 121-131
74. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31; 336(7655): 1227-1237
75. Nappi RE, Tonani S, Santamaria V, Ornati A et al. Luteal phase dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Ital J Psych*. 2009 Mar; 28(1): 27-33
76. The NICE Guideline- Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016 Aug; 19(5): 426-429
77. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K et al. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018 Feb; 75(2): 149-157

78. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of Depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Jun; 58(6): 529-534
79. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015; 22(5): 564-578
80. Graziottin A, Serafin A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause*. Int 2009 Jun; 15(2): 76-81
81. Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relations to menopausal transition. British prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Feb 8; 344: 402-412
82. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E, Gibbs Z et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012 Oct; 73(2): 127-133
83. Andrews PW, Thompson JA, Amstadter A, Neale MC. Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. *Front Psychol*. 2012 Apr; 3: 117-136
84. Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept in recovery in major depression. *Psychol Med*. 2007 Mar; 37(3): 3017-317
85. Orleans RJ, Li L., Kim MJ, Guo J et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med*. 2014 May 8; 370(19): 1777-1779
86. Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ*. 2017 Nov; 23: 359-366
87. Wilimas RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J et al. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2): 153-159
88. Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Ceverino A, Perez-Rodriguez MM et al. Suicide attempts among women during low estradiol/low progesterone states. *J of Psychiat Res*. 2010 Mar; 44 (4): 210-214
89. Lopez-Castroman J, Perez-Rodriguez MM, Jaussent I, Alegria AA et al. Distinguishing the relevant features of frequent suicide attempters. *J of Psychiatr Res*. 2011 May; 45(5): 619-625

90. Sein Anand J, Chodorkowski Z, Ciechanowicz R, Wiśniewski M, et al. The relationship between suicidal attempts and menstrual cycle in women. *Przegl Lek.* 2005 Jan; 62(6): 431-433
91. Michaelis BH, Goldberg JF, Singer TM, Garino JL et al. Characteristics of first suicide attempts in single versus multiple attempters with bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2003 Jan-Feb; 44(1) :15-20
92. Kleiman EM, Ammerman B, Look AE, Berman ME et al. The role of emotion reactivity and gender in the relationship between psychopathology and self-injurious behavior. *Personality and Individual Differences.* 2014 Oct; 69: 150-155
93. Schmidt PJ, Rubinow DR. Sex hormones and mood in the perimenopause. *Am N Y Acad Sci.* 2009 Oct; 1179: 70-85
94. Parry BL. Optimal management of perimenopausal depression. *International Journal of Womens Health .*2010 Aug 9; 2: 143-151
95. Bromberger J, Kravitz HM, Matthews K, Youk K et al. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med.* 2009 Jan; 39(1): 55-64
96. Hawton K, Comabella CC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: A systemic review. *J Affect Disord.* 2013 May; 147(1-3): 17-28
97. Thompson W. Long term follow up of suicide in a clinically depressed community sample. *J Affect Disord.* 2012 Jun; 139(1): 52-55
98. Oquendo MA, Bongiovi-Garcia ME, Galfalv H, Goldberg PG et al. Sex differences in clinical predictors of suicidal acts after major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry.* 2007 Jan; 164(1): 134-141
99. Blair-West GW, Cantor CH, Mellsop GW, Eyeson-Annan ML. Lifetime suicide risk in major depression: sex and age determinants. *J Affect Disord.* 1999 Oct; 55(2-3): 171-178
100. Miller V, Naftolin F, Asthana S, Black DM et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): What we have learned? *Menopause.* 2019 Sept; 26(9): 1071-1084
101. Hwang J, Mack WJ, Xiang M, Sevanian A et al. Long-term effect of estrogen replacement on plasma nitric oxide levels: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial (EPAT). *Atherosclerosis.* 2005 Aug; 181(2): 375-380

102. Rovinsky D, Ramos RB, Fighera TM, Casanova GK et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systemic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018 Aug; 168: 83-95
103. Pertyński T, Stachowiak G. Menopauza – fakty i kontrowersje. *Pol J Endocrinol.* 2006 Nov; 5(57): 525–534
104. Gardziejewska A, Różańska-Kohsek A, Zalewski M, Heimrath J et al. Seksualność kobiet w okresie klimakterium. *Med Og Nauk Zdr.* 2014; 20(4): 400–404
105. Tsafiriri A, Pomerantz SH. Oocyte maturation inhibitor. *Clin. Endokrinol Metab.* 1986 Feb; 15 (1): 157-170
106. <https://www.corptransinc.com/sites/greeneclimactericscale/instrument-information>
107. Makara-Studzińska M, Wdowiak A, Bakalczuk G, Bakalczuk Sz. Wpływ terapii hormonalnej na poziom depresji i jakość życia kobiet w wieku okołomenopauzalnym zamieszkujących tereny wiejskie. *Przegl Menopauzalny.* 2009; 5: 284-289
108. Sprawka K, Wysokiński A, Orzechowska A. Zaburzenia depresyjne i lękowe w okresie klimakterium. *Psychiatri.* 2008 Oct; 5(3): 99-104
109. www.who.un.org.pl
110. www.iasp.info.wspd/index.php

Spis tabel

- Tab. 1 Etapy starzenia się w okresie reprodukcyjnym (STRAW, ang. *Staging of Reproductive Aging Work*)
- Tab. 2 Etapy starzenia się w okresie reprodukcyjnym +10 (STRAW +10)
- Tab. 3 Skala klimakterium Greena
- Tab. 4 Strategie radzenia sobie ze stresem według mini-COPE
- Tab. 5 Charakterystyka grupy badanej
- Tab. 6 Skala menopauzy według Greene'a
- Tab. 7 Wyniki skali menopauzy Greene'a w odniesieniu do poszczególnych grup objawów (*clusters*)
- Tab. 8 Podział na grupy w zależności od intensywności objawów menopauzy mierzonych skalą menopauzy Greene'a
- Tab. 9 Wpływ HTZ na poprawę nastroju
- Tab. 10 Stosowanie HTZ i jej wpływ na zaburzenia depresyjne u kobiet
- Tab. 11 Wzajemna zależność HTZ i częstotliwości suicydalnego nadużycia leków
- Tab. 12 Wzajemna zależność obciążonego rodzinnego wywiadu chorobowego i incydentów samobójczego nadużycia leków.
- Tab. 13 Rozkład częstotliwości drugiej i kolejnych prób samobójczych w badanej grupie kobiet
- Tab. 14 Wzajemna zależność rozpoznania depresji i obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób psychicznych
- Tab. 15 Wzajemna zależność pomiędzy depresją i różnymi formami psychoterapii
- Tab. 16 Wyniki testu mini-COPE mierzącego strategie radzenia sobie ze stresem
- Tab. 17 Wyniki testu SWLS mierzącego stopień satysfakcji z życia
- Tab. 18 Wyniki testu STAI mierzącego poziom lęku jako stanu i lęku jako cechy
- Tab. 19 Zestawienie wyników otrzymanych badań w różnych populacjach i wyników własnych

Spis rycin

Ryc. 1 Oś hormonalna podwzgórze – przysadka – jajniki

Ryc. 2 Schemat budowy hormonów steroidowych

Ryc. 3 Schemat syntezy hormonów płciowych

Ryc. 4 Wzajemne przemiany androgenów

Ryc. 5 Graficzne przedstawienie wyników testu mini-COPE

Ryc. 6 Graficzne przedstawienie wyników testu STAI: zmienna X-1 opisujące lęk jako stan

Ryc. 7 Graficzne przedstawienie wyników testu STAI: zmienna X-2 opisujące lęk jako cechę

Wykaz skrótów

ACTH – adrenokortykotropina

AFC – liczba pęcherzyków antralnych (ang. *antral follicle count*)

AMN – hormon antymüllerowski (ang. *antimüllerian hormone*)

CAAS – indeks uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery calcium score*)

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*)

cAMP – cykliczny AMP

CBG – globulina wiążąca kortyzol (ang. *cortisol binding globulinę*)

CEE – skonjugowane końskie estrogeny (ang. *conjugated equine estrogen*)

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa

CIMT – kompleks intima-media (ang. *carotid artery intima-media thickness*)

DHT – dihydroepitestosteron

DS14 – test do badania osobowości stresowej (typ D, ang. *distressed personality*)

E₁ – estron

E₂ – estradiol

E₃ – estriol

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

FMP – ostatnie krwawienie miesiączkowe (ang. *final menstrual period*)

FSH – folitropina, hormon folikulotropowy (ang. *folitropine stimulation hormone*)

GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*)

GnRH – hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone*)

GQOL – ogólna jakość życia (ang. *global quality of life*)

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HQOL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*)

HTM – hormonalna terapia menopauzy

HTZ – hormonalna terapia zastępcza

KGP – Komenda Główna Policji

LH – lutropina, hormonu luteinizujący (ang. *luteinising hormone*)

MAO – monoaminooksykaza (ang. *monoamine oxidase*)

MBSR – terapia oparta na uważności (ang. *mindfulness based stress reduction*)

MENQOL – kwestionariusz jakości życia zależnej od menopauzy (ang. *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*)

MOS SF-36 – krótki formularz badania wyników medycznych (ang. *Medical Outcomes Study Short Form-36*)

Mini-COPE – test radzenia sobie ze stresem (ang. *cope* – sprostać, poradzić sobie)

MPA – octan medroksyprogesteronu (ang. *medroxyprogesterone acetate*)

MSQOL – jakość życia związana z menopauzą (ang. *menopause-specific quality of life*)

NAMS – Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (ang. *North American Menopause Society*)

NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (ang. *National Institute Of Health and Care Excellence*)

NO – tlenek azotu (ang. *nitric oxide*)

NSSI – uszkodzenia nie samobójcze (ang. *non-suicidal self-injury*)

o-CEE – doustne skoniugowane końskie estrogeny (ang. *oral conjugated equine estrogen*)

PCI- przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*)

PMDD – przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (ang. *perimenopausal dysphoric disorder*)

PMS – zespół napięcia przedmiesiączkowego (ang. *premenopausal syndrome*)

PRL – prolaktyna

PTMA – Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy

QOL – jakość życia (ang. *quality of life*)

SA – próby samobójcze (ang. *suicidal attempt*)

SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globuline*)

SIB – zachowania autoagresywne (ang. *self-injured behaviour*)

SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotine selective reuptake inhibitor*)

STAI – test do badania lęku jako cechy i stanu (ang. *State-Trait Anxiety Inventory*)

STRAW – Stages of Reproductive Aging Workshop

SSRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *serotonine and noradrenaline reuptake inhibitor*)

SWLS – test satysfakcji z życia (ang. *Satisfaction With Life Scale*)

TBG – globulina wiążąca tyroksynę (ang. *thyroxine binding globulin*)

t-E₂ – przezskórne estrogeny (ang. *transdermal estrogen*)

TSH – tyreotropina

TGF-β – czynnik transformujący wzrostu beta (ang. *transforming growth factor-beta*)

VTE – zakrzepica żylna (ang. *venous thromboembolism*)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

17-β-OH – dehydrogenaza 17-beta-hydroksysteroidowa

Spis badań klinicznych:

MHWS – Massachusetts Women's Health Study

HERS – Heart and Estrogen/Progestin replacement Study

WHI – Women Health Initiative

EPAT – Estrogen Prevention in Atherosclerosis Trial

KEEPS – Kronos Early Estrogen Prevention Study

KEEPS-Cog - Kronos Early Estrogen Prevention Study Cognitive and Affective Study

SWAN – Study of Women's Health Across the Nation

STAR*D – Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression