

Sievietes garīgā (psihiskā) veselība

Prof. Elmārs Rancāns
RSU Psihiatrijas un narkoloģijas katedra

Saturs

- ◆ Depresīvo traucējumu veidi sievietes dzīves ciklā
- ◆ Šo stāvokļu savlaicīga diagnostika un pareiza ārstēšana
- ◆ Psihotropo medikamentu pielietošana dažādu depresīvā spektra traucējumu ārstēšanā sievietēm

Depresijas sievietēm

- ◆ Sastopamas divreiz biežāk kā vīriešiem
- ◆ Katra 5 sieviete dzīves laikā pārcieš vienu depresijas epizodi
- ◆ Paaugstināts risks reproduktīvā vecumā
- ◆ Hormonu līmeņa svārstības var darboties kā palaidēj mehānismi
- ◆ Grūtniecība nepasargā sievieti no saslimšanas ar psihiskiem traucējumiem

Depresīvo traucējumu veidi sievietēm

- ◆ Klasiskās depresijas
- ◆ Premenstruālā perioda garastāvokļa traucējumi:
 - premenstruālais spriedzes sindroms (PMS)
 - premenstruālie disforiskie traucējumi (PMDD)
- ◆ Depresijas grūtniecības laikā
- ◆ Pēcdzemdību garastāvokļa traucējumi:
 - pēcdzemdību distīmija (postpartum blues)
 - pēcdzemdību depresijas
- ◆ Perimenopauzes perioda depresijas

Depresīvās epizodes simptomi

- ◆ Depresijas pamata simptomi:
 1. pastāvīgi pazemināts garastāvoklis lielāko dienas daļu bez noteikta iemesla;
 2. pazemināta interese par aktivitātēm, kas agrāk sagādājušas patiku;
 3. pastiprināta nogurdināmība vai enerģijas trūkums.
- ◆ Depresijas papildu simptomi:
 1. bezmiegs vai retākos gadījumos pārlieku liela miegainība;
 2. pazemināta vai palielināta apetīte, svara zudums vai tā pieaugums (vairāk par 5% no ķermeņa svara mēnesī);
 3. psihomotors gausums vai ažitācija;
 4. neadekvāta sevis nevērtīguma izjūta vai vainas apziņa;
 5. grūtības domāt, koncentrēties un pieņemt lēmumus;
 6. atkārtotas domas par nāvi, pašnāvības domas vai mēģinājumi.

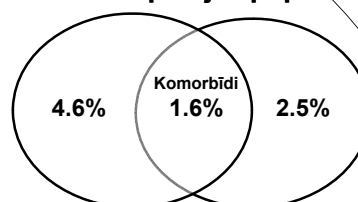
adoptēts no ICD-10 Diagnostic criteria for research

Trauksmes un depresijas biežums vispārējā populācijā 12 mēnešu laikā

Pašreizēja trauksme

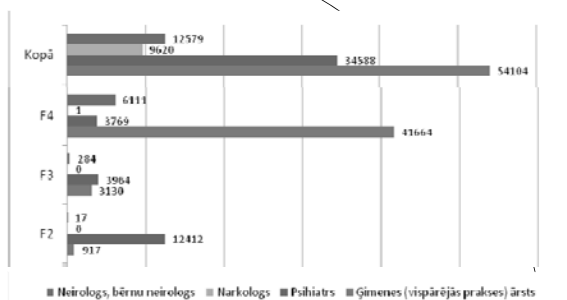
Pašreizēja depresija

8.7 % no vispārējās populācijas



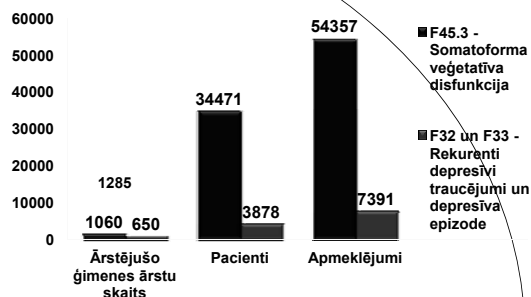
The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. Acta Psychiatrica Scandinavica 2004; 109 (Suppl. 420): 28-37

2009.g. ambulatorajā aprūpē ārstēto unikālo pacientu skaits pa diagnožu grupām



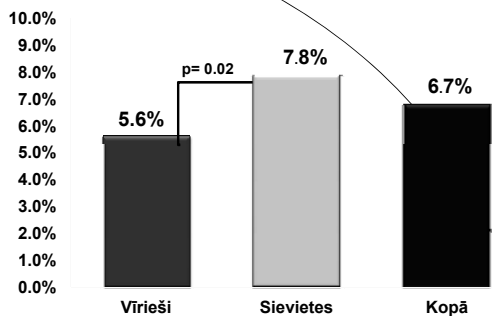
VEC, 2010

Pacientu ar diagnozēm F45.3 un F32/F33 un apmeklējumu skaita sadalījums pie ĢĀ 2009.g.



Veselības Norēķinu centrs, 2009

Depresīvo traucējumu punkta prevalence Latvijā 2011.g. abiem dzimumiem



E.Rancans et al, 2012

Depresijas un neirotisko traucējumu diagnostikas un ārstēšanas rekomendācijas ģimenes ārstiem

Prof. Ojars Rancans
Dr. Elmārs Tīrāns
Prof. Jānis Zilbārds
Dr. Inguna Rāzma
Dr. Edgars Trīnis
Asoc. prof. Māris Īdriķis

2012



Premenstruālā perioda garastāvokļa traucējumi

PMDD
2-8%

PMS 35-40 % jāvā vecumā

Premenstruālie disforiskie traucējumi (PMDD)

- ♦ sastopami 2-8 % sievietēm ar PMS,
- ♦ simptomi parādās tikai luteālās fāzes pēdējā nedēļā,
- ♦ izzūd līdz ar menstruāciju beigām,
- ♦ visbiežāk sastopami 30-40 gadu vecumā,
- ♦ paaugstināts risks saslimt ar klasiskajām un pēcdzemdību depresijām

PMDD diagnostiskie kritēriji

Pieci vai vairāki simptomi, kas parādās luteālās fāzes pēdējā nedēļā (12 mēnešu garumā):

Obligāti vismaz viens no sekojošiem simptomiem:

- ♦ *Nomāktība, bezcerība*
- ♦ *Trauksme, spriedze*
- ♦ *Emocionālā labilitāte ar raudulību*
- ♦ *Viegla aizkaitināmība*

- ♦ Nogurdināmība
- ♦ Grūtības koncentrēties
- ♦ Samazinātas intereses
- ♦ Jūtas bēdu pārņemta
- ♦ Apetītes izmaiņas
- ♦ Miega traucējumi
- ♦ Fiziskie simptomi

No American Psychiatric Association, DSM IV, 1994

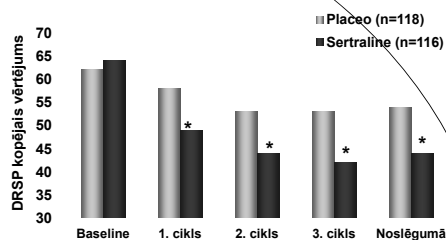
PMDD atšķirīgās īpašības

- ♦ Garastāvokļa traucējumi cikliska rakstura ar zināmu sākumu un beigām
- ♦ Biežākās sūdzības ir aizkaitināmība
- ♦ Cikliskie simptomi izzūd grūtniecības un menopauzes laikā
- ♦ Taču PKL simptomus pilnībā nekorrigē – patoģenēzē iespējams galveno lomu spēlēt nevis hormonu līmenis, bet smadzeņu struktūru hipersensibilitāte
- ♦ HAT var izraisīt disforiskas garastāvokļa izmaiņas pacientēm ar noslieci uz PMDD

Premenstruālo disforisko traucējumu (PMDD) ārstēšana

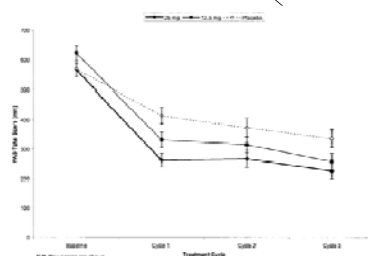
- ♦ Diēta, relaksācija, stresa menedžments, vingrojumi
- ♦ Vitamīni E, B₆, kalciji
- ♦ Hormonu preparāti (GnRH, PKL)
- ♦ Prettrauksmes līdzekļi (alprazolam, buspirone)
- ♦ Antidepresanti
- ♦ Psihoterapija

Sertraline PMDD ārstēšanā



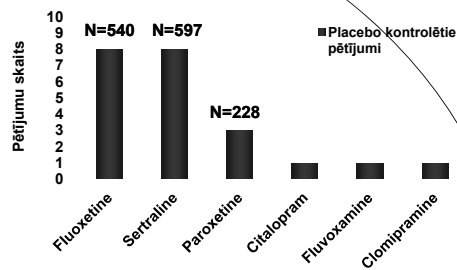
Yonkers et al. JAMA 1997

Paroxetine CR PMDD simptomu ārstēšanā



Cohen LS, et al. Psychosom Med. 2004 Sep-Oct;66(5):707-13.

Cochrane review par SSRI efektivitāti PMDD ārstēšanā (2009.g.)



Brown J, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2)

PMDD ārstēšana ar epizodiskiem AD kursiem (no 14. cikla dienas līdz menstruāciju sākumam)

Priekšrocības

- ♦ Organisms pakļauts mazākām devām, mazāks blakusparādību risks
- ♦ Lētāk
- ♦ Atsevišķām sievietēm tas ir psiholoģiski vieglāk pieņemams

Trūkumi

- ♦ Grūti izšķirties par terapijas sākuma periodu
- ♦ Ilgums varētu būt nepietiekams smagākiem gadījumiem
- ♦ Nepalīdz visiem simptomiem (depresija, spriedze, somatiskie simptomi)

Cunningham J. et al. Harv Rev Psychiatry. 2009 ; 17(2): 120–137.

Medikamentu devas

Medikaments	Devas
Antidepresanti: Fluoxetine	10-20 mg
Sertraline	25-150 mg
Paroxetine	10-30 mg
Citalopram	10-30 mg
Clomipramine	25-75 mg
Anksiolītiķi: Alprazolam	0.25-1.5 mg
Buspirone	25-60 mg

Depresijas ietekme uz grūtniecības norisi

- ♦ Gestācijas hipertensija
- ♦ Preeklampsijas risks
- ♦ Priekšlaicīgas dzemdības
- ♦ Operatīvas dzemdības
- ♦ Asiņošana
- ♦ Spontānais aborts
- ♦ Nedzīvs dzimušais

Bonari L, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. Can J Psychiatry 2004.

TABLE
Summary of fetal outcome studies on selective serotonin reuptake inhibitors-selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors^{9,10,13,14,15-43}

Negative studies that show no malformation risks (n)	Positive studies that show malformation risk (n)	Malformation
Paroxetine (15)	Paroxetine (8)	Congenital anomalies (general)
Fluoxetine (12)		
Citalopram (9)		Cardiovascular, gastroschisis, anencephaly
Sertraline (8)		
Fluvoxamine (7)	Sertraline (2)	Anencephaly, cardiovascular
Escitalopram (4)	Fluoxetine (3)	Cardiac, general
Venlafaxine (2)	Selective serotonin reuptake inhibitors in general (6)	Cardiovascular, craniosynostosis
	Citalopram (3)	Cardiovascular, neural tube defects

Koren. Antidepressant use during pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 2012.

Antidepresanti un grūtniecība

- ♦ TCA (amitriptilīns un nortriptilīns) ir zemākais risks grūtniecības laikā
- ♦ Fluoksetīns ir visvairāk pētītais medikaments
- ♦ SSRI pēc 20. gestācijas nedēļas varētu būt saistīti ar jaundzimušā persistētās pulmonālās hipertensijas risku
- ♦ Paroksetīns 1. trimestrī varētu būt saistīts ar sirds defektu paaugstinātu risku
- ♦ Venlafaksīns lielākās devās varētu būt saistīts ar paaugstinātu asinsspiediena risku, augstāku toksicitāti

Antenatal and postnatal mental health. The NICE Guideline and clinical management and service guidance. 2007.

Antidepresantu lietošanas risku/ieguvumu attiecība

Riski

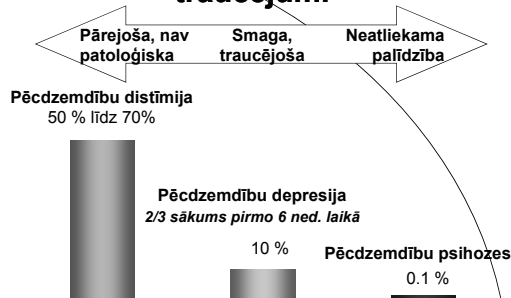
- ◆ Sirds ventrikulu starpsienas defekts ~1:200
- ◆ Primāra pulmonālā hipertenzija < 1:100
- ◆ Jaundzimušo grūtas adaptācijas sindroms 10-30 %

Ieguvumi

- ◆ Neārstēta depresija saistīta ar paaugstinātu grūtniecības un dzemdību komplikāciju risku
- ◆ Terapijas pārtraukšana noved pie hospitalizācijām
- ◆ Palielināts pēcdzemdību depresijas risks
- ◆ Pieaug pašnāvības risks

Koren G., Am J of Obstetrics & Gynecology, 2012; 9: 157-163

Pēcdzemdību garastāvokļa traucējumi



Pēcdzemdību distīmija (postpartum blues)

- ◆ sastopama **50-70%** sievietēm pirmo **10** dienu laikā pēc dzemdībām,
- ◆ pārejoša, netiek uzskatīta par patoloģisku,
- ◆ vadošie simptomi:
 - raudulība, bezmiegs, viegla nomāktība, astēnija
- ◆ ārstēšana!?:
 - uzmundrinājums, atbalsts, izglītošana
- ◆ prognoze - atveseļojas 2 nedēļu laikā

Pēcdzemdību depresijas

- ◆ **10 %** sieviešu, **18 - 22%** pusaudžu (14-18),
- ◆ vairāk kā **2 nedēļu** ilgs pazemināta garastāvokļa periods pirmo **3 mēnešu** laikā pēc dzemdībām,
- ◆ **2/3** sākums pirmo **6 nedēļu** laikā,
- ◆ vadošie simptomi:
 - depresijas sindroms ar pārmērīgu trauksmi par bērnu, nepilnvērtības sajūtu, sliktu miegu

Pēcdzemdību depresijas neārstēšanas iespējamās sekas

- ◆ Pasliktinās bērna-mātes emocionālais kontakts un veselīgas pieķeršanās izveidošanās
7 pētījumu meta analīze Martins and Gaffan, 2000
- ◆ Pieaug bērna trauksmainība
- ◆ Pasliktinās bērna garīgā un fiziskā attīstība
Hay et al, 2001, Pooblan et al, 2007
- ◆ Parādās izmaiņas bērna frontālo daivu EEG

Pēcdzemdību depresijas ārstēšanas iespējas

- ◆ Psihoterapija ¹⁻⁴
- ◆ Fluoxetine ³
- ◆ Sertraline ⁵
- ◆ Venlafaxine ⁶
- ◆ Transdermālais E₂ (200 µg/d) ⁷
- ◆ Sublingvālais E₂ (3.8-4.9 mg/d) ⁸
- ◆ Negatīvs pētījums ar Transdermālais E₂ ⁹

¹O'Hara et al, 2000; ²Stuart et al, 1995; ³Appelby et al, 1997;
⁴Wickelberg et al, 1996; ⁵Wisner et al, 2007; ⁶Cohen et al, 2001;
⁷Gregorie et al, 1996; ⁸Ahokas et al, 2001; ⁹Kumar et al, 2003;

Interneta resurss LactMed



◆ <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>

Antidepresantu lietošana krūts barošanas laikā

Drug	Approximate Number of Mother-Infant Pairs Studied ¹	Absolute Infant Dose (mg/d) ²	Relative Infant Dose (%) ²	Absolute Infant Plasma Concentration (ng/mL)	Relative Infant Plasma Concentration (%) ²
Selective serotonin reuptake inhibitors					
Citalopram	80 ³	0.14	1-10	Slightly ⁴	Up to 10 ⁵
Escitalopram	12	0.04	5.6	<8	<4
Fluoxetine ²	149	0.14	<12	Up to 100 ⁵	Up to 10 ⁵
Fluvoxamine	12	0.12	<2	Not detected ⁶	+
Paroxetine	119	0.03	0.53	Not detected ⁶	+
Scitalin ⁷	145	0.04	0.53	Not detected ⁶	+
Other antidepressants					
Venlafaxine ⁸	24 ⁹	0.30	6.0	Up to 40	Up to 30
Duloxetine	6 ¹⁰	<0.03	<1	Not detected ¹¹	+
Ribaxacin ¹²	4	0.03	1.3	<5	<2
Bupropion ¹³	20 ¹⁴	0.20	2	Not detected ¹⁵	+
Mirtazapine	11 ¹⁶	0.04	0.53	0.2 ¹⁷	<1 ¹⁸

Berle JO, Spigset O. Curr Womens Health Rev. 2011 Feb;7(1):28-34.

Antidepresanti un krūts barošana

◆ TCA parasti nav atrodami izmērāmā daudzumā mātes pienā:

- viszemākais risks
- visvairāk pētītais ir nortriptilīns
- respirators vājums un sedācija
- zīdaiņiem >10 nedēļām ir zemāks risks

◆ SSAI un SNAI relatīvā deva ir <5%:

- biežāk pakļauti zīdaiņi <3 mēnešiem, kuri saņēma antidepresantus intrauterīni
- sertralīns, paroksetīns, fluvoxamīns – retas blakusparādības
- citaloprams – miega traucējumi, ziņojumi par augšanas aizturi

Depresijas menedžments

Grūtniecība + Depresija

1. Izvērtēt potenciālos neārstētas depresijas un augļa attīstības riskus
2. Nozīmēt zemāko efektīvo devu
3. Simptomu izvērtēšana 2 reizes mēnesī

Pēcdzemdību periods

- ◆ Izvērtēt depresijas simptomu dinamiku mātei
- ◆ Kontrolēt PPH jaundzimušajam
- ◆ Kontrolēt jaundzimušā grūtas adaptācijas sindromu
- ◆ Kontrolēt jaundzimušā pieņemšanas svarā
- ◆ Atļaut krūts barošanu, ja to vēlas māte
- ◆ Apsvērt antidepresantu seruma līmeņa noteikšanu

Vadlīnijas psihotropo medikamentu lietošanai grūtniecības un krūts barošanas laikā

- ◆ National Collaborating Centre for Mental Health. NICE guideline on clinical management and service guidance. Antenatal and postnatal mental health. No. 45, 2007.
- ◆ The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol No. 18. Use of antidepressants in nursing mothers. Breastfeed Med 2008; 3: 44-52.
- ◆ ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists No. 92, April 2008. Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 2008; 111: 1001-20.

Perimenopauze

- ◆ Perimenopauze: 5-7 gadi pirms pēdējā mēnešreizu cikla
- ◆ Menopauze: 12.m. pilnīgs mēnešreizu iztrūkums
- ◆ Vidēji 51 gada vecumā
- ◆ Olnīcu hormonu līmeņa izmaiņas:
 - samazinās estrogēnu, progesterona, testosterona izstrāde,
 - pieaug LH, FSH.

Perimenopauzes perioda depresijas

Atsevišķa slimība vai klasiskās depresijas paveids?

- ◆ Pacientēm, kas griezušās pēc palīdzības **79%** ir fiziski simptomi, **65%** dažāda līmeņa depresijas simptomi¹
- ◆ Vispārējā veselība un somatiskais slimību fons
- ◆ Menopauzes periodā sievietes jutīgākas pret stresu, dzīvē notiek lielas pārmaiņas
- ◆ Klīnikā prevalē afektīva labilitāte, raudulība, astēnija, mazvērtības, nedrošības sajūta

¹Anderson, 1989

Perimenopauze un depresija Harvardas garstāvokļa un cikla pētījums

- ◆ Depresīvām pacientēm menopauze iestājas ātrāk; jo smagāka depresija, jo ātrāk
- ◆ Depresīvām pacientēm novēro izteiktas hormonu līmeņa izmaiņas vēl pirms menopauzes
- ◆ Perimenopauzes periodā 3 reiz lielāks risks saslimt ar depresiju
- ◆ Ja paralēli novēro vazomotoros simptomus depresijas risks pieaug līdz 6 reizēm

¹Harlow BL, et al. Arch Gen Psych 2003

Hormonu Aizvietojošā Terapija Pro un Contra

- ◆ Mazina estrogēnu deficīta simptomus
- ◆ Estrogēni ietekmē serotonīna vielmaiņu
- ◆ Iespējams potenciēt AD efektivitāti¹
- ◆ Mazina osteoporozes risku²
- ◆ Onkoloģiskais risks^{3,4}
- ◆ Nesamazina Alcheimera slimības risku^{5,6}
- ◆ Trombožu un KSS risks?⁷...
- ◆ Sadārdzina terapijas izmaksas

¹Schneider et al, 1998; ²EMA statement, Dec 2003; ³Chlebowski et al. JAMA 2003; ⁴Million Women Collaborators. Lancet 2003; ⁵Shumaker et al. JAMA 2003; ⁶Rapp et al. JAMA 2003; ⁷Grady et al. JAMA 2002

Perimenopauzes perioda depresiju ārstēšana

- ◆ Antidepresanti, psihoterapija, trankvilizatori
- ◆ Hormonu aizstājējterapija:
 - Pozitīvi pētījumi (perimenopauzes depresija):
 - Transdermālais E₂ (50-100 µg/d) ¹⁻³
 - Perorāls E₂ (0.3 mg/d) ⁴
 - Negatīvi pētījumi (postmenopauzes depresija):
 - Transdermālais E₂ (50-100 µg/d) ^{3, 5}
 - Perorāls konjugētais estrogēns (0.625) ⁶
- ◆ Alternatīvas "karstuma vilņiem":
 - Antidepresanti (fluoxetine, paroxetine, venlafaxine),
 - Gabapentin
 - Fitopreparāti

¹Schmidt PJ et al, 2000; ²Soares CN et al, 2001; ³Cohen LS et al, 2003; ⁴Rasgon NL et al, 2001; ⁵Morrison M, 2002; ⁶Thomson J, 1976

Nehormonālā "karstuma vilņu" terapija

- ◆ Sojas derivāti izoflavoni; sarkanais āboliņš; Actaea racemosa (black cohosh)

Study authors	Study compound (or for treatment + placebo group)	Study treatment length	Treatment effect (placebo effect - drug effect)	P value
Pandya et al. [50]	Chondrine 0.1 mg qd (n = 194)	6 weeks	-1.3	<0.0005
Anderson et al. [50]	Methylophos 1.25 mg qd (n = 40)	8 weeks	Not reported	<0.05
Benjamin et al. [46]	Isotriptylin 1 mg qd (n = 40)	8 weeks	-1.9	*
Evans et al. [51]	Verolactone 75 mg qd (n = 80)	12 weeks	-1.3	<0.20
Boothout et al. [40]	Verolactone 75 mg qd or chondrine 0.1 mg qd (n = 102)	12 weeks	Not reported	*
Freeman et al. [55]	Evchologin 20 mg qd (n = 205)	6 weeks	-1.4	<0.001
Scrimgeour et al. [40]	Fluoxetine 30 mg qd or clonidine 0.1 mg qd (n = 180)	36 weeks	Not reported	*
Guthrie et al. [43]	Calciprotein 300 mg tid (n = 59)	12 weeks	-1.8	<0.02
Reddy et al. [19]	Calciprotein 300 mg tid or conjugated estrogen 0.025 mg qd (n = 40)	12 weeks	Not reported	*
Pandya et al. [15]	Gabapentin 200 mg tid (n = 201)	8 weeks	-2.0	<0.0001
Scrimgeour et al. [46]	Chondrine 0.1 mg qd (n = 140)	12 weeks	-4.9	<0.001
Sporn et al. [14]	Desvenlafaxine 100 mg qd (n = 222)	12 weeks	-1.7	<0.005
Archer et al. [17]	Desvenlafaxine 100 mg qd (n = 293)	12 weeks	-1.6	<0.003
Archer et al. [48]	Desvenlafaxine 150 mg qd (n = 322)	12 weeks	-2.1	<0.001
Bouchard et al. [18]	Desvenlafaxine 100 mg qd or chondrine 2.5 mg qd (n = 485)	12 weeks	-0.03 DV -2.4 TB	<0.001 DV <0.001 TB

Guttuso T Jr. Maturitas. 2012 May;72(1):6-12

Kopsavilkums

- ◆ Depresīvie traucējumi ir bieži sastopama patoloģija sievietēm
- ◆ Sievietēm dažādos dzīves posmos tie ir sastopami dažādās klīniskās formās
- ◆ Nepieciešama šo stāvokļu savlaicīga diagnostika un pareiza ārstēšana
- ◆ Antidepresanti ir efektīvi un pietiekami droši medikamenti dažādu depresīvā spektra traucējumu ārstēšanai sievietēm