



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

Odeta Mackevičiūtė, VI kursas, 11 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Depresijos klinika perimenopauzės laikotarpiu: diagnostikos ir gydymo
ypatumai**

**Clinical Features of Depression During the Perimenopausal Period: Diagnostic
and Treatment Aspects**

Darbo vadovas

Lekt. Laurynas Bukelskis

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Lesinskienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: odeta.mackeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	5
1. ĮVADAS.....	6
2. METODAI.....	7
3. REZULTATAI.....	8
3.1. Reprodukcinio amžiaus klasifikacija ir perimenopauzės apibrėžimai	8
3.2. Paplitimas	10
3.3. Etiopatogenezę.....	11
3.4. Rizikos veiksniai	12
3.4.1. Demografiniai ir socioekonominiai rizikos veiksniai.....	13
3.4.2. Psichosocialiniai rizikos veiksniai.....	14
3.4.3. Su sveikatos būkle susiję rizikos veiksniai.....	15
3.4.4. Biologiniai rizikos veiksniai.....	17
3.5. Klinika	18
3.6. Diagnostika.....	20
3.7. Gydymas.....	23
3.7.1. Menopauzinė hormonų terapija	23
3.7.2. Antidepresantai.....	27
3.7.3. Kognityvinė elgesio terapija.....	30
3.7.4. Pagalbinės terapinės intervencijos.....	31
4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	31
5. IŠVADOS	33
6. REKOMENDACIJOS	33
LITERATŪROS SĄRAŠAS	34

SANTRUMPOS

STRAW – Reprodukcinio senėjimo etapų klasifikavimo sistema

STRAW+10 – atnaujinta Reprodukcinio senėjimo etapų klasifikavimo sistema

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

AMH – antimiulerinis hormonas

AFC – antralinių folikulų skaičius

NICE – Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

SWAN – Jungtinių Amerikos Valstijų moterų sveikatos tyrimas

CES-D – Epidemiologinių tyrimų centro depresijos skalė

PHA – pagumburio–hipofizės–antinksčių ašis

GABA-A – gama aminosviesto rūgšties A tipo receptoriai

SDS – Zungo savęs vertinimo depresijos skalė

PHQ-9 – Paciento sveikatos klausimynas-9

MADRS – Montgomery-Åsberg depresijos įvertinimo skalė

GCS – Greene klimakterinė skalė

DSM-5-TR – Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas, penktasis atnaujintas leidimas

BDI-II – Becko depresijos klausimynas II

HAMD-17, HAMD-30 – Hamiltono depresijos įvertinimo skalės (atitinkamai 17 ir 30 punktų)

SSRI – selektyvios serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

SNRI – selektyvios serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai

CGI-I – Bendro klinikinio vertinimo skalės dalis, skirta pagerėjimui įvertinti

KET – kognityvinė elgesio terapija

SANTRAUKA

Depresiją patiria apie 4 % pasaulio gyventojų, o moterims ji nustatoma maždaug 1,5 karto dažniau nei vyrams. Depresinių sutrikimų rizika moterims gali padidėti tam tikrais reprodukcinio gyvenimo etapais, vienas jų – perimenopauzė. Šiuo laikotarpiu depresija gali pasižymėti savita klinicine raiška, kuri neretai persidengia su menopauzei būdingais simptomais, todėl diagnostika išlieka aktuali klinikinė problema. Ne mažiau svarbūs yra ir gydymo ypatumai, kurių vertinimas literatūroje iki šiol išlieka heterogeniškas.

Darbo tikslas: Apžvelgti ir apibendrinti mokslinės literatūros duomenis apie depresijos kliniką, diagnostikos bei gydymo ypatumus perimenopauzės laikotarpiu.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti depresijos riziką perimenopauzės metu ir nustatyti svarbiausius veiksnius, susijusius su jos pasireiškimu.
2. Apžvelgti depresijos klinikinius ypatumus perimenopauzės metu ir įvertinti jų persidengimą su šiuo laikotarpiu pasireiškiančiais menopauzei būdingais simptomais.
3. Aptarti depresijos perimenopauzės metu diagnostikos ypatumus, jos diferencijavimo nuo perimenopauzei būdingų nusiskundimų sunkumus bei literatūroje taikomus vertinimo instrumentus.
4. Įvertinti depresijos gydymo galimybes perimenopauzės laikotarpiu, aptariant pagrindinius farmakologinius ir nefarmakologinius gydymo metodus.

Metodai: Mokslinės literatūros paieška atlikta *PubMed* duomenų bazėje ir *Google Scholar* paieškos sistemoje. Naudoti šie raktiniai žodžiai ir jų junginiai: *perimenopause, menopausal transition, menopause transition, depression, depressive disorder, depressive symptoms, epidemiology, risk, symptoms, screening, diagnosis, hormone replacement therapy, treatment, management*. Į literatūros apžvalgą iš viso įtraukta 120 publikacijų.

Rezultatai: Perimenopauzės laikotarpis siejamas su padidėjusia depresijos simptomatikos rizika. Šiuo reprodukcinio gyvenimo etapo metu depresijos pasireiškimą lemia įvairių demografinių, socioekonominių, psichosocialinių, su sveikatos būkle susijusių ir biologinių rizikos veiksnių visuma bei jų tarpusavio sąveika. Perimenopauzės metu pasireiškiančios depresijos klinikinis vaizdas apima ne tik įprastą depresijos kliniką, bet ir kitus simptomus, tokius kaip dirglumą ar priešiškumą, paranojiško pobūdžio mintis, atminties ar koncentracijos sutrikimus. Kartu perimenopauzės laikotarpiu pasireiškia ir su menopauze susiję simptomai, tokie kaip karščio bangos, sutrikęs miegas, galvos skausmas, nuovargis, sąnarių sustingimas ar skausmas, kurie gali apsunkinti diferencinę diagnostiką. Literatūroje vis dar trūksta aiškių, šiam laikotarpiui pritaikytų diagnostinių kriterijų, o

tyrimuose naudojamos įvairios standartinės depresijos simptomus vertinančios skalės. Duomenys apie depresijos perimenopauzės metu gydymo metodus ir jų veiksmingumą nėra vienareikšmiški. Nors menopauzinė hormonų terapija iki šiol nėra patvirtinta depresijai gydyti, daugelyje tyrimų stebėtas teigiamas jos poveikis tiek depresijos simptomams, tiek su perimenopauze susijusiems somatiniams simptomams. Iš antidepresantų daugiausia literatūros duomenų sukaupta apie escitalopramą, venlafaksiną, duloksetiną ir desvenlafaksiną, tačiau įrodymų bazė išlieka ribota dėl nedidelio tyrimų skaičiaus ir mažų imčių.

Išvados: Depresija perimenopauzės metu yra nepakankamai ištirta būklė, kuri pasižymi specifiniais klinikiniais ir diagnostiniais ypatumais, apsunkinančiais jos atpažinimą. Dėl skirtinguose tyrimuose taikomų nevienodų vertinimo instrumentų ir nevienareikšmių duomenų apie gydymą būtinas individualizuotas klinikinis požiūris.

Raktažodžiai: depresija, perimenopauzė, klinika, diagnostika, gydymas.

SUMMARY

Depression affects approximately 4 % of the global population and is diagnosed about 1.5 times more often in women than in men. The risk of depressive disorders in women may increase during certain stages of reproductive life, one of which is perimenopause. During this period, depression may present with distinct clinical features that often overlap with menopausal symptoms; therefore, its diagnosis remains an important clinical issue. Treatment-related aspects are no less important, as their evaluation in the literature remains heterogenous.

Aim: To review and summarize scientific literature data on the clinical presentation, diagnosis, and treatment of depression during the perimenopausal period.

Objectives:

1. To assess the risk of depression during perimenopause and identify the main factors associated with its occurrence.
2. To review the clinical features of depression during perimenopause and evaluate their overlap with menopause-related symptoms occurring during this period.
3. To discuss the diagnostic features of depression during perimenopause, the difficulties in differentiating it from perimenopause-related complaints, and the assessment instruments used in the literature.
4. To evaluate treatment options for depression during perimenopause by discussing the main pharmacological and non-pharmacological treatment methods.

Methods: A scientific literature search was conducted in the PubMed database and the Google Scholar search engine. The following keywords and their combinations were used: perimenopause, menopausal transition, menopause transition, depression, depressive disorder, depressive symptoms, epidemiology, risk, symptoms, screening, diagnosis, hormone replacement therapy, treatment, management. A total of 120 publications were included in the literature review.

Results: Perimenopause is associated with an increased risk of depressive symptomatology. During this stage of reproductive life, the occurrence of depression is influenced by a combination of various demographic, socioeconomic, psychosocial, health-related, and biological risk factors, as well as their interactions. The clinical presentation of depression occurring during perimenopause includes not only the typical features of depression but also other symptoms, such as irritability or hostility, paranoid thoughts, and memory or concentration difficulties. During perimenopause, women may also experience menopause-related symptoms, such as hot flashes, sleep disturbances, headache, fatigue, joint stiffness or pain, which may complicate differential diagnosis. The literature still lacks clear diagnostic criteria specifically adapted to this period, while studies use various standard scales assessing depressive symptoms. Data on treatment methods for depression during perimenopause and their effectiveness remain inconsistent. Although menopausal hormone therapy has not yet been approved as a treatment for depression, many studies have observed its beneficial effects on both depressive symptoms and perimenopausal somatic symptoms. Among antidepressants, the largest amount of literature data is available on escitalopram, venlafaxine, duloxetine, and desvenlafaxine; however, the evidence base remains limited due to the small number of studies and small sample sizes.

Conclusions: Depression during perimenopause is an insufficiently studied condition characterized by specific clinical and diagnostic features that complicate its recognition. Due to the heterogeneous assessment instruments used across studies and inconsistent data on treatment, an individualized clinical approach is necessary.

Keywords: depression, perimenopause, clinical presentation, diagnosis, treatment.

1. ĮVADAS

Depresija yra dažnas psichikos sutrikimas, galintis reikšmingai sutrikdyti asmens kasdienį funkcionavimą, gyvenimo kokybę ir didinti savižudybės riziką [1–3]. 2019 metais depresiniai sutrikimai sudarė didžiausią psichikos sutrikimų naštos dalį – 37,3 % pagal negalią koreguotų gyvenimo metų [4]. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, depresiją patiria 4 % pasaulio gyventojų, o suaugusiųjų populiacijoje paplitimas siekia 5,7 % [2]. Nustatyta, kad moterys apie 1,5 karto dažniau serga depresija negu vyrai, o pasireiškiantys simptomai gali būti sunkesni [2,5].

Moterims depresinių sutrikimų rizika gali padidėti tam tikrais reprodukcinio gyvenimo etapais, tokiais kaip priešmenstruaciniu, pogrindyminiu laikotarpiu ar perimenopauzės metu [6].

Perimenopauzė – tai laikotarpis nuo ankstyvųjų menopauzės simptomų atsiradimo iki 12 mėnesių po paskutinių mėnesinių, vidutiniškai trunkantis apie 5 metus [7]. Perimenopauzės laikotarpis siejamas su padidėjusiu psichologiniu pažeidžiamumu, pasireiškiančiu didesne depresijos simptomatikos rizika [8]. Visame pasaulyje ir įvairiose populiacijose atliktų ilgalaikių tyrimų duomenys patvirtina, kad perimenopauzės metu depresinių sutrikimų rizika yra 2–5 kartus didesnė nei vėlyvuojų reprodukcinio laikotarpiu [9]. Iššūkių kelia ir tai, jog perimenopauzės metu depresijos klinika persidengia su menopauzei būdingais fiziniais simptomais [10]. Nepaisant to, literatūros duomenys rodo, jog šio reprodukcinio gyvenimo etapo metu depresijos simptomų raiška skiriasi nuo jaunesnėms moterims būdingos klinikos ir jų pasireiškimas neretai vertinamas kaip įprasta su menopauze susijusių pokyčių dalis [11]. Be to, perimenopauzėje moterys dažnai susiduria su vidutinio amžiaus laikotarpiui būdingais psichosocialiniais iššūkiais, bendros sveikatos būklės prastėjimu, o visa tai prisideda prie blogėjančios gyvenimo kokybės [8,11]. Dėl klinikinio vaizdo įvairovės ir simptomų persidengimo depresijos diagnostika perimenopauzės metu išlieka aktuali klinikinė problema [8]. Ne mažiau svarbūs yra ir gydymo ypatumai, kurių vertinimas literatūroje iki šiol išlieka heterogeniškas [8,12].

Šio darbo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti mokslinės literatūros duomenis apie depresijos kliniką, diagnostikos bei gydymo ypatumus perimenopauzės laikotarpiu.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti depresijos riziką perimenopauzės metu ir nustatyti svarbiausius veiksnius, susijusius su jos pasireiškimu.
2. Apžvelgti depresijos klininius ypatumus perimenopauzės metu ir įvertinti jų persidengimą su šiuo laikotarpiu pasireiškiančiais menopauzei būdingais simptomais.
3. Aptarti depresijos perimenopauzės metu diagnostikos ypatumus, jos diferencijavimo nuo perimenopauzei būdingų nusiskundimų sunkumus bei literatūroje taikomus vertinimo instrumentus.
4. Įvertinti depresijos gydymo galimybes perimenopauzės laikotarpiu, aptariant pagrindinius farmakologinius ir nefarmakologinius gydymo metodus.

2. METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta *PubMed* duomenų bazėje ir *Google Scholar* paieškos sistemoje. Naudoti šie raktiniai žodžiai ir jų junginiai: *perimenopause*, *menopausal transition*, *menopause transition*, *depression*, *depressive disorder*, *depressive symptoms*, *epidemiology*, *risk*,

symptoms, screening, diagnosis, hormone replacement therapy, treatment, management. PubMed duomenų bazėje papildomai naudoti MeSH terminai ir loginiai operatoriai OR ir AND. Į literatūros apžvalgą įtraukti pilno teksto, laisvos ar Vilniaus universiteto prenumeruojamos prieigos, anglų arba lietuvių kalbomis parašyti straipsniai. Neįtraukti tyrimai su gyvūnais, pasikartojančios ar temos neatitinkančios publikacijos. Papildomai peržiūrėti atrinktų publikacijų literatūros sąrašai, siekiant rasti pirminės paieškos metu negautus straipsnius. Į literatūros apžvalgą iš viso įtraukta 120 publikacijų. Didžioji dalis šaltinių yra publikuoti per pastarąjį dešimtmetį, tačiau į darbą taip pat buvo įtraukti ir senesni, aktualumo neprarandantys straipsniai.

3. REZULTATAI

3.1. Reprodukcinio amžiaus klasifikacija ir perimenopauzės apibrėžimai

2001 m. sukurta reprodukcinio senėjimo etapų klasifikavimo sistema (STRAW), kuri suskirstė suaugusios moters gyvenimą į tris dideles fazes – reprodukcinio amžiaus, menopauzinės pereigos ir pomenopauzės [13,14]. Jos suskirstytos į septynias stadijas – penkios iš jų yra iki paskutinių menstruacijų ir dvi po jų [13]. Reprodukcinis amžius buvo suskirstytas į -5, -4 ir -3 stadijas, atitinkančias ankstyvą, maksimalų ir vėlyvą etapus. Menopauzinė pereiga suskirstyta į -2 (ankstyvą) ir -1 (vėlyvą), o pomenopauzė – +1 (ankstyvą) ir +2 (vėlyvą) stadijas [14]. Kiekvienos stadijos trukmė ir amžiaus ribos nebuvo apibrėžtos, kadangi jos varijuoja tarp moterų [13].

Po 10 metų (t.y., 2011 m.) STRAW kriterijai buvo atnaujinti ir sukurta nauja reprodukcinio senėjimo etapų klasifikavimo sistema (STRAW+10) [14]. STRAW+10 patikslinti ankstyvosios (-2) ir vėlyvosios (-1) menopauzinės pereigos, vėlyvojo reprodukcinio amžiaus (-3) ir ankstyvosios pomenopauzės (+1) etapų nustatymo kriterijai. Taip pat apibrėžtas biomarkerių, kaip ne klasifikacijai privalomų, o pagalbinių kriterijų, vaidmuo, nurodyta kai kurių etapų vidutinė trukmė ir, skirtingai nei STRAW, rekomenduota taikyti klasifikacijos sistemą plačiau – nepriklausomai nuo moterų amžiaus, etninės kilmės, kūno masės indekso ar gyvenimo būdo ypatybių (žr. 1 lentelę). Vėlyvoji reprodukcinio amžiaus fazė (-3) išskirta į -3b ir -3a stadijas – -3b stadijoje menstruacijų ciklai išlieka reguliarūs, folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) koncentracija reikšmingai nekinta, tačiau sumažėjęs antimiulerinis hormonas (AMH) ir antralinių folikulų skaičius (AFC). Vėlesnėje -3a stadijoje pradeda ryškėti menstruacijų ciklo pokyčiai, ypač ciklo trumpėjimas, ankstyvoje folikulinėje fazėje (2-5 ciklo dieną) stebimas padidėjęs ir labiau kintantis FSH kiekis bei maži kitų trijų kiaušidžių senėjimo žymenų (AMH, inhibino B ir AFC) rodikliai. Nauji duomenys rodo, jog ankstyvosios pomenopauzės laikotarpiu (+1) FSH koncentracija toliau didėja iki 2 metų po paskutinių menstruacijų, po to FSH lygis stabilizuojasi – todėl ankstyvoji pomenopauzė taip pat išskirta į dar tris papildomas stadijas – +1a, +1b, +1c. Ankstyvajai menopauzinei pereigai (-2) būdingas padidėjęs

menstruacinio ciklo trukmės kintamumas, pasireiškiantis nuolatinio 7 ar daugiau dienų trukmės skirtumu tarp iš eilės einančių ciklų. Taip pat šiai stadijai būdinga padidėjusi, tačiau kintanti ankstyvos folikulinės fazės FSH koncentracija, sumažėjęs AMH ir AFC. Vėlyvajai menopauzinės pereinamosios stadijai (-1) būdinga 60 dienų ar ilgesnė amenorėja, padidėjęs menstruacinio ciklo trukmės kintamumas, ryškūs hormonų lygio svyravimai ir dažnesnė anovuliacija. Taip pat šiam etapui būdingas atsitiktiniai paimtame kraujo mėginyje nustatytas didesnis nei 25 TV/l (tarptautiniai vienetai litre) FSH kiekis. Ankstyvoji menopauzinė pereinamoji stadija (-2) taip pat yra laikoma ir perimenopauzės pradžia. Perimenopauzės laikotarpis tęsiasi iki ankstyvosios pomenopauzės +1a stadijos pabaigos, praėjus 12 mėnesių amenorėjai po paskutinių menstruacijų [14].

1 lentelė. Moters reprodukcinio amžiaus stadijos [15].

Stadija	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologija	Reprodukcinis amžius				Menopauzinė pereiga		Pomenopauzė			
	Ankstyvas	Maksimalus	Vėlyvas		Ankstyva	Vėlyva	Ankstyva		Vėlyva	
					Perimenopauzė					
Trukmė	Kintanti				Kintanti	1-3 m.	2 m. (1+1)		3-6 m.	Likusi gyvenimo trukmė
PAGRINDINIAI KRITERIJAI										
Menstruacinis ciklas	Nuo kintančio iki reguliaraus	Reguliarus	Reguliarus	Nedideli gausumo ar trukmės pokyčiai	Kintanti trukmė Nuolatinis ≥ 7 d. trukmės skirtumas tarp ciklų	Amenorėjos intervalas ≥ 60 d.				
PALAIKANTIEJI KRITERIJAI										
Endokrininis FSH AMH Inhibinas B			Žemas Žemas	Kintantis Žemas Žemas	↑ Kintantis Žemas Žemas	↑ > 25 TV/l Žemas Žemas	↑ Kintantis Žemas Žemas		Stabilizuojasi Labai žemas Labai žemas	
Antralinių folikulų skaičius			Žemas	Žemas	Žemas	Žemas	Labai žemas		Labai žemas	
APRAŠANČIOSIOS CHARAKTERISTIKOS										
Simptomai						Vazomotoriniai simptomai Tikėtina	Vazomotoriniai simptomai Labai tikėtina	Padidėję urogenitalinės atrofijos simptomai		

Šiuo metu STRAW+10 sistema yra apibūdinama kaip „aukso standartas“ reprodukcinio amžiaus klasifikavimui, tačiau jos pritaikymas praktikoje išlieka sudėtingas [16]. Nors STRAW+10 galima taikyti plačiau, nei 2001 m. sukurtą STRAW, nerekomenduojama ja remiantis nustatyti konkretaus reprodukcinio etapo moterims, kurioms yra oligomenorėja arba amenorėja dėl kitų priežasčių nei reprodukcinis senėjimas, pavyzdžiui, dėl policistinių kiaušidžių sindromo, sergančioms lėtinėmis ligomis (pvz., įgytu imunodeficitu sindromu), po histerektomijos ar endometriumo abliacijos, taip pat moterims, kurioms taikomas onkologinis gydymas [14,16]. Taip pat iki šiol nėra patvirtinto standartizuoto klausimyno, kuris būtų sudarytas remiantis STRAW+10 kriterijais [17]. Svarbu pažymėti, jog Hemachandra ir bendraautoriai sisteminėje apžvalgoje nustatė, kad būtent perimenopauzės laikotarpiui skirtų rekomendacijų yra nedaug [18]. Klinikinėje praktikoje perimenopauzė dažnai nustatoma remiantis simptomais ir menstruacinio ciklo pokyčiais. Nacionalinio sveikatos ir klinikinės kompetencijos instituto (NICE) klinikinėse gairėse nurodoma, kad 45 metų ir vyresnėms pacientėms perimenopauzė gali būti identifikuojama, jei neseniai pasireiškė vazomotoriniai simptomai (t.y., karščio bangos ir naktinis prakaitavimas) ir pakito mėnesinių ciklas [19]. Šią rekomendaciją pagrindžia ir kitų autorių publikacijos, pavyzdžiui, Islam ir kolegų atliktame pjūviniame tyrime taip pat teigiama, kad naujai atsiradę vidutinio sunkumo ir sunkūs vazomotoriniai simptomai gali patikimai atspindėti perimenopauzės pradžią oligomenorėją arba amenorėją patiriančioms moterims [20]. Nustatyti perimenopauzę moterims, kurioms nepasireiškia vazomotoriniai simptomai, yra sudėtinga, kadangi kiti šiuo laikotarpiu pasireiškiantys simptomai gali persidengti ir su kitų ligų požymiais. Atsižvelgiant į rekomendacijų stoką, reikalingi tolesni tyrimai siekiant suformuoti visapusišką požiūrį į perimenopauzės diagnostiką [18].

3.2. Paplitimas

Perimenopauzės laikotarpis siejamas su padidėjusia depresijos klinikos pasireiškimo rizika [21]. Jia ir kt. atliko pirmąją metaanalizę, kurioje pasauliniu mastu nagrinėtas depresijos paplitimas tarp moterų perimenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiais [22]. Joje įtrauktos 55 publikacijos, iš kurių trijose depresijos paplitimas nustatytas taikant diagnostinius instrumentus, o likusiose depresijos simptomų dažnis nustatytas taikant savęs vertinimo skales. Bendras subklinikinės ir klinikinės depresijos paplitimas tarp perimenopauzę patiriančių moterų buvo 33,9 %. Stebėtina, jog šioje metaanalizėje nustatytas depresijos paplitimas pomenopauzės laikotarpyje buvo panašus – 34,9 % [22]. Vis dėlto kitų autorių metaanalizėje nustatyta priešinga tendencija. Badawy ir kolegų atskleidė, kad, lyginant su reprodukcinio amžiaus laikotarpiu prieš menopauzinę pereinimą, pomenopauzėje reikšmingai didesnės depresijos rizikos nenustatyta [23]. Tuo tarpu perimenopauzės laikotarpyje esančioms moterims nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė depresijos simptomų ar depresijos diagnozės rizika nei moterims, esančioms reprodukciniam amžiuje [23].

Ilgalaikiai tyrimai, kuriuose moterys stebimos nuo reprodukcinio amžiaus iki pomenopauzės, suteikia ypač daug informacijos apie depresijos paplitimą perimenopauzės metu [11]. Vienas iš tokių yra daugiacentris stebėjimo Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) moterų sveikatos tyrimas (SWAN), į kurį buvo įtrauktos 3302 įvairių etninių grupių 42–52 m. amžiaus moterys [24]. Bromberger ir bendraautorių tyrime analizuoti SWAN Pitsburgo klinikinių tyrimų centro dalyvių duomenys [25]. Autoriai nustatė, kad didesnė rizika susirgti depresiniu sutrikimu yra stebima menopauzinės pereinimo metu arba iš karto po jos (t.y., ankstyvosios pomenopauzės metu) nei reprodukcinio amžiaus laikotarpiu. Depresijos dažnis reprodukcinio laikotarpio vizitų metu sudarė 5,8 % (31 iš 535), perimenopauzės – 9,1 % (71 iš 782), o pomenopauzės laikotarpiu – 9,8 % (44 iš 381) [25]. Kitame tyrime nagrinėtas ryšys tarp reprodukcinio amžiaus stadijų ir kliniškai reikšmingų depresijos simptomų pasireiškimo vertinant SWAN dalyvių Epidemiologinių tyrimų centro depresijos skalės (CES-D) balus 5 metų stebėjimo laikotarpiu [24]. Autorių nutarimu, CES-D < 16 buvo laikomas žemu depresijos simptomų balu, o CES-D ≥ 16 – aukštu. Nustatyta, kad moterims ankstyvosios ar vėlyvosios perimenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiu būdinga reikšmingai didesnė rizika surinkti aukštesnį depresijos simptomų balą lyginant su reprodukcinio amžiaus laikotarpiu. Taip pat moterims, kurios pradinio vertinimo metu turėjo mažesnę depresijos simptomų balą, nustatyta reikšmingai didesnė tikimybė surinkti aukštą depresijos simptomų balą vėlyvuoju perimenopauzės laikotarpiu ar pomenopauzės metu nei reprodukcinio amžiaus laikotarpiu. Pastebėtas ir skirtumas tarp ankstyvosios ir vėlyvosios perimenopauzės – žymiai didesnė tikimybė surinkti aukštą depresijos simptomų balą nustatyta vėlyvosios perimenopauzės metu. Autoriai nustatė, kad rizika patirti depresijos simptomus išaugo prasidėjus menopauzinei pereinimo ir išliko padidėjusi ankstyvuoju pomenopauzės laikotarpiu [24]. Kitame perspektyviniame ilgalaikiame kohortiniame tyrime Hickey ir kt. 15 metų sekė 13 715 Australijos gyventojų depresijos simptomų raišką reprodukcinio gyvenimo etapų metu [26]. Depresijos simptomams įvertinti naudota trumpesnė, 10 punktų Epidemiologinių tyrimų centro depresijos skalė. Nustatytas ryšys tarp didesnio surinkto balų skaičiaus ir perimenopauzės – palyginus su pomenopauze, perimenopauzės laikotarpyje esančioms moterims buvo būdingas aukštesnis depresijos simptomų lygis [26].

3.3. Etiopatogeneze

Depresijos perimenopauzės metu etiologija yra daugialypė, o jos patofiziologiniai mechanizmai iki šiol išlieka neaiškūs [27,28]. Perimenopauzės metu prasidedantys estrogeno (estradiolio) koncentracijos svyravimai gali būti depresijos provokuojantis veiksnys [29]. Daliai moterų perimenopauzė gali tęstis net iki 8-erių metų, per kuriuos šie svyravimai gali neigiamai paveikti ne tik psichinę, bet ir fizinę sveikatą [7,29]. Manoma, kad vazomotoriniai simptomai gali būti laikomi klinikiniu požymiu, kuris parodo, jog estradiolio koncentracijos kitimai tapo

nereguliarūs. Svarbu akcentuoti, jog ir depresijos raišką, ir vazomotorinius simptomus reguliuoja monoaminų neurotransmiterių sistema – noradrenalinas, dopaminas ir serotoninas. Estrogenai veikia monoaminų sistemą, reguliuodami genų ekspresiją. Šie genai yra atsakingi už receptorius ir fermentus, dalyvaujančius neurotransmiterių sintezėje bei metabolizme. Estradiolio svyravimai gali sutrikdyti monoaminų neurotransmiterių sistemos reguliaciją neuronų grandinėse, susijusiose su depresijos simptomais, o tai gali lemti neurotransmiterių disbalansą ir taip prisidėti prie depresijos atsiradimo rizikos. Tuo remiasi ir viena iš klasikinių depresijos patofiziologijos teorijų – monoaminų hipotezė, kuri teigia, kad monoaminų disfunkcija gali lemti depresijos pasireiškimą. Taip pat estradiolio koncentracijos svyravimai gali sutrikdyti neurotransmiterių sistemos reguliaciją pagumburio termoreguliacijos centre sukeldami vazomotorinius simptomus. Verta pažymėti, jog todėl ir kiti su neurotransmiterių reguliacijos sutrikimu pagumburyje susiję simptomai, tokie kaip nemiga, sumažėjęs lytinis potraukis ar svorio padidėjimas, persidengia – gali būti būdingi tiek depresijai, tiek perimenopauzės laikotarpiui [29].

Taip pat literatūroje tiriama kiaušidėse gaminamų hormonų koncentracijos svyravimų įtaka pagumburio–hipofizės–antinksčių (PHA) ašies funkcijai [30]. Remdamiesi klinikinių tyrimų ir gyvūnų modelių duomenimis Gordon ir bendra autoriai pristatė naują depresijos perimenopauzės metu etiologijos hipotezę [28]. Alopregnanolonas yra iš progesterono kilęs neurosteroidas ir gama aminosviesto rūgšties A tipo receptorių (GABA-A) pozityvus alosterinis modulatorius [28,31]. Yra žinoma, jog gama aminosviesto rūgštis reikšmingai prisideda prie PHA ašies reguliacijos ribojant jos aktyvaciją po streso [32]. Alopregnanolono sintezės ir sekrecijos svyravimai gali sutrikdyti GABA-A receptorių funkciją. Jei GABA-A receptorius tinkamai neprisitaiko prie nuolat kintančios alopregnanolono koncentracijos, gali susilpnėti gama aminosviesto rūgšties inhibicinis poveikis PHA ašies aktyvumui. Dėl šių pokyčių gali padidėti jautrumas stresoriams, pailgėti atsistatymas po jų poveikio, o visa tai lemia didesnę moters pažeidžiamumą depresijai. Vis dėlto, autorių modelis išlieka hipotetinis ir reikalingi tolesni jį pagrindžiantys tyrimai [28]. Guerrieri ir kolegės vertino PHA ašies funkciją perimenopauzės laikotarpyje esančioms ir depresija sergančioms ar sirgusioms praeityje bei sveikoms kontrolinės grupės moterims taikydami kombinuotą deksametazono ir kortikotropiną atpalaiduojančio hormono mėginį [33]. Nenustatytas skirtumas tarp grupių nei vertinant adrenokortikotropinio hormono ir kortizolio atsaką į taikytą mėginį, nei laisvo kortizolio lygį paros šlapime. Šio tyrimo duomenys rodo, jog PHA ašies reguliacijos sutrikimas nėra vienas iš pagrindinių patogenezių mechanizmų [33].

3.4. Rizikos veiksniai

Dabartiniai tyrimai siekia išsiaiškinti, kodėl perimenopauzės metu kai kurios moterys yra pažeidžiamesnės depresijai, tačiau aiškių kriterijų, leidžiančių tiksliai prognozuoti, kurioms moterims

pasireikš depresijos klinika, nėra [9,34]. Vis dėlto, svarbu akcentuoti, jog literatūroje galima rasti duomenų apie veiksniai, kurie didina depresijos riziką perimenopauzės metu (žr. 2 lentelę) [11,28,34–61].

2 lentelė. Literatūroje pateikiami depresijos rizikos veiksniai perimenopauzės metu [11,28,34–61].

Demografiniai ir socioekonominiai	Psichosocialiniai	Susiję su sveikatos būkle	Biologiniai
Gyvenimas kaimo vietovėje	Nepalankios gyvenimo patirtys	Sutrikęs miegas	Lytinių hormonų koncentracija ir jos svyravimai
Žemesnis išsilavinimo lygis	Neigiamas požiūris į savo kūną ir svorį	Asmeninė ir šeiminė depresijos anamnezė	
Mažesnės pajamos	Žema savivertė	Pradinė depresijos simptomų raiška	
Nesantuokinė padėtis arba našlystė	Lėtinis stresas	Vazomotoriniai simptomai	
Amžius	Mažesnė socialinė parama	Gretutinės lėtinės ligos	
		Skausmo distreso lygis	
		Prastas subjektyvus sveikatos vertinimas	
		Kasdienės veiklos apribojimai	

3.4.1. Demografiniai ir socioekonominiai rizikos veiksniai

Tyrimų duomenys apie gyvenamosios vietos sąsajas su depresijos simptomatika perimenopauzės laikotarpiu nėra vienareikšmiai. Wang ir kolegų tyrime siekė išanalizuoti, kuo skiriasi depresijos simptomus perimenopauzės metu lemiantys veiksniai tarp mieste ir kaime gyvenančių Kinijos gyventojų [35]. Atlikę duomenų analizę autoriai atskleidė, jog kaimo vietovėse depresijos simptomų dažnis yra didesnis (42,4 %) nei miestuose (34,4 %) [35]. Tuo tarpu Martinez ir kt. Ispanijoje atliktame tyrime nustatyta, kad depresiškumas buvo dažnai nurodomas tiek miesto, tiek kaimo vietovėse gyvenusių moterų grupėse [62]. Kaimo vietovėse gyvenusių perimenopauzės laikotarpio moterų grupėje depresiškumą nurodė 42,1 % tiriamųjų, o miesto grupėje – 39,9 %. Šie

skirtumai nepasiekė statistinio reikšmingumo, todėl gyvenimas kaimo vietovėje šiame tyrime negali būti vertinamas kaip depresijos simptomatikos rizikos veiksnys perimenopauzės laikotarpiu [62].

Žemesnis socioekonominis statusas yra susijęs su padidėjusia rizika susirgti depresija [37]. Literatūros duomenys rodo, jog aukštesnis išsilavinimo lygis ir didesnės mėnesinės pajamos sumažina depresijos simptomų riziką perimenopauzės metu [34,38]. Han ir kt. nagrinėjo veiksnius, susijusius su didesniu perimenopauzę patiriančių moterų imlumu depresijai [39]. Depresijos simptomams įvertinti naudota Zungo savęs vertinimo depresijos skalė (SDS). Autoriai nustatytė, kad žemesnis išsilavinimo lygis buvo susijęs su didesniais perimenopauzę patiriančių moterų SDS balais [39]. Gibbs ir kolegų tyrime nustatyta neigiama koreliacija tarp uždirbamų pajamų ir depresijos simptomų sunkumo perimenopauzės metu [40].

Ye ir bendraautoriai atskleidė, jog netekėjusios moterys dažniau patiria depresijos simptomus perimenopauzės metu [41]. Panaši tendencija nustatyta Huang ir kt. atliktame perspektyviniame ilgalaikiame tyrime [38]. Pastebėta, jog palyginti su susituokusiomis moterimis, našlės ir netekėjusios moterys dažniau patyrė sunkesnius depresijos simptomus vertinant pagal Paciento sveikatos klausimyno–9 (PHQ-9) balus [38].

Mokslinėje literatūroje pateikiami skirtingi tyrimų duomenys apie amžiaus įtaką depresijos klinikai perimenopauzės metu. JAV atliktame ilgalaikiame tyrime vyresnis amžius buvo susijęs su mažesne CES-D balų suma – nustatytas nedidelis 0,18 balų mažėjimas kas metus [42]. Kitame JAV atliktame Bromberger ir bendraautorių tyrime analizuoti SWAN Pitsburgo klinikinių tyrimų centro dalyvių duomenys [43]. Nustatyta panaši tendencija – vyresnis amžius tyrimo pradžioje buvo susijęs su mažesne naujai pasireiškiančios depresijos rizika [43]. Tuo tarpu Kinijoje atliktame perspektyviniame ilgalaikiame tyrime vyresnis amžius buvo susijęs su sunkesniais depresijos simptomais [38]. Skirtumus galėjo lemti nevienoda tyrimų metodologija – skirtinga tyrimų trukmė, depresijos vertinimo skalės bei diagnostinės priemonės ir statistinės analizės metodai. Taip pat nenuosekliems tyrimų rezultatams įtakos galėjo turėti ir skirtinga tiriamųjų socialinė bei kultūrinė aplinka, kadangi tyrimai atlikti skirtingose šalyse – JAV ir Kinijoje.

3.4.2. Psichosocialiniai rizikos veiksniai

Literatūros duomenimis, sunkios gyvenimo patirtys gali daryti įtaką depresijos pasireiškimui perimenopauzės metu. Cohen ir kt. atliko ilgalaikį perspektyvinį kohortinį tyrimą, kuriame buvo stebėta 460 moterų, anksčiau nesirgusių depresiniu sutrikimu [44]. Tyrimo dalyvėms, patyrusioms neigiamų gyvenimo įvykių, perimenopauzės laikotarpio pradžioje nustatyta reikšmingai didesnė pirmą kartą pasireiškiančios depresijos rizika negu reprodukciniame amžiuje [44]. Gordon ir kolegų tyrime nustatyta, kad 6 mėnesius iki pradinio vertinimo patirti stresiniai gyvenimo įvykiai didino depresijos simptomų bei naujai pasireiškiančios depresijos riziką perimenopauzės metu [45]. Taip pat

nustatyta ir trauminių patirčių įtaka depresijos klinikai – didesnis skaičius trauminių įvykių gyvenimo eigoje didino riziką atsirasti depresijos simptomams perimenopauzės metu [45]. Svarbu pažymėti, jog laikotarpis, kada buvo patirti stresiniai įvykiai, taip pat turi įtakos depresijos pasireiškimui perimenopauzės metu. Pensilvanijos valstijoje atliktame tyrime moterys, patyrusios ≥ 2 nepalankias vaikystės patirtis, turėjo didesnę riziką pirmą kartą susirgti depresija perimenopauzės laikotarpiu [46]. Taip pat nustatyta, jog šią riziką didina būtent nepalankios vaikystės patirtys, pirmą kartą įvykusios laikotarpiu nuo brendimo iki 18 m. amžiaus [46].

Willi ir kolegės tyrė, kokie biopsichosocialiniai veiksniai gali prognozuoti depresijos simptomus perimenopauzės laikotarpiu [47]. Pasak autorių, šis tyrimas buvo pirmasis, kuris parodė savivertės ir požiūrio į savo kūną sąsajas su perimenopauzės metu pasireiškiančiais depresijos simptomais. Nustatyta, jog neigiamas požiūris į savo kūną ir svorį, žema savivertė bei lėtinis stresas buvo reikšmingi depresijos simptomatikos perimenopauzėje prognozavimo veiksniai. Svarbu pažymėti, jog šiame tyrime reikšmingo ryšio tarp ūminio streso ir depresijos klinikos nenustatyta [47].

Nepakankamas artimos aplinkos palaikymas yra vienas iš psichosocialinių rizikos veiksnių, galinčių turėti įtakos depresijos pasireiškimui perimenopauzės metu [34]. Wariso ir bendraautorių tyrime, taikant Duke socialinės paramos klausimyną, buvo vertinama subjektyviai suvokiama socialinė parama [48]. Autoriai atskleidė, jog perimenopauzės metu depresija sergančios moterys nurodė jaučiančios mažesnę socialinę paramą negu sveikos perimenopauzės laikotarpio moterys. Svarbu pažymėti, jog, autorių teigimu, išlieka neaišku, ar mažesnis suvokiamas artimos aplinkos palaikymas yra depresijos perimenopauzės metu rizikos veiksnys, ar viena iš depresijos klinikinių išraiškų [48]. Vis dėlto kituose ilgalaikiuose tyrimuose nustatyta, jog socialinių ryšių teikiamas palaikymas yra susijęs su mažesne tikimybe patirti sunkius depresijos simptomus, o ≥ 6 artimų draugų turėjimas sumažina riziką patirti depresiją beveik 50 % [43,59].

3.4.3. Su sveikatos būkle susiję rizikos veiksniai

Sutrikęs miegas yra vienas iš depresijos perimenopauzės metu rizikos veiksnių. Manoma, jog perimenopauzės laikotarpiu pasireiškianti depresija gali atsirasti dėl miego sutrikimų, kuriuos sukelia karščio pylimai ir naktinis prakaitavimas – ši samprata vadinama depresijos perimenopauzės metu „domino teorija“ [34]. Vienas iš Soares ir kt. atliktos antrinės Nacionalinio sveikatos ir gerovės tyrimo duomenų analizės tyrimo objektų buvo nustatyti sutrikusio miego (su arba be vazomotorinių simptomų) įtaką perimenopauzę patiriančių moterų depresijos simptomams [50]. Jie vertinti pagal tiriamųjų užpildytą PHQ-9 klausimyną. Nustatytas reikšmingai didesnis PHQ-9 įvertis perimenopauzės laikotarpyje esančioms moterims, kurios kenčia nuo sutrikusio miego, nepaisant to, ar kartu moteris patyrė vazomotorinius simptomus, ar ne [50]. Šiuos rezultatus papildė Zhang ir

bendraautorį atliktas skerspjūvio tyrimas, kuriame depresijos simptomų sunkumas taip pat vertintas pagal PHQ-9 balus (pacientės, kurių surinktų balų suma viršijo 9, buvo priskirtos depresijos simptomus patiriančių tyrimo dalyvių grupei) [51]. Palyginus su moterimis be miego sutrikimų (14,70 %) nustatyta, kad depresijos simptomai buvo dažnesni perimenopauzėje esančioms moterims, patiriančioms miego sutrikimus (44,72 %) [51].

Danijoje atlikto kohortinio tyrimo tikslas buvo ištirti, ar pogimdyminė depresija yra susijusi su depresijos rizika perimenopauzės metu [52]. Depresija perimenopauzės metu buvo identifikuota pagal registruose užfiksuotas F32 ir F33 diagnozes. Pogimdyminė depresija anksčiau sirgusioms moterims nustatyta didesnė depresijos perimenopauzės metu rizika, palyginti su dalyvėmis, kurios pogimdyminė depresija nesirgo. Svarbu pažymėti, jog ankstesnė depresijos anamnezė taip pat buvo susijusi su didesne depresijos rizika perimenopauzės laikotarpiu [52]. Analogiškai rezultatai nustatyti Gordon ir kolegų tyrime – moterys, kurioms anksčiau diagnozuotas depresinis sutrikimas, turėjo didesnę riziką patirti depresijos simptomus perimenopauzės metu [45]. Svarbu paminėti ir tai, jog sunkesnė depresijos klinikinė raida pradinio vertinimo metu buvo susijusi su depresijos simptomų ir vėliau pasireiškusių klinikinės depresijos rizika [45]. Yra duomenų, jog šeiminė depresijos anamnezė taip pat yra reikšmingas depresijos perimenopauzės metu rizikos veiksnys. Bromberger ir bendra autoriai 13 metų trukusiame ilgalaikiame tyrime nustatė, jog šeiminė depresijos anamnezė buvo susijusi su maždaug tris kartus didesne depresinio sutrikimo rizika [53].

Literatūros duomenimis, vazomotoriniai simptomai perimenopauzės laikotarpiu taip pat gali didinti depresijos simptomų riziką. Worsley ir kolegų atliktos sisteminės apžvalgos tikslas buvo nustatyti, ar perimenopauzės metu yra sąsajų tarp depresiško ar depresinio sutrikimo ir vazomotorinių simptomų [54]. Iš 17 į apžvalgą įtrauktų skerspjūvio tyrimų, 9 nustatė reikšmingą ryšį tarp vazomotorinių ir depresijos simptomų. Svarbu pažymėti, jog ši sąsaja buvo dažniau nustatoma didesnių imčių tyrimuose. Panašūs rezultatai pateikti ir į sisteminę apžvalgą įtraukuose kohortiniuose tyrimuose – vazomotoriniai simptomai didino depresijos simptomų riziką 8 iš 10 studijų. Į sisteminę apžvalgą įtraukuose tyrimuose ryšys tarp vazomotorinių simptomų ir depresinio sutrikimo nenustatytas. Tačiau, verta paminėti, jog dauguma šių tyrimų turėjo vidutinę arba didelę šališkumo riziką dėl mažų imčių, sudarytų iš patogiosios atrankos būdu atrinktų tiriamųjų, bei trūkstančių duomenų. Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, jog apžvalgoje nustatytas abipusis ryšys tarp vazomotorinių ir depresijos simptomų perimenopauzės metu: moterys, patiriančios depresijos simptomus, turi didesnę vazomotorinių simptomų riziką, o patiriančios vazomotorinius simptomus – didesnę depresijos simptomų riziką [54].

Gan ir bendra autoriai metaanalizėje įvertino depresijos klinikos rizikos veiksnius perimenopauzės metu Kinijos moterims [55]. Nustatyta, jog vienas iš reikšmingų rizikos veiksnių yra gretutinės lėtinės ligos [55]. Gao ir kolegės nagrinėjo veiksnius, didinančius depresijos riziką

perimenopauzės laikotarpyje esančioms moterims, kurios patiria somatinį skausmą [56]. Nustatyta, kad didesnis patiriamas skausmo distreso lygis, prastas subjektyvus savo sveikatos vertinimas bei kasdienės veiklos apribojimai didina riziką perimenopauzės metu patirti depresijos simptomus [56].

3.4.4. Biologiniai rizikos veiksniai

Mokslinėje literatūroje galima rasti duomenų, jog ryškesni estradiolio svyravimai yra susiję su didesne depresijos simptomų rizika perimenopauzės metu. Tokie rezultatai gauti Joffe ir kolegų atliktame 8 savaitių stebėjimo tyrime, kuriame depresijos simptomai vertinti Montgomery–Åsberg depresijos įvertinimo skale (MADRS) [57]. Autoriai nustatė, jog didesni estradiolio svyravimai buvo susiję su sunkesniais depresijos simptomais pagal MADRS balus [57]. Šiuos rezultatus papildė ir kitų autorių tyrimo duomenys. Gordon ir kt. nustatė, jog perimenopauzės laikotarpiu vykstantys ryškesni estradiolio koncentracijos pokyčiai didėjimo kryptimi buvo susiję su prastesne nuotaika depresiją tyrimo metu patiriančioms moterims [58]. Vis dėlto literatūroje galima rasti tyrimų, pateikiančių priešingus rezultatus. Ilgalaikiame, 8 metus trukusiame Bromberger ir kolegų tyrime nenustatyta estradiolio koncentracijos ar jos pokyčių įtaka depresijos simptomams menopauzinės pereinamosios fazės metu [49]. Svarbu paminėti, jog pacienčių kraujo serumo mėginiai rinkti retai – kas metus, todėl nustatyti estradiolio lygiai aiškiai neparodo hormono svyravimų ir dinamikos laike [49]. Literatūra rodo, jog stresinius gyvenimo įvykius patyrusios moterys gali būti jautresnės hormonų svyravimams perimenopauzės metu. Lozza–Fiacco ir bendraautoriai atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime atskleidė, jog didesni estradiolio svyravimai buvo susiję su sunkesniais anhedonijos simptomais, ypač moterims, kurios patyrė du ar daugiau stresinių gyvenimo įvykių per pastaruosius 6 mėnesius [60]. Priešingai, Joffe ir kolegų tyrimo duomenys sąsajos tarp šių veiksnių neparodė [57].

Tyrimų, nagrinėjančių progesterono koncentracijos ryšį su depresijos simptomais, vis dar trūksta. Pasak Joffe ir kolegų, bent kartą 8 savaites trukusio tyrimo metu nustatytas ovuliacijai būdingas > 6 ng/ml (nanogramai mililitre) progesterono lygis buvo susijęs su mažesniu depresijos simptomų lygiu [57]. Skirtingi rezultatai gauti Šveicarijoje atliktame skerspjūvio tyrime. Suss ir bendraautoriai atskleidė, jog moterys, kurioms perimenopauzės metu nustatytas aukštesnis progesterono lygis, patiria mažiau depresijos simptomų, didesnę pasitenkinimą gyvenimu ir mažesnę subjektyviai suvokiamą stresą [61]. Autorių teigimu, progesteronas gali būti laikomas biologiniu psichosocialinio atsparumo žymeniu perimenopauzės laikotarpiu. Vis dėlto, svarbu pabrėžti, jog dėl atlikto tyrimo dizaino nustatytos tik sąsajos, o ne priežastinis ryšys [61]. Prieštaringų duomenų galima pastebėti ir apie androgenų sąsają su depresijos klinika perimenopauzės metu. Nors Bromberger ir kolegų atskleidė reikšmingą sunkesnių depresijos simptomų ryšį su aukštesne testosterono koncentracija ar ryškesniu jos padidėjimu nuo pradinio lygio [49], kitame ilgalaikiame tyrime ši sąsaja nenustatyta [42].

Taigi, literatūroje pateikiami prieštaringi duomenys apie lytinių hormonų įtaką depresijos simptomams perimenopauzės metu. Galima svarstyti, jog lytiniai hormonai nėra vienintelis depresijos simptomų riziką didinantis veiksnys, tačiau jų koncentracijų svyravimai gali prisidėti prie didesnio perimenopauzės laikotarpyje esančių moterų pažeidžiamumo depresijai [11]. Svarbu atkreipti dėmesį ir į kitus rizikos veiksnius, kurie kartu su menopauzinės pereinamosios fazės metu vykstančiais endokrininiais pokyčiais gali sudaryti palankias sąlygas depresijos simptomatikos pasireiškimui [11,28].

3.5. Klinika

Perimenopauzės metu pasireiškiančiai depresijai būdingas platus simptomų spektras. Dalis simptomų yra būdingi tipinei depresijos klinikai, kuri pasireiškia vyrams ir jaunesnėms moterims, tačiau dalis simptomų yra neįprasti. Palyginti su depresinio sutrikimo simptomais vyrams ir jaunesnėms moterims, kognityvinių funkcijų sutrikimai, paranojiško pobūdžio mąstymas ir dirglumas ryškiau pasireiškia sergant depresija perimenopauzės metu [63]. Paranojiško pobūdžio mintys apima įtarumą, nerimą dėl neigiamo kitų vertinimo ar įsitikinimą, kad aplinkiniai yra priešiški nusiteikę ar siekia pakenkti [64]. Kulkarni išskyrė perimenopauzės laikotarpio depresijos simptomus (žr. 3 lentelę) [63].

3 lentelė. Perimenopauzės laikotarpiu pasireiškiančios depresijos simptomai [63].

Energijos stoka
Paranojiško pobūdžio mintys
Dirglumas ar priešiškus
Sumažėjusi savivertė
Socialinis atsiribojimas
Nerimas
Somatiniai simptomai
Miego sutrikimai
Svorio padidėjimas
Sumažėjęs lytinis potraukis
Atminties ir koncentracijos sutrikimai

Vienas iš Öztürk ir bendraautorių tyrimo objektų buvo išsiaiškinti, ar depresijos klinika skiriasi perimenopauzės ir reprodukcinio amžiaus metu [65]. Reprodukcinio amžiaus moterys surinko didesnę emocinio nejautrumo balą pagal MADRS skalę, tačiau kitų reikšmingų simptomatikos skirtumų nenustatyta. Pasak autorių, šį rezultatą galima aiškinti tuo, kad jaunesnėms moterims anhedonija gali labiau trikdyti kasdienį funkcionavimą dėl didesnio aktyvumo socialiniame gyvenime [65]. Kiek skirtingi rezultatai nustatyti Gibbs ir kolegų tyrime [66]. Pastebėta, kad palyginti su reprodukcinio amžiaus laikotarpiu, depresija perimenopauzės metu pasireiškė lengvesniais depresijos simptomais, tačiau labiau išreikštu pykčiu ir priešišku, sumažėjusia miego kokybe bei padidėjusiu nuovargiu, nepriklausomai nuo to, ar moteris kenčia nuo miego sutrikimų [66]. Taip pat yra duomenų, jog reprodukcinio amžiaus laikotarpiu depresijos simptomai dažnai būna susiję su menstruacinio ciklo liuteinine faze arba jos metu sustiprėja, tuo tarpu perimenopauzės metu simptomų raiška nuo mėnesinių ciklo fazės nepriklauso [67].

Depresijos perimenopauzės metu klinikos įvairovė atskleista Nathan ir bendraautorių tyrime [68]. Visos į tyrimą įtrauktos dalyvės buvo vėlesniame perimenopauzės laikotarpyje (–1 stadijoje pagal STRAW+10 klasifikaciją). Tyrimo metu 49 moterims buvo nustatyta depresija, prasidėjusi vėlesniame perimenopauzės laikotarpyje, o likusios 37 dalyvės sudarė sveikų moterų kontrolinę grupę. Nustatyta, kad depresija sergančioms moterims reikšmingai labiau išreikšta disforija, anhedonija, dirglumas, energijos stoka, nemiga, suicidiškumas ir apetito sumažėjimas. Taip pat šis tyrimas tiksliai nurodė kokio tipo nerimą dažniausiai jaučia depresija perimenopauzės metu sergančios moterys. Atskleista, kad depresiją patiriančios dalyvės, palyginti su kontroline grupe, žymiai dažniau jaučia socialinį nerimą bei panikos simptomus [68]. Taip pat svarbu pažymėti, kad Worsley ir kt. klinikinėje praktikoje pastebėjo, kaip moterys apibūdina savo nuotaikų svyravimus perimenopauzės metu, pavadino tai „on–off“ fenomenu [69]. Tai reiškia, kad jos patiria liūdesio ar dirglumo epizodus, trunkančius nuo kelių minučių iki valandų, kurie vėliau spontaniškai praeina. Autoriai pažymi, jog šie epizodai yra panašūs į emocinį labilumą, stebimą priešmenstruacinio sindromo metu [69]. Dirglumas, kaip dažnas simptomas perimenopauzėje depresiją patiriančių moterų imtyje, nustatytas ir de Wit ir kolegų tyrime [70]. Rezultatai rodo, jog per 8 savaičių tyrimo laikotarpį 82 % lengvą depresiją patiriančių perimenopauzės laikotarpio moterų teigė bent kartą patyrusios vidutinio sunkumo ar stipriai jaučiamą dirglumą. Taip pat sunkesnė depresija ir dažnesni vazomotoriniai simptomai buvo susiję su didesniu dirglumu [70].

Reikia akcentuoti, jog kartu su klasikine depresijos klinika pasireiškia ir su menopauze susiję simptomai bei psichosocialiniai iššūkiai [8]. Jagtap ir kt. tyrime 108 moterų imtyje dažniausi skundai susiję su perimenopauze buvo dirglumas (45,4 %), galvos skausmas (39,8 %), silpnumas (38 %), kūno skausmai (34,3 %), miego sutrikimai (33,3 %) ir sąnarių skausmai (25 %) [71]. Kiek retesni nusiskundimai buvo pilvo skausmas (15,7 %), širdies plakimo jutimas (15,7 %), karščio bangos (13,9

%), urogenitalinės sistemos sutrikimai (10,2 %) ir vangumas (7,4 %) [71]. Australijoje atliktame tyrime analizuoti vidutinio amžiaus moterų patiriami fiziniai simptomai skirtingose reprodukcinio amžiaus stadijose [72]. Nustatyti panašūs rezultatai – perimenopauzės metu dažniausi simptomai buvo galvos skausmas (56 %), nuovargis (52 %), sąnarių sustingimas ar skausmas (54 %), nugaros skausmas (55 %) ir miego sutrikimai (51 %) [72]. Remiantis ekspertų parengtomis klinikinėmis gairėmis, dažnai perimenopauzės metu pasireiškiantys simptomai, tokie kaip karščio pylimai, naktinis prakaitavimas, miego ir seksualiniai sutrikimai, energijos, svorio bei kognityviniai pokyčiai apsunkina depresijos kliniką, atsiranda kartu ar sutampa su depresijos pasireiškimu [8]. Pažymima, jog vazomotoriniai simptomai yra susiję su depresijos simptomais, bet ne su klinicine depresija, išskyrus moterims, kurioms pirmą kartą depresija pasireiškė perimenopauzės metu [8]. Svarbu akcentuoti, jog su menopauzine pereiga susiję fiziniai simptomai gali būti pagrindinis nusiskundimas ir nustelbti emocinius ar kognityvinius simptomus [67]. Tačiau, verta paminėti, jog depresija perimenopauzės metu nėra tik disforinė būseną, kuri atsiranda dėl vazomotorinių ar kitų su perimenopauze susijusių simptomų. Öztürk ir bendraautorių tyrime nenustatyta koreliacija tarp vazomotorinių simptomų ir depresijos sunkumo [65]. Autorių teigimu, perimenopauzės laikotarpiu moterims gali būti būdingi nuotaikos svyravimai, atsirandantys dėl tokių priežasčių kaip nemiga ar karščio bangos, tačiau klinikinė depresija neturėtų būti laikoma natūrali tokių simptomų pasekmė [65]. Nathan ir bendraautorių tyrimo duomenys taip pat patvirtina, jog vazomotoriniai simptomai nėra visada susiję su didesniu depresijos simptomų sunkumu [68]. Nors depresija sergančios tiriamosios surinko didesnius menopauzės simptomų balus pagal Greene klimakterinę skalę (GCS) palyginti su kontroline grupe, nenustatytas ryšys tarp vazomotorinių ir afektinių ar nerimo simptomų sunkumo [68]. Taigi, dabartinėje literatūroje su perimenopauze susijusių simptomų vertinimas sergant depresija yra nenuoseklus, todėl iki šiol nėra aišku, kurie konkretūs nusiskundimai turi didžiausią reikšmę depresijos klinikai [73].

3.6. Diagnostika

Naujausia literatūra rodo, kad depresija perimenopauzės metu gali būti laikoma specifiniu moterų depresijos potipiu, pasižyminčiu būdingais simptomais, etiologija ir eiga, kurie skiriasi nuo kitų depresijos sutrikimų rūšių [64,74]. Nepaisant to, depresija perimenopauzės metu iki šiol nėra atskirai įtraukta į atnaujintą Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo penktąjį leidimą (DSM-5-TR), Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtąjį (TLK-10) ar vienuoliktąjį leidimą (TLK-11), todėl depresija, pasireiškianti perimenopauzės metu, yra diagnozuojama taip pat, kaip ir bet kuriuo kitu moters gyvenimo etapu [6,75–77]. Remiantis DSM-5-TR, depresinis sutrikimas nustatomas, jeigu per dviejų savaičių laikotarpį pasireiškė mažiausiai

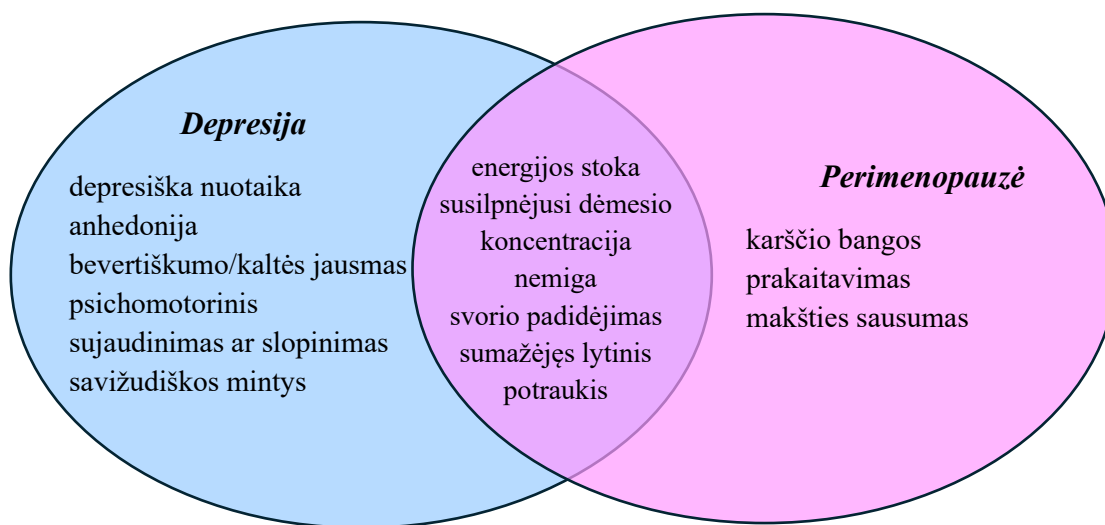
penki diagnostiniuose kriterijuose išvardyti simptomai ir nors vienas iš dviejų pirmųjų simptomų (žr. 4 lentelę) [6].

4 lentelė. Diagnostiniai depresinio sutrikimo kriterijai pagal DSM-5-TR [6].

1. Depresiška nuotaika didesnę dienos dalį, beveik kasdien – paties paciento vertinimu (pvz., liūdesys, tuštumos, beviltiškumo jausmas) ar kitų vertinimu (pvz., ašarojimas);
2. Pastebimai sumažėję interesai ar pasitenkinimas visų (ar beveik visų) rūšių veikla didesnę dienos dalį arba beveik kasdien (nurodyta paties paciento arba pastebėta aplinkinių);
3. Svorio sumažėjimas ar padidėjimas nesilaikant dietos (pvz., daugiau negu 5 procentai kūno svorio per mėnesį); apetito sumažėjimas ar padidėjimas beveik kasdien;
4. Insomnija ar hipersomnija beveik kiekvieną dieną;
5. Psichomotorinis sujaudinimas ar slopinimas, beveik kasdien (pastebėtas aplinkinių, ne vien paties paciento skundas dėl nuovargio ar sulėtėjimo);
6. Nuovargis ar jėgų netekimas, beveik kasdien;
7. Savęs nuvertinimas ar neatitinkantis tikrovės kaltės pojūtis (gali būti kliesdinis) beveik kiekvieną dieną (ne vien priekaištavimas sau ar kaltės jausmas, jog esi ligonis);
8. Sutrikęs mąstymas, susilpnėjusi dėmesio koncentracija ar ryžtas, beveik kasdien (paties paciento ar aplinkinių teigimu);
9. Besikartojančios mintys apie mirtį (ne tik mirties baimė); besikartojančios savižudiškos mintys be konkretaus plano; savižudybės mėginimas ar konkretus savižudybės planas.

Tyrimuose apie depresiją perimenopauzės metu sąvoka „depresija“ dažnai vartojama kaip bendrinis terminas, apimantis tiek depresinius sutrikimus, tiek subklinikinės depresijos simptomus, pastarieji dažniausiai įvertinami naudojant skales, pavyzdžiui, CES-D [69,78]. Svarbu atskirti depresijos simptomus, dar neatitinkančius depresinio sutrikimo diagnostinių kriterijų, nuo depresinio sutrikimo – gerokai rečiau pasireiškiančios sunkios būklės, galinčios kelti pavojų gyvybei [79,80]. Nors depresijos simptomai (pvz., prislėgta nuotaika, sumažėjusi motyvacija, sutrikęs miegas) pasireiškia dažniau nei depresinis sutrikimas, tačiau taip pat gali bloginti gyvenimo kokybę ir sukelti psichosocialinę negalią [80,81]. Svarbu pažymėti, jog depresijos simptomai gali pasireikšti epizodiškai, o jų intensyvumas gali kisti, tuo tarpu depresiniam sutrikimui diagnozuoti simptomai turi tęstis bent dvi savaites. Taip pat depresijos simptomai dažniausiai įvertinami naudojant savarankiškai pacientų pildomus klausimynus, o depresinio sutrikimo diagnozei nustatyti būtinas gydytojo atliktas klinikinis įvertinimas [82].

Dėl reikšmingo simptomų persidengimo gali būti sudėtinga nustatyti, ar vyraujanti simptomatika labiau susijusi su depresija, ar su perimenopauzės laikotarpiui būdinga klinika (žr. 1 pav.) [10,29].



1 pav. Depresijos ir perimenopauzės simptomų persidengimas [29].

Norint diagnozuoti depresiją kartu pasireiškiant ir perimenopauzei būdingai simptomatikai, turėtų būti atliekamas ne tik psichiatrinis ištyrimas, tačiau ir somatinių simptomų bei menstruacinio ciklo pokyčių įvertinimas. Pirmiausia rekomenduojama įvertinti, ar moteris yra perimenopauzės laikotarpyje, ir tuomet atlikti psichiatrinį vertinimą depresijos simptomų sunkumui nustatyti. Atsižvelgiant į simptomų persidengimą, svarbu vertinti ne atskirus depresijos simptomus, o jų visumą. Be to, net ir tuos simptomus, kuriuos būtų galima sieti su menopauzės pereinamojo laikotarpio (pvz., miego sutrikimus), vis tiek tikslinga vertinti kaip depresijos simptomus [75]. Klinika, būdinga tiek depresijai, tiek menopauzinės pereinamojo laikotarpio, gali nežymiai skirtis savo pasireiškimo pobūdžiu – tai gali padėti atpažinti kitus susijusius simptomus bei pasirinkti tolesnę gydymo strategiją. Pavyzdžiui, miego sutrikimų klinikinis vertinimas ir gydymo taktika gali skirtis priklausomai nuo jų kilmės – ar jie susiję su naktiniu prakaitavimu, ar nerimo ir nuotaikos sutrikimais. Siekiant nustatyti tikslią diagnozę, perimenopauzės laikotarpio moterų patikra turi būti orientuota į simptomų pobūdį, skaičių, trukmę bei jų poveikį funkcionavimui pagrindinėse svarbiose gyvenimo srityse [6,67]. Be to, literatūroje nurodoma, kad, esant diagnostiniams kriterijams atitinkančiai klinikai, depresinio sutrikimo diagnozė turėtų būti nustatoma ir tais atvejais, jei vienas ar keli iš simptomų sutampa su menopauzei būdingais simptomais [67]. Taip pat svarbu atsižvelgti į gretutines ligas ir kitus rizikos veiksnius, kurie gali didinti pacientės pažeidžiamumą depresijai [75]. Šios rekomendacijos atspindi ir ekspertų parengtose klinikinėse gairėse, kuriose pabrėžiama, jog vertinant depresiją perimenopauzės metu svarbu nustatyti reprodukcinio amžiaus stadiją, įvertinti

kartu pasireiškiančius ir persidengiančius menopauzės ir psichiatrinius simptomus bei atsižvelgti į rizikos veiksnius [8].

Literatūroje depresijos simptomams perimenopauzės metu įvertinti naudojamos skirtingos skalės ir klausimynai, o tai riboja tyrimų rezultatų tarpusavio palyginamumą [74]. Verta paminėti, jog juose nėra atsižvelgiama į perimenopauzei būdingą kliniką, todėl tikslinga papildomai naudoti menopauzės simptomų bei su sveikata susijusias gyvenimo kokybės skales, kurios vertina ir emocinę būklę, ir padeda išsiaiškinti, kokia dalis simptomų yra susiję su perimenopauzėje patiriamais pokyčiais [8,74]. Ekspertų rekomendacijose minima keletas iš skalių pavyzdžių, tokios kaip GCS, Menopauzės įvertinimo skalė (MRS) ar Menopauzei būdingos gyvenimo kokybės klausimynas (MENQOL) [8]. CES-D yra viena iš dažniausiai naudojamų skalių depresijos simptomams perimenopauzės metu įvertinti [74,78]. Skalę sudaro 20 klausimų, sudarytų remiantis anksčiau sukurtais depresijos vertinimo instrumentais [83]. Vėliau sukurta ir trumpesnė 10 klausimų versija vyresnio amžiaus žmonėms [84]. Nors CES-D ≥ 16 balų suma dažnai laikoma kliniškai reikšmingų depresijos simptomų ribine reikšme, literatūroje pateikiami skirtingi duomenys. Vilagut ir kolegų atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatyta, jog 20 balų ribinei reikšmei būdingas didesnis specifiškumas lyginant su 16 balų riba [85]. Naudojamos ir kitos depresijos kliniką vertinančios skalės, tokios kaip Becko depresijos klausimynas II (BDI-II), Hamiltono depresijos įvertinimo skalė (HAMD), PHQ-9, MADRS [8,64,74]. Vis dėlto, atsižvelgiant į platų depresijos perimenopauzės metu simptomų spektrą, abejotina, ar standartinės depresijos simptomus vertinančios skalės leidžia visapusiškai įvertinti šios būklės klinikinį vaizdą [68,74]. Dėl šios priežasties 2018 m. Kulkarni ir kt. sukūrė Meno-D – pirmąją skalę, skirtą depresijos perimenopauzės metu simptomų sunkumui įvertinti [64]. Klausimynas gali būti pildomas pačios pacientės savarankiškai arba taikomas gydytojo atliekant klinikinį vertinimą [64]. Vis dėlto, reikalingi tolesni didesnių imčių tyrimai tinkamai įvertinti Meno-D skalės patikimumą depresijos perimenopauzės metu kontekste [73].

3.7. Gydymas

Sudarant gydymo planą depresija perimenopauzės laikotarpiu sergančioms pacientėms, būtina įvertinti kiekvienos iš jų hormoninę būklę bei rizikos profilį. Iki šiol nėra nustatyta vieno visuotinai veiksmingo depresijos perimenopauzės metu gydymo būdo, todėl rekomendacijos turėtų būti individualios [11]. Gydymo tikslai – palengvinti depresijos simptomus, užkirsti kelią depresijos pasikartojimui bei atkurti psichosocialinį funkcionavimą [86].

3.7.1. Menopauzinė hormonų terapija

Dėl nepakankamų įrodymų menopauzinė hormonų terapija nėra patvirtintas gydymas depresijai nei Europoje, nei JAV. Dauguma tyrimų nagrinėja transderminio estradiolio veiksmingumą,

o duomenys apie geriamuosius estrogenus ir progesteroną išlieka riboti. Kai kuriuose tyrimuose nustatyta, jog estradiolis turi panašų antidepresinį poveikį kaip standartiniai antidepresantai perimenopauzės laikotarpio moterims [86].

Schmidt ir kolegos vertino transderminio estradiolio (17β -estradiolio) veiksmingumą gydant depresiją perimenopauzės metu atsižvelgiant į tai, ar moterims pasireiškė karščio bangos [87]. Į tyrimą buvo įtrauktos 34 moterys. Po 3 savaičių gydymo estradioliu nustatyti reikšmingai mažesni CES-D ir HAMD balai, palyginus su pradiniu vertinimu ar su placebo grupe. Pilnas arba dalinis atsakas stebėtas 80 % estradiolį vartojusių dalyvių ir 22 % tiriamųjų, gavusių placebo. Svarbu akcentuoti, kad estradiolis buvo veiksmingas ir moterims, kurioms nepasireiškė karščio bangos – tai leidžia svarstyti, jog estradiolis gali turėti tiesioginį poveikį depresijos klinikai, o ne tik veikti mažinant kitus su perimenopauze susijusius somatinius simptomus [87]. Šiuos rezultatus patvirtina Soares ir bendraautorių atliktas tyrimas [88]. Į tyrimą buvo įtraukta 50 perimenopauzės laikotarpyje esančių moterų, sergančių distimija arba lengva, vidutinio sunkumo ar sunkia depresija. Po 12 savaičių gydymo transderminiu estradioliu nustatytas reikšmingai mažesnis MADRS balas palyginus su pradiniu vertinimu ar su placebo grupe. Remisija (esant MADRS bendram balui < 10) stebėta 68 % estradiolį vartojusių dalyvių ir 20 % tiriamųjų, gavusių placebo. Svarbu pažymėti, jog taip pat sumažėjo ir su perimenopauze susiję somatiniai simptomai: po 12 savaičių gydymo karščio bangas patyrė tik 1 iš 25, palyginti su 9 iš 25 placebo vartojusių tiriamųjų [88]. Abiejuose tyrimuose transderminis estradiolis buvo toleruojamas gerai [87,88]. Nors imtys buvo nedidelės, šių tyrimų kokybę sustiprina panašus tyrimo dizainas, naudotos standartizuotos depresijos simptomų vertinimo skalės ir diagnostikos įrankiai [87–89]. Taip pat yra duomenų, jog estradiolis gali veikti kaip prevencinė priemonė depresijos simptomų pasireiškimui. Gordon ir kt. tyrime 172 perimenopauzėje ar ankstyvoje pomenopauzėje esančioms dalyvėms 12 mėnesių buvo skirtas transderminis estradiolis kartu su kas 3 mėnesius skiriamu mikronizuotu progesteronu [90]. Nustatyta, kad kliniškai reikšmingi depresijos simptomai pasireiškė 32,3 % placebo gavusių moterų ir 17,3 % estradiolį kartu su progesteronu gavusių moterų [90]. Šių tyrimų duomenis apibendrina tinklinė metaanalizė, kurioje nagrinėtas melatonino, raloksifeno, tibolono, geriamosios kombinuotos pakaitinės estrogenų ir progesterono hormoninės terapijos ir transderminio estradiolio poveikis depresijos simptomams perimenopauzės metu [12]. Iš šių vaistų tik transderminis estradiolis, palyginti su placebo, buvo susijęs su statistiškai reikšmingu depresijos simptomų pagerėjimu [12].

Vieno tyrimo metu nustatyta, jog transderminio estradiolio vartojimo nutraukimas buvo susijęs su depresijos simptomų pasireiškimu moterims, kurios perimenopauzės metu sirgo depresija [91]. Į tyrimą buvo įtrauktos dvi dalyvių grupės: perimenopauzės metu sirgusios depresija ir turėjusios atsaką į hormonų terapiją bei depresija perimenopauzės laikotarpiu nesirgusios ir turėjusios atsaką į hormonų terapiją. Pirmąsias 3 tyrimo savaites visoms dalyvėms buvo skiriamas transderminis

estradiolis, vėliau atsitiktinės atrankos būdu dar 3 savaites buvo tęsiamas gydymas estradioliu arba pacientės buvo perkeltos į placebo grupę. Rezultatai parodė, jog po gydymo estradioliu placebo gavusioms moterims, kurios perimenopauzės metu sirgo depresija, reikšmingai padidėjo depresijos simptomų balas pagal CES-D ir HAMD-17. Anksčiau depresija perimenopauzės laikotarpiu sirgusioms moterims, kurioms buvo tęsiamas gydymas estradioliu, bei placebo gavusios moterys išliko besimptomės [91]. Svarbu pažymėti, jog Soares tyrimo metu nustatyti priešingi rezultatai – teigiamas estradiolio poveikis depresijos klinikai išliko 4 savaites po gydymo pabaigos [88].

Nors tyrimų apie geriamuosius estrogenus ir progesteroną trūksta, literatūroje galima rasti duomenų apie kitus geriamuosius menopauzinės hormonų terapijos preparatus. Vienas iš naujesnių yra selektyviai audinius veikiantis estrogenų kompleksas (SAVEK, angl. TSEC), sudarytas iš konjuguotų estrogenų ir bazedoksifeno (selektyvaus estrogenų receptorių modulatoriaus) [92]. Bondy ir kolegos nagrinėjo šio komplekso poveikį depresijos simptomams perimenopauzės metu [93]. Į tyrimą įtraukta 10 depresiniu sutrikimu sergančių moterų, patiriančių perimenopauzę. Nors tyrimo imtis nedidelė, atskleisti preliminarūs įrodymai, jog šis kompleksas greitai, per 3 savaites nuo gydymo pradžios, sumažina depresijos simptomus [93]. Yra duomenų ir apie tibolono veiksmingumą. Tibolonas yra sintetinis steroidas, pasižymintis silpnu estrogeniniu, progestogeniniu ir silpnu androgeniniu poveikiu [7]. Kulkarni ir kt. tyrime dalyvavo depresiniu sutrikimu sergančios moterys, esančios perimenopauzės arba ankstyvosios pomenopauzės laikotarpyje, jeigu depresija pirmą kartą pasireiškė, atsinaujino arba nuolatiniai depresijos simptomai prasidėjo perimenopauzėje [94]. Svarbu pažymėti, jog imtį sudarė 44 dalyvės ir 24 iš jų tyrimo metu tęsė gydymą antidepresantais. Po 12 savaičių tyrimo nustatyta, kad tibolonas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino depresijos simptomatiką pagal MADRS. Verta paminėti, jog nepageidaujami reiškiniai tarp grupių nesiskyrė ir buvo statistiškai nereikšmingi, tai leidžia manyti, jog vaistas yra gerai toleruojamas ir saugus [94].

Kitas depresijos perimenopauzės metu gydymo būdas yra hormoninė terapija, skiriama kartu su antidepresantais. Remiantis literatūros duomenimis, estrogenai stiprina serotoninerginį ir noradrenerginių sistemų aktyvumą bei palengvina su perimenopauze susijusius simptomus, todėl gali būti papildomai skiriami norint sustiprinti nepakankamą atsaką į gydymą antidepresantais [95,96]. Papildomai skiriamo estrogeno poveikį dalinį atsaką į antidepresantus pasiekusioms ir depresiniu sutrikimu perimenopauzės metu sergančioms moterims tyrė Morgan ir kolegos [97]. Įtraukta 17 dalyvių, kurios bent 8 savaites iki tyrimo vartojo antidepresantus, ir atsitiktine tvarka papildomai skirtas konjuguotas estrogenas arba placebo. Po 6 savaičių pacientėms, vartojusioms kombinuotą estrogenų ir antidepresantų terapiją, nustatytas reikšmingas depresijos simptomų sunkumo sumažėjimas pagal HAMD balus, šis rezultatas nestebėtas pacientėms, kurios vartojo antidepresantus kartu su placebo [97]. Kombinuoto estrogenų ir antidepresantų gydymo poveikį perimenopauzės metu depresiniu sutrikimu sergančioms moterims aprašė Westlund Tam ir kolegos [98]. Autoriai

pateikė 5 atvejus iš tuo metu vykusio tyrimo, kuriame atsitiktine eilės tvarka buvo skirti trys gydymo metodai: transderminis estradiolis, fluoksetinas ir abiejų kombinacija. Atskleista, jog fluoksetino ir transderminio estradiolio kombinacija buvo veiksmingiausia mažinant depresijos simptomus. Svarbu akcentuoti, jog tai yra atrinkti atvejai ir jie neatspindi statistiškai reikšmingų duomenų [98].

Menopauzinė hormonų terapija išlieka veiksmingiausiu vazomotorinių simptomų ir urogenitalinio sindromo (urogenitalinės atrofijos) gydymo metodu. Ji gali pagerinti miegą moterims, kurias vargina naktį pasireiškiantys vazomotoriniai simptomai, mažindama prabudimus naktį. Be to, yra duomenų, jog estrogenai gali turėti ir nuo vazomotorinių simptomų nepriklausomą poveikį miegui. Taip pat nustatyta, kad menopauzinė hormonų terapija padeda išvengti kaulų masės mažėjimo ir lūžių [99]. Vis dėlto, verta pažymėti, jog šis gydymo metodas gali būti susijęs ir su žalingu poveikiu sveikatai. Skėtinės apžvalgos rezultatai rodo, kad menopauzinė hormonų terapija gali būti susijusi su didesne insulto, venų trombozės, širdies ir kraujagyslių ligų, chirurginio gydymo reikalaujančių tulžies pūslės ligų ir mirtingumo nuo plaučių vėžio rizika [100]. Taigi, menopauzinės hormonų terapijos skyrimas turėtų būti individualizuotas ir pagrįstas naujausiais moksliniais duomenimis bei bendru gydytojo ir pacientės sprendimu, reguliariai vertinant naudos ir rizikos santykį [99].

Tarptautinės gairės apie menopauzinę hormonų terapiją ir depresiją kiek skiriasi. NICE klinikinėse gairėse rekomenduojama apsvarstyti pakaitinę hormonų terapiją moterims, patiriančioms depresijos simptomus, kurie prasidėjo panašiu metu, kaip ir kiti su menopauze susiję simptomai [19]. Pabrėžiama, kad šie depresijos simptomai neturi siekti klinikinės depresijos diagnozės nustatymo lygio [19]. Tuo tarpu remiantis Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo tinklo depresijos gydymo gairėmis, transderminis estradiolis yra rekomenduojamas kaip antros eilės gydymas depresijai perimenopauzės metu, jei nėra kontraindikacijų (žr. 5 lentelę) [101]. Kitose ekspertų parengtose gairėse teigiama, jog nors estrogenų terapija nėra patvirtintas depresijos perimenopauzės metu gydymo būdas, yra antidepresinį poveikį patvirtinančių įrodymų, ypač moterims, kurioms kartu pasireiškia vazomotoriniai simptomai [8].

5 lentelė. Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo tinklo duomenys apie depresijos perimenopauzės metu gydymą [101].

Rekomendacija	Gydymas	Įrodymų lygmuo
Pirmos eilės gydymas	Desvenlafaksinas	1 lygmuo
	KET	2 lygmuo
Antros eilės gydymas	Transderminis estradiolis ^a	2 lygmuo
	Citalopramas, duloksetinas, escitalopramas, mirtazapinas, kvetiapinas XR, venlafaksinas XR	3 lygmuo

5 lentelė. Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo tinklo duomenys apie depresijos perimenopauzės metu gydymą [101] (tęsinys).

	Omega-3 riebalų rūgštys, fluoksetinas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas	4 lygmuo
Trečios eilės gydymas	Dėmesingu įsisąmoninimu grįsta KET, palaikomoji psichoterapija	4 lygmuo

KET – kognityvinė elgesio terapija; ^aMoterims, kurioms nepašalinta gimda, kartu turėtų būti skiriamas progesteronas; XR – prailginto atpalaidavimo

3.7.2. Antidepresantai

Dabartiniai literatūros duomenys apie selektyvios serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) ir selektyvios serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI) klasių antidepresantus (pvz., citalopramą, duloksetiną, escitalopramą, fluoksetiną, sertraliną, venlafaksiną ir desvenlafaksiną) rodo gerą jų veiksmingumą ir toleravimą gydant depresiją perimenopauzės metu [8]. Kaip ir kitose depresiniais sutrikimais sergančių pacientų grupėse, perimenopauzės laikotarpyje esančioms moterims, kurioms pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunki depresija arba kurioms depresija anksčiau yra kartojusis, antidepresantai išlieka tinkamu pirmos eilės gydymu [67,102].

Tyrimų duomenys apie SSRI klasės antidepresantų veiksmingumą gydant depresinį sutrikimą perimenopauzės metu yra riboti, o imtys – nedidelės. Escitalopramo poveikis vertintas 8 savaitių atvirame pilotiniame klinikiniame tyrime, į kurį buvo įtraukta 20 perimenopauzės laikotarpyje depresiniu sutrikimu sergančių moterų [103]. Vidutinė tyrimo dalyvių vartota vaisto dozė buvo 10 mg per parą, depresijos simptomai vertinti HAMD-30, o su perimenopauze susiję simptomai – GCS skale. Nustatytas ne tik depresijos klinikos, bet ir su perimenopauze susijusių simptomų pagerėjimas, įskaitant psichologinius, vazomotorinius bei somatinius simptomus [103]. Soares ir kt. tyrime nustatyta, kad escitalopramas buvo veiksmingesnis už estrogenų-progesteronų terapiją mažinant depresijos simptomus moterims perimenopauzės ir pomenopauzės metu [104]. Po 8 gydymo savaitių depresijos remisija (tyrime apibrėžta kaip MADRS balas < 10) buvo pasiekta 75 % escitalopramu gydytų moterų ir 25 % estrogenų-progesteronų terapiją gavusių pacienčių. Su perimenopauze ir pomenopauze susijusių simptomų remisija apibrėžta kaip didesnis nei 50 % GCS balų sumažėjimas nuo pradinio vertinimo iki 8 savaitės ir vazomotorinių simptomų poskalėje surinktas balas ≤ 2. Pagal šiuos kriterijus simptomų remisija dažniau nustatyta escitalopramo grupėje – 56 % moterų, palyginti su 31,2 % gavusių hormonų terapiją. Abiejose grupėse stebėtas miego, karščio pylimų ir gyvenimo kokybės pagerėjimas [104].

Panašūs rezultatai nustatyti ir tiriant SNRI grupės antidepresanto – venlafaksino – veiksmingumą. Ladd ir bendraautoriai vieni pirmųjų nagrinėjo venlafaksino efektyvumą perimenopauzės metu [105]. Tyrimas truko 8 savaites, imtį sudarė 16 dalyvių, skirta 75–225 mg per parą vaisto dozė. Nustatytas depresijos bei su perimenopauze susijusių simptomų sumažėjimas vertinant HAMD ir GCS skalėmis, pavyzdžiui, vazomotorinių simptomų sumažėjimas tyrimo pradžioje juos patyrusioms moterims [105]. Ta pati tendencija stebėta ir vėlesniame 24 savaites trukusiame Iglesias Garcia ir kolegų tyrime [106].

Literatūroje galima rasti tyrimų ir apie duloksetino poveikį. Burt ir kt. 9 savaites trukusiame tyrime nustatė, kad duloksetinas (60 mg per parą) buvo veiksmingas gydant depresinį sutrikimą 40–55 metų amžiaus moterų grupėje [107]. Svarbu pabrėžti, jog autoriai perimenopauzės stadijos nenustatė pagal STRAW kriterijus ar kliniką – laikyta, jog šioje amžiaus grupėje moterys dažniausiai patiria perimenopauzę [107]. Kitame atviraime klinikiniam tyrime 60 mg per parą duloksetino dozė skirta 19 depresiniu sutrikimu sergančių moterų [108]. Nustatytas reikšmingas depresijos ir su perimenopauze susijusių simptomų sumažėjimas vertinant pagal HAMD ir GCS balus. Svarbu pažymėti, jog vaistas taip pat statistiškai reikšmingai mažino dienos metu patiriamų karščio bangų dažnį ir intensyvumą, tačiau šis poveikis nakties metu nestebėtas [108]. Taigi, galima pastebėti, jog remiantis tyrimų duomenimis ir gairėmis, daugelis antidepresantų ne tik veiksmingai gydo depresiją, tačiau pagerina ir su menopauze susijusius simptomus, pavyzdžiui, vazomotorinius simptomus, skausmą [8].

Dviejuose dideliuose atsitiktinių imčių, dvigubai aklu metodu atliktuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose buvo tiriamas desvenlafaksino veiksmingumas gydant depresinį sutrikimą perimenopauzės ir pomenopauzės metu [109,110]. 8 savaičių vertinimo laikotarpiu Kornstein ir kt. siekė įvertinti trumpalaikį desvenlafaksino veiksmingumą bei saugumą 387 dalyvių imtyje skiriant 100–200 mg per parą dozę [109]. Atsakas į gydymą vertintas pagal HAMD-17 (esant ≥ 50 % bendro balo sumažėjimui), Bendro klinikinio vertinimo skalės dalį, skirtą pagerėjimui įvertinti CGI-I (nustačius ≤ 2 balus) ir MADRS (esant ≥ 50 % bendro balo sumažėjimui), o remisija – pagal HAMD-17 (nustačius ≤ 7 balus). Po 2 savaičių vaisto titravimo laikotarpio vidutinė desvenlafaksino dozė buvo 162–175,8 mg per parą. Įrodyta, jog antidepresantu gydytoje grupėje HAMD-17 balas nuo pirminio vertinimo iki 8 savaitės reikšmingai sumažėjo palyginus su placebo grupe – skirtumas nustatytas jau 1 tyrimo savaitę. Taip pat desvenlafaksino grupėje nustatytas reikšmingai didesnis atsakas į gydymą dažnis nei placebo grupėje: atsakas pasiektas 58,6 % pagal HAMD-17, 61,3 % pagal MADRS, 67,7 % pagal CGI-I desvenlafaksiną vartojusių moterų, palyginti su atitinkamai 31,6 %, 32,7 % ir 41,2 % placebo grupėje. Ta pati tendencija stebėta ir įvertinus remisijos dažnį – pagal HAMD-17 remisija nustatyta 38,2 % desvenlafaksiną vartojusių dalyvių ir 22,4 % placebo grupėje. Gydymas vaistu buvo saugus ir gerai toleruojamas: nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 75,2 %

placebo grupėje ir 85,2 % desvenlafaksino grupėje [109]. Vertintas ir mažesnės dozės desvenlafaksino veiksmingumas depresija perimenopauzės metu sergančioms pacientėms. Kitame tyrime Clayton ir bendraautoriai siekė įvertinti desvenlafaksino veiksmingumą ir saugumą 434 dalyvių imtyje skiriant 50 mg per parą dozę [110]. Autoriai atsaką į gydymą vertino pagal HAMD-17, esant ≥ 50 % bendro balo sumažėjimui, o remisiją – kai pagal HAMD-17 buvo nustoma ≤ 7 balų. Nustatytas ryškus HAMD-17 balų sumažėjimas desvenlafaksino grupėje, pagerėję skausmo bei funkcionavimo rodikliai, tačiau atsako ir remisijos dažniai, palyginti su placebo grupe, nebuvo statistiškai reikšmingi [110]. Vis dėlto, svarbu pažymėti, kad atlikta abiejų šių tyrimų jungtinė analizė parodė, jog HAMD-17 atsako ir remisijos dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis desvenlafaksino nei placebo grupėje, nepaisant to, ar moteriai skirta 50 mg, ar 100–200 mg per parą dozė [111]. Taip pat nustatyta, kad bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažesnis moterims, kurioms skirta 50 mg per parą desvenlafaksino dozė. Galiausiai, autoriai priėmė išvadą, jog desvenlafaksinas, skiriant 50–200 mg per parą, yra veiksmingas vaistas depresijos gydymui perimenopauzės ar pomenopauzės laikotarpiu [111]. Verta paminėti, kad, remiantis literatūros duomenimis, desvenlafaksinas gali palengvinti vazomotorinius simptomus jau per pirmąją gydymo savaitę, todėl yra ypač naudingas moterims, patiriančioms karščio bangas [112].

Wu ir bendraautorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje įvertinta SSRI ir SNRI antidepresantų terapinė nauda moterims, sergančioms depresija ar patiriančioms depresijos simptomų menopauzinės pereigos ar po jos metu [113]. Į tyrimą įtraukti 7 atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, kurių bendrą imtį sudarė 1676 dalyvės. Visi tyrimai atskleidė reikšmingą depresijos simptomų pagerėjimą, palyginti su kontroline grupe. Taip pat nustatyti žymiai didesni atsako ir remisijos dažniai antidepresantus vartojusių grupėse. Taip pat įrodyta, jog antidepresantai buvo veiksmingi mažinant depresijos simptomus ir toms pacientėms, kurioms nebuvo diagnozuotas depresinis sutrikimas. Antidepresantus vartojusių dalyvių grupėje pastebėtas reikšmingai didesnis gydymo nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinių. Palyginus SSRI ir SNRI, dažniau gydymą nutraukė pacientai, vartoję SNRI grupės vaistus. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo lengvos – pykinimas, burnos džiūvimas ir galvos skausmas [113].

Vertinant antidepresantų taikymą perimenopauzės laikotarpiu, svarbu atsižvelgti ne tik į galimą jų naudą, bet ir į vartojimo riziką. Kadangi menopauzinė pereiga yra susijusi su spartėjančiu kaulų mineralinio tankio mažėjimu, ypač aktualūs tampa literatūroje aprašomi duomenys apie galimą SSRI vartojimo ryšį su padidėjusia lūžių rizika [114,115]. Sheu ir bendraautorių tyrime nustatyta, kad perimenopauzės laikotarpiu moterims SSRI vartojimas buvo susijęs su didesne lūžių rizika, reikšmingam rizikos padidėjimui išliekant iki 5 metų stebėjimo laikotarpiu [115]. Autorių teigimu, trumpesnė gydymo trukmė galėtų mažinti perteklinę lūžių riziką [115]. Šią sąsają papildė Alsugeir ir kt. tyrimo duomenys, rodantys, kad SSRI ir SNRI klasių antidepresantų vartojimas buvo susijęs su

32 % didesne osteoporozinių lūžių rizika [116]. Be to, didesnė rizika nustatyta ilgesnei nei 5 metų gydymo trukmei ir jaunesnių nei 50 metų moterų grupėje [116]. Taip pat svarbu įvertinti kraujavimo riziką, ypač kartu vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, antitrombocitinius vaistus ar antikoaguliantus, nes serotonino reabsorbcijos slopinimas gali silpninti trombocitų agregaciją ir didinti viršutinio virškinamojo trakto bei sunkaus kraujavimo riziką [117,118].

Remiantis ekspertų parengtomis gairėmis, skiriant gydymą vidutinio amžiaus moterims, kurioms anksčiau buvo diagnozuotas depresinis sutrikimas, turėtų būti atsižvelgta į tai, ar buvo pasiektas pakankamas atsakas į praeito epizodo gydymą antidepresantu [8]. Taip pat skiriant gydymą antidepresantais perimenopauzės metu svarbu atsižvelgti į anksčiau nepakankamą atsaką sukėlusius antidepresantus, duomenis apie vaisto veiksmingumą ir toleravimą šioje konkrečioje populiacijoje, nepageidaujamų reakcijų valdymą ir saugumą, atsižvelgiant į sąveiką su kitais vaistiniais preparatais. Gydant perimenopauzės metu pasireiškiančią depresiją, taip pat rekomenduojama įvertinti ir koreguoti kartu pasireiškiančius miego sutrikimus bei naktinį prakaitavimą [8].

3.7.3. Kognityvinė elgesio terapija

Kognityvinė elgesio terapija (KET) yra viena iš psichoterapijos rūšių, padedanti pacientams keisti neigiamus mąstymo ir elgesio modelius, ir taip pagerinti depresijos kliniką [8,27]. Literatūroje galima rasti duomenų, jog KET gali būti veiksminga ir depresijai, pasireiškiančiai perimenopauzės metu [8]. Brandon ir bendraautorai į tyrimą įtraukė 353 dalyves, sergančias depresiniu sutrikimu: 169 iš jų buvo reprodukcinio amžiaus, 76 perimenopauzės ir 108 – pomenopauzės laikotarpyje [119]. Pacientėms skirta 16–20 individualių kognityvinės terapijos sesijų per 12–14 savaičių. Depresijos simptomų sunkumas vertintas pagal HAMD, remisija nustatyta dalyvėms, kurių HAMD-17 balas buvo 6 ar mažesnis. Nustatyta, jog pusei į tyrimą įtrauktų perimenopauzės laikotarpį patiriančių moterų depresijos balai pagal HAMD sumažėjo bent 50 %, o remisiją pasiekė 26,3 % [119]. Atsižvelgiant į tai, jog kultūra daro didelę įtaką asmens požiūriui bei vertybėms, literatūroje galima rasti duomenų apie kultūriniam kontekstui pritaikytą KET. Khoshbooi ir kt. vienas iš Irane atlikto tyrimo objektų buvo ištirti kultūriškai adaptuotos KET poveikį depresijos simptomus perimenopauzės metu patiriančioms moterims [120]. Depresijos klinikinė raiška vertinta pagal BDI-II. Po 8 individualių ir 16 grupinių KET sesijų nustatytas reikšmingas depresijos simptomatikos sumažėjimas. Palyginus su kontroline grupe, individuali ir grupinė kultūriškai adaptuota KET buvo atitinkamai 60 % ir 62 % efektyvesnė mažinant depresijos simptomus [120].

NICE klinikinėse gairėse rekomenduojama taikyti KET kartu su pakaitine hormonų terapija arba vietoje pakaitinės hormonų terapijos, kuomet ji kontraindikuotina ar pacientė gydymo atsisako [19]. Taip pat svarbu su paciente aptarti galimus KET taikymo būdus, pavyzdžiui, individualią, grupinę ar internetu teikiamą terapiją, kadangi tyrimų duomenys nenurodo, jog vienas iš metodų būtų

veiksmingesnis už kitus [19]. Gairėse galima rasti rekomendacijų lengvesniais depresijos atvejais taikyti KET [121], tačiau, taip pat yra duomenų, rodančių, jog pradinis depresijos sunkumas neturi įtakos nei KET, nei antidepresantų veiksmingumui [122]. Vis dėlto, akcentuojant perimenopauzės laikotarpį, mokslinių tyrimų apie KET ar KET taikymo kartu su farmakologiniu gydymu veiksmingumą gydant depresiją ar mažinant depresijos simptomus perimenopauzės metu vis dar trūksta. Vis dėlto, atsižvelgiant į įrodymų bazę, patvirtinančią KET veiksmingumą gydant depresiją bendrojoje populiacijoje, nedidelę žalos riziką ir preliminarinius įrodymus apie šios psichoterapijos efektyvumą perimenopauzės metu, KET yra vienas iš pagrįstų gydymo pasirinkimų šiuo laikotarpiu [8].

3.7.4. Pagalbinės terapinės intervencijos

Remiantis ekspertų klinikinėmis gairėmis, turimų įrodymų nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti augalinius preparatus ar kitus alternatyvius gydymo metodus depresijai perimenopauzės metu. Ekspertai rekomenduoja stengtis palaikyti fizinį aktyvumą, ypač kuomet kartu vartojami vaistai ar lankoma psichoterapija [8]. Vis dėlto, verta pažymėti, jog Cooney ir kt. atliktoje metaanalizėje, kurioje vertintas fizinio aktyvumo poveikis depresinio sutrikimo gydyme, nustatyta, kad fizinis aktyvumas mažina depresijos simptomus, tačiau aukštos kokybės tyrimuose jo teikiama nauda buvo nedidelė [123]. Tuo tarpu kitoje metaanalizėje vertinta fizinio aktyvumo nauda vidutinio ir vyresnio amžiaus moterų depresijos simptomams, nesiekiantiems depresinio sutrikimo diagnozės [124]. Imtį sudarė ne tik perimenopauzės, bet ir reprodukcinio amžiaus ar pomenopauzės laikotarpyje esančios moterys. Nustatyta, jog mažo ar vidutinio intensyvumo fizinis aktyvumas reikšmingai sumažino dalyvių depresijos kliniką [124]. Taip pat manoma, kad dėmesingu įsisąmoninimu grįstos intervencijos, pavyzdžiui, dėmesingu įsisąmoninimu grįsta streso reguliavimo programa, gali apsaugoti nuo depresijos simptomų pasireiškimo perimenopauzės metu [125].

4. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Remiantis metaanalizių ir ilgalaikių tyrimų duomenimis, perimenopauzės laikotarpis siejamas su padidėjusia depresijos simptomatikos rizika. Vertinant patį reprodukcinį gyvenimo etapą, literatūroje nurodoma, jog sunkesni depresijos simptomai dažniau pasireiškia vėlyvos perimenopauzės metu. Nors yra sukurti aiškūs kriterijai moterų reprodukcinio amžiaus stadijų klasifikavimui, juos pritaikyti klinikinėje praktikoje nustatant perimenopauzės laikotarpį yra sudėtinga. Dažniausiai perimenopauzė atpažįstama pagal menstruacinio ciklo pokyčius bei išreikštus somatinius simptomus, didžiausią dėmesį skiriant vazomotoriniams simptomams. Nepaisant to, vazomotoriniai simptomai pasireiškia ne visoms moterims, o kiti šiam laikotarpiui būdingi klinikiniai požymiai gali persidengti su kitų ligų simptomais.

Literatūroje galima rasti įvairių depresijos perimenopauzės metu patogenezės teorijų. Nors yra duomenų apie kiaušidėse gaminamų hormonų koncentracijos svyravimų įtaką PHA ašies funkcijai, skirtingi tyrimų rezultatai leidžia priimti išvadą, jog PHA ašies reguliacijos sutrikimas nėra vienas iš pagrindinių depresijos perimenopauzės metu patogenezės mechanizmų. Taip pat tyrimuose nevienodai vertinama ryškesnių estradiolio svyravimų, progesterono ar androgenų reikšmė didinant depresijos simptomų pasireiškimo riziką perimenopauzės metu. Svarbu atkreipti dėmesį ir į kitus literatūroje aptariamus rizikos veiksnius: demografinius ir socioekonominius, psichosocialinius bei su sveikatos būkle susijusius veiksnius. Kartu su perimenopauzės laikotarpiu vykstančiais endokrininiais pokyčiais šie rizikos veiksniai gali sudaryti palankias sąlygas depresijos simptomų pasireiškimui. Taigi, galima teigti, jog depresijos riziką perimenopauzės metu lemia ne vienas ar keli atskiri veiksniai, o tarpusavyje susijusių rizikos veiksnių visuma.

Perimenopauzės laikotarpiu pasireiškiančios depresijos klinikinis vaizdas yra platus ir apima ne tik įprastus depresijos simptomus, bet ir dirglumą ar priešišumą, paranojiško pobūdžio mintis, atminties bei koncentracijos sutrikimus. Kartu pasireiškia ir su menopauze susiję simptomai, kurie gali net nustelbti depresijos kliniką ir apsunkinti diferencinę diagnostiką. Taip pat dalis depresijos simptomų persidengia su pačiam perimenopauzės laikotarpiui būdingais nusiskundimais, tokiais kaip energijos stoka, nemiga, dirglumas, svorio padidėjimas, susilpnėjusi dėmesio koncentracija ar sumažėjęs lytinis potraukis. Dėl šios priežasties diagnozuojant depresiją perimenopauzės metu svarbu atsižvelgti į reprodukcinio amžiaus stadiją, gretutines ligas ir kitus rizikos veiksnius, vertinti ne atskirus simptomus, o jų visumą. Diagnostiką apsunkina ir šiam laikotarpiui būdingų diagnostinių kriterijų stoka, o dėl tyrimuose taikytų vertinimo skalių ir klausimynų įvairovės sudėtinga palyginti rezultatus ir juos interpretuoti. Nors neseniai sukurta pirmoji skalė Meno-D, skirta depresijos perimenopauzės metu simptomų sunkumui įvertinti, turimų tyrimų duomenų nepakanka skalės patikimumo vertinimui.

Literatūroje pateikiami duomenys apie depresijos perimenopauzės metu gydymo būdus ir jų veiksmingumą nėra vienareikšmiški. Nors menopauzinė hormonų terapija iki šiol nėra patvirtintas gydymas depresijai, daugelyje tyrimų stebėtas ne tik su perimenopauze susijusių somatinių simptomų sumažėjimas, bet ir teigiamas poveikis depresijos simptomatikai. Didžioji dalis tyrimų vertina transderminio estradiolio veiksmingumą, tuo tarpu duomenų apie geriamuosius estrogenus ir progesteroną bei kombinuotą estrogenų ir antidepresantų terapiją vis dar trūksta, o atliktų tyrimų imtys nedidelės. Skiriant menopauzinę hormonų terapiją būtina įvertinti galimą naudą, riziką, kontraindikacijas ir nepageidaujamą poveikį. Antidepresantai išlieka pirmos eilės depresijos gydymu perimenopauzės metu. Tyrimai rodo, kad jie taip pat gali ne tik veiksmingai mažinti depresijos simptomatiką, bet ir palengvinti su perimenopauze susijusius simptomus. Daugiausia literatūros duomenų sukaupta apie escitalopramą, venlafaksiną, duloksetiną ir desvenlafaksiną. Vis dėlto, kaip

ir skiriant menopauzinę hormonų terapiją, antidepresantų pasirinkimas turėtų būti individualizuotas, įvertinant naudos ir rizikos santykį, ankstesnį gydymo atsaką, toleravimą, saugumą ir vaistų sąveikas. Tinkamas gydymo metodas gali būti ir KET, kuri gali būti taikoma kartu su pakaitine hormonų terapija arba vietoje jos.

5. IŠVADOS

1. Perimenopauzės laikotarpis yra susijęs su padidėjusia depresijos rizika. Depresijos pasireiškimą šiuo reprodukcinio gyvenimo etapo metu lemia demografinių, socioekonominių, psichosocialinių, su sveikatos būkle susijusių ir biologinių rizikos veiksnių visuma bei jų tarpusavio sąveika.
2. Perimenopauzės metu pasireiškianti depresija pasižymi plačiu simptomų spektru, apimančiu tiek įprastą depresijos kliniką, tiek šiam laikotarpiui būdingus somatinius ir psichologinius simptomus, kurių persidengimas apsunkina klinikinę depresijos vertinimą.
3. Depresijos diagnostikai perimenopauzės metu būtinas visapusiškas klinikinis vertinimas, apimantis ne tik psichiatrinį ištyrimą, bet ir somatinių simptomų bei menstruacinio ciklo pokyčių įvertinimą. Svarbu atsižvelgti ne į pavienius simptomus, o į jų visumą bei jų poveikį funkcionavimui. Literatūroje naudojami nevienodi ir pilnai neatskleidžiantys perimenopauzės metu pasireiškiančios depresijos klinikos vertinimo instrumentai.
4. Nėra nustatyta vieno veiksmingiausio depresijos gydymo būdo perimenopauzės metu. Skiriant gydymą tikslinga atsižvelgti į anksčiau taikyto gydymo veiksmingumą, simptomų raišką, gretutines ligas ir kitus rizikos veiksnius bei pacientės pageidavimus.

6. REKOMENDACIJOS

1. Klinikinėje gydytojo praktikoje sistemingai vertinti perimenopauzės laikotarpyje esančių moterų tiek su šiuo reprodukcinio gyvenimo etapu susijusius, tiek depresijos simptomus.
2. Vertinant depresijos riziką perimenopauzės metu, taikyti biopsichosocialinį požiūrį, apimančią biologinius, psichosocialinius, su sveikatos būkle susijusius, demografinius ir socioekonominius veiksnius.
3. Individualizuoti perimenopauzės laikotarpiu pasireiškiančios depresijos gydymą, įvertinant naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į klinikinius ypatumus ir pacientės pageidavimus.
4. Tikslinga rengti oficialias klinikines rekomendacijas ar gaires, kurios padėtų užtikrinti nuoseklesnę depresijos perimenopauzės metu atpažinimą, rizikos vertinimą ir gydymą klinikinėje praktikoje.
5. Tikslinga atlikti didesnių imčių, aukštos metodologinės kokybės mokslinius tyrimus, siekiant sukurti patikimesnę įrodymų bazę duomenų palyginimui ir apibendrinimui.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dionisie V, Puiu MG, Manea M, Pacearcă IA. Predictors of Changes in Quality of Life of Patients with Major Depressive Disorder-A Prospective Naturalistic 3-Month Follow-Up Study. *J Clin Med*. 2023 Jul 12;12(14):4628. doi:10.3390/jcm12144628 PubMed PMID: 37510745; PubMed Central PMCID: PMC10380991.
2. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3–7. doi:10.2147/NDT.S19617 PubMed PMID: 21750622; PubMed Central PMCID: PMC3131101.
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137–50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3 PubMed PMID: 35026139; PubMed Central PMCID: PMC8776563.
5. Cavanagh A, Wilson CJ, Kavanagh DJ, Caputi P. Differences in the Expression of Symptoms in Men Versus Women with Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2017;25(1):29–38. doi:10.1097/HRP.000000000000128 PubMed PMID: 28059934.
6. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1120 p.
7. Norkus A. Endokrininių ligų diagnostikos ir gydymo algoritmai: mokomoji knyga. Antrasis atnaujintas ir papildytas nauja tematika leidinys. Kaunas: Medicininės informacijos centras; 2023. 1008 p.
8. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):117–34. doi:10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec PubMed PMID: 30182804.
9. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North*

- Am. 2018 Dec;45(4):663–78. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.007 PubMed PMID: 30401549; PubMed Central PMCID: PMC6226029.
10. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, Henderson VW, Newhouse PA, Schmidt PJ, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):815–22. doi:10.1097/gme.0b013e3181d763d2 PubMed PMID: 20616668; PubMed Central PMCID: PMC2901893.
 11. Raglan GB, Schulkin J, Micks E. Depression during perimenopause: the role of the obstetrician-gynecologist. *Arch Womens Ment Health*. 2020 Feb;23(1):1–10. doi:10.1007/s00737-019-0950-6 PubMed PMID: 30758732.
 12. Tseng PT, Chiu HJ, Suen MW, Zeng BS, Wu MK, Tu YK, et al. Pharmacological interventions and hormonal therapies for depressive symptoms in peri- and post-menopausal women: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2023 Aug;326:115316. doi:10.1016/j.psychres.2023.115316 PubMed PMID: 37399764.
 13. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):874–8. doi:10.1016/s0015-0282(01)02909-0 PubMed PMID: 11704104.
 14. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1159–68. doi:10.1210/jc.2011-3362 PubMed PMID: 22344196; PubMed Central PMCID: PMC3319184.
 15. Bumbulienė Ž, Brimienė I, Klimas V, Stankevičius H, Žiobakas R. Klinikinės rekomendacijos. Menopauzė. Menopauzinė hormonų terapija (MHT). Lietuvos akušerija ir ginekologija [Internet]. 2021;24(2):140–50. Available from: <https://epublications.vu.lt/object/elaba:153319988/>
 16. Huibregtse ME, Taylor L, Prochaska T, Arnold AR, Epperson CN, Chahine EB, et al. Considerations and practical recommendations for identifying perimenopause in longitudinal research. *Psychoneuroendocrinology*. 2026 Apr;186:107748. doi:10.1016/j.psyneuen.2026.107748 PubMed PMID: 41576711.

17. Harlow SD. Menstrual Cycle Changes as Women Approach the Final Menses: What Matters? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):599–611. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.003 PubMed PMID: 30401545.
18. Hemachandra C, Taylor S, Islam RM, Fooladi E, Davis SR. A systematic review and critical appraisal of menopause guidelines. *BMJ Sex Reprod Health.* 2024 Apr 11;50(2):122–38. doi:10.1136/bmjsex-2023-202099 PubMed PMID: 38336466.
19. Menopause: identification and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552590/> PubMed PMID: 31940155.
20. Islam RM, Bond M, Ghalebeigi A, Wang Y, Walker-Bone K, Davis SR. Prevalence and severity of symptoms across the menopause transition: cross-sectional findings from the Australian Women's Midlife Years (AMY) Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Sep;13(9):765–76. doi:10.1016/S2213-8587(25)00138-X PubMed PMID: 40720963.
21. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):609–25. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.011 PubMed PMID: 21961723; PubMed Central PMCID: PMC3197240.
22. Jia Y, Zhou Z, Xiang F, Hu W, Cao X. Global prevalence of depression in menopausal women: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2024 Aug 1;358:474–82. doi:10.1016/j.jad.2024.05.051 PubMed PMID: 38735578.
23. Badawy Y, Spector A, Li Z, Desai R. The risk of depression in the menopausal stages: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2024 Jul 15;357:126–33. doi:10.1016/j.jad.2024.04.041 PubMed PMID: 38642901.
24. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1–3):267–72. doi:10.1016/j.jad.2007.01.034 PubMed PMID: 17331589; PubMed Central PMCID: PMC2048765.

25. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. 2011 Sep;41(9):1879–88. doi:10.1017/S003329171100016X PubMed PMID: 21306662; PubMed Central PMCID: PMC3584692.
26. Hickey M, Schoenaker DAJM, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study. *Menopause*. 2016 Dec;23(12):1287–93. doi:10.1097/GME.0000000000000712 PubMed PMID: 27552471.
27. Wang L, Liu Y, Qi X, Luo H. Perimenopausal depression: etiology, clinical characteristics, and the role of traditional Chinese medicine. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2025 Sep;29(3):110–6. doi:10.1080/13651501.2025.2501250 PubMed PMID: 40515694.
28. Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry*. 2015 Mar 1;172(3):227–36. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14070918 PubMed PMID: 25585035; PubMed Central PMCID: PMC4513660.
29. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed, Fully rev. and expanded. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2008. 1117 p.
30. Hantsoo L, Jagodnik KM, Novick AM, Baweja R, di Scalea TL, Ozerdem A, et al. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1295261. doi:10.3389/fendo.2023.1295261 PubMed PMID: 38149098; PubMed Central PMCID: PMC10750128.
31. Legesse DH, Fan C, Teng J, Zhuang Y, Howard RJ, Noviello CM, et al. Structural insights into opposing actions of neurosteroids on GABAA receptors. *Nat Commun*. 2023 Aug 22;14(1):5091. doi:10.1038/s41467-023-40800-1 PubMed PMID: 37607940; PubMed Central PMCID: PMC10444788.
32. Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1–2):63–72. doi:10.1007/s00429-008-0192-2 PubMed PMID: 18696110.

33. Guerrieri GM, Ben Dor R, Li X, Wei SM, Martinez PE, Neiman LK, et al. The Cortisol and ACTH Response to Dex/CRH Testing in Women With and Without Perimenopausal Depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):3007–18. doi:10.1210/clinem/dgab407 PubMed PMID: 34097071; PubMed Central PMCID: PMC8475231.
34. Gibbs Z, Lee S, Kulkarni J. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? *Arch Womens Ment Health.* 2012 Oct;15(5):323–32. doi:10.1007/s00737-012-0304-0 PubMed PMID: 22932961.
35. Wang D, Song P, Zhang Q, Zhuang B. Urban-rural differences in influencing factors of depressive symptoms among Chinese perimenopausal women. *Sci Rep.* 2025 Nov 20;15(1):41029. doi:10.1038/s41598-025-24883-y PubMed PMID: 41266681; PubMed Central PMCID: PMC12635278.
36. Chu K, Shui J, Ma L, Huang Y, Wu F, Wei F, et al. Biopsychosocial risk factors of depression during menopause transition in southeast China. *BMC Womens Health.* 2022 Jul 5;22(1):273. doi:10.1186/s12905-022-01710-4 PubMed PMID: 35790958; PubMed Central PMCID: PMC9258098.
37. Jespersen A, Madden RA, Whalley HC, Reynolds RM, Lawrie SM, McIntosh AM, et al. Socioeconomic status and depression-a systematic review. *Epidemiol Rev.* 2025 Jan 10;47(1):mxaf011. doi:10.1093/epirev/mxaf011 PubMed PMID: 40643383; PubMed Central PMCID: PMC12448611.
38. Huang C, Luo B, Wang J, Ao Y, Xiong W, Liao S. Depressive symptoms and physical activity among community-dwelling perimenopausal women: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry.* 2023 Feb 7;23(1):93. doi:10.1186/s12888-023-04591-5 PubMed PMID: 36750920; PubMed Central PMCID: PMC9903548.
39. Han H, Xia X, Zheng H, Zhong Z, Zhao C, Wang X, et al. Factors associated with the high susceptibility to depression of women during the perimenopause. *Brain Behav.* 2023 Jan;13(1):e2826. doi:10.1002/brb3.2826 PubMed PMID: 36479809; PubMed Central PMCID: PMC9847626.
40. Gibbs Z, Lee S, Kulkarni J. Factors associated with depression during the perimenopausal transition. *Womens Health Issues.* 2013;23(5):e301-307. doi:10.1016/j.whi.2013.07.001 PubMed PMID: 23993477.

41. Ye B, Zhou Y, Chen M, Chen C, Tan J, Xu X. The association between depression during perimenopause and progression of chronic conditions and multimorbidity: results from a Chinese prospective cohort. *Arch Womens Ment Health*. 2023 Oct;26(5):697–705. doi:10.1007/s00737-023-01354-9 PubMed PMID: 37550508.
42. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2008;15(2):223–32. doi:10.1097/gme.0b013e3181450fc2 PubMed PMID: 18176355.
43. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med*. 2015 Jun;45(8):1653–64. doi:10.1017/S0033291714002773 PubMed PMID: 25417760; PubMed Central PMCID: PMC4414245.
44. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):385–90. doi:10.1001/archpsyc.63.4.385 PubMed PMID: 16585467.
45. Gordon JL, Sander B, Eisenlohr-Moul TA, Sykes Tottenham L. Mood sensitivity to estradiol predicts depressive symptoms in the menopause transition. *Psychol Med*. 2021 Jul;51(10):1733–41. doi:10.1017/S0033291720000483 PubMed PMID: 32156321.
46. Epperson CN, Sammel MD, Bale TL, Kim DR, Conlin S, Scalice S, et al. Adverse Childhood Experiences and Risk for First-Episode Major Depression During the Menopause Transition. *J Clin Psychiatry*. 2017 Mar;78(3):e298–307. doi:10.4088/JCP.16m10662 PubMed PMID: 28394509; PubMed Central PMCID: PMC11348890.
47. Willi J, Süß H, Grub J, Ehlert U. Biopsychosocial predictors of depressive symptoms in the perimenopause-findings from the Swiss Perimenopause Study. *Menopause*. 2021 Jan 4;28(3):247–54. doi:10.1097/GME.0000000000001704 PubMed PMID: 33399325.
48. Wariso BA, Guerrieri GM, Thompson K, Koziol DE, Haq N, Martinez PE, et al. Depression during the menopause transition: impact on quality of life, social adjustment, and disability. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Apr;20(2):273–82. doi:10.1007/s00737-016-0701-x PubMed PMID: 28000061; PubMed Central PMCID: PMC6309889.

49. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jun;67(6):598–607. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.55 PubMed PMID: 20530009; PubMed Central PMCID: PMC3129620.
50. Soares CN, Briggs P, Dinkel-Keuthage C, Schoof N, Moeller C, Nguyen J, et al. The burden of sleep disturbances on quality of life and mental well-being in nearly 50,000 perimenopausal and postmenopausal women with and without concurrent vasomotor symptoms from the United States and Europe. *Menopause*. 2026 Mar 1;33(3):261–9. doi:10.1097/GME.0000000000002654 PubMed PMID: 41190624; PubMed Central PMCID: PMC12915534.
51. Zhang L, Wang H, Shen Y, Xie F, Xu M, Xiong B. Relationship between sleep disorders and depression in perimenopausal women in the United States: a cross-sectional survey based on NHANES 2009-2014. *Afr Health Sci*. 2025 Mar;25(1):540–51. doi:10.4314/ahs.v25i1.40 PubMed PMID: 41640537; PubMed Central PMCID: PMC12865063.
52. Venborg E, Osler M, Jørgensen TSH. The association between postpartum depression and perimenopausal depression: A nationwide register-based cohort study. *Maturitas*. 2023 Mar;169:10–5. doi:10.1016/j.maturitas.2022.12.001 PubMed PMID: 36621208.
53. Bromberger JT, Kravitz HM, Youk A, Schott LL, Joffe H. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:31–40. doi:10.1016/j.jad.2016.07.005 PubMed PMID: 27455356; PubMed Central PMCID: PMC5077630.
54. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas*. 2014 Feb;77(2):111–7. doi:10.1016/j.maturitas.2013.11.007 PubMed PMID: 24365649.
55. Gan Q, Yu R, Lian Z, Wei L, Li Y, Yuan Y, et al. Risk factors for perimenopausal depression in Chinese women: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1199806. doi:10.3389/fpsyt.2023.1199806 PubMed PMID: 37886118; PubMed Central PMCID: PMC10598844.
56. Gao F, Zhang S, Sun Z, Wang W. Depression symptoms in perimenopausal women with somatic pain: nomogram construction based on a logistic regression model. *Front Public*

- Health. 2025;13:1528718. doi:10.3389/fpubh.2025.1528718 PubMed PMID: 40416662; PubMed Central PMCID: PMC12098059.
57. Joffe H, de Wit A, Coborn J, Crawford S, Freeman M, Wiley A, et al. Impact of Estradiol Variability and Progesterone on Mood in Perimenopausal Women With Depressive Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):e642-650. doi:10.1210/clinem/dgz181 PubMed PMID: 31693131; PubMed Central PMCID: PMC7075107.
58. Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. *Clin Psychol Sci.* 2016 Sep;4(5):919–35. doi:10.1177/2167702616647924 PubMed PMID: 27867758; PubMed Central PMCID: PMC5113718.
59. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Jun;67(6):598–607. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.55 PubMed PMID: 20530009; PubMed Central PMCID: PMC3129620.
60. Lozza-Fiacco S, Gordon JL, Andersen EH, Kozik RG, Neely O, Schiller C, et al. Baseline anxiety-sensitivity to estradiol fluctuations predicts anxiety symptom response to transdermal estradiol treatment in perimenopausal women - A randomized clinical trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2022 Sep;143:105851. doi:10.1016/j.psyneuen.2022.105851 PubMed PMID: 35809362; PubMed Central PMCID: PMC9716440.
61. Süss H, Willi J, Grub J, Ehlert U. Estradiol and progesterone as resilience markers? - Findings from the Swiss Perimenopause Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 May;127:105177. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105177 PubMed PMID: 33676150.
62. Martínez JA, Palacios S, Chavida F, Pérez M. Urban-rural differences in Spanish menopausal women. *Rural Remote Health.* 2013;13(2):1865. PubMed PMID: 23634693.
63. Kulkarni J. Perimenopausal depression - an under-recognised entity. *Aust Prescr.* 2018 Dec;41(6):183–5. doi:10.18773/austprescr.2018.060 PubMed PMID: 30670885; PubMed Central PMCID: PMC6299176.

64. Kulkarni J, Gavrilidis E, Hudaib AR, Bleeker C, Worsley R, Gurvich C. Development and validation of a new rating scale for perimenopausal depression-the Meno-D. *Transl Psychiatry*. 2018 Jun 28;8(1):123. doi:10.1038/s41398-018-0172-0 PubMed PMID: 29955034; PubMed Central PMCID: PMC6023883.
65. Oztürk O, Eraslan D, Mete HE, Ozşener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. *Maturitas*. 2006 Sep 20;55(2):180–6. doi:10.1016/j.maturitas.2006.02.001 PubMed PMID: 16581210.
66. Gibbs Z, Lee S, Kulkarni J. The unique symptom profile of perimenopausal depression. *Clinical Psychologist*. 2015 Jul 1;19(2):76–84. doi:10.1111/cp.12035
67. Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(1):PCC.08r00747. doi:10.4088/PCC.08r00747blu PubMed PMID: 20582297; PubMed Central PMCID: PMC2882813.
68. Nathan MD, Bondy E, Prim J, Gibson K, Rubinow DR, Meltzer-Brody S, et al. Characterizing the spectrum of distress symptoms in midlife women with perimenopausal depression. *J Affect Disord*. 2026 Jan 1;392:120219. doi:10.1016/j.jad.2025.120219 PubMed PMID: 40912312; PubMed Central PMCID: PMC12776533.
69. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E, Gibbs Z, Lee S, Burger H, et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012 Oct;73(2):127–33. doi:10.1016/j.maturitas.2012.06.011 PubMed PMID: 22824374.
70. de Wit AE, Giltay EJ, de Boer MK, Nathan M, Wiley A, Crawford S, et al. Predictors of irritability symptoms in mildly depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Apr;126:105128. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105128 PubMed PMID: 33493755.
71. Jagtap BL, Prasad BSV, Chaudhury S. Psychiatric morbidity in perimenopausal women. *Ind Psychiatry J*. 2016;25(1):86–92. doi:10.4103/0972-6748.196056 PubMed PMID: 28163413; PubMed Central PMCID: PMC5248425.
72. Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med*. 2002;9(1):53–67. doi:10.1207/s15327558ijbm0901_04 PubMed PMID: 12112996.

73. Willi J, Ehlert U. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: A narrative review. *Sex Reprod Healthc.* 2020 Dec;26:100559. doi:10.1016/j.srhc.2020.100559 PubMed PMID: 33010665.
74. Willi J, Ehlert U. Assessment of perimenopausal depression: A review. *J Affect Disord.* 2019 Apr 15;249:216–22. doi:10.1016/j.jad.2019.02.029 PubMed PMID: 30776662.
75. Clayton A, Guico-Pabia C. Recognition of depression among women presenting with menopausal symptoms. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):758–67. doi:10.1097/gme.0b013e31815dba9c PubMed PMID: 18709704.
76. TLK-10-AM / ACHI / ACS elektroninis vadovas [Internet]. Available from: <https://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>
77. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en#334423054>
78. Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Apr;21(2):275–92. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.11.002 PubMed PMID: 17166771.
79. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2016 Apr;25(4):332–9. doi:10.1089/jwh.2015.5556 PubMed PMID: 26653408; PubMed Central PMCID: PMC4834516.
80. Soares CN. Taking a fresh look at mood, hormones, and menopause. *Menopause.* 2020 Mar;27(3):371–3. doi:10.1097/GME.0000000000001506 PubMed PMID: 32102065.
81. Pietrzak RH, Kinley J, Afifi TO, Enns MW, Fawcett J, Sareen J. Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychol Med.* 2013 Jul;43(7):1401–14. doi:10.1017/S0033291712002309 PubMed PMID: 23111093.
82. Brown L, Hunter MS, Chen R, Crandall CJ, Gordon JL, Mishra GD, et al. Promoting good mental health over the menopause transition. *Lancet.* 2024 Mar 9;403(10430):969–83. doi:10.1016/S0140-6736(23)02801-5 PubMed PMID: 38458216.

83. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977 Jun;1(3):385–401. doi:10.1177/014662167700100306
84. Irwin M, Artin KH, Oxman MN. Screening for depression in the older adult: criterion validity of the 10-item Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). *Arch Intern Med*. 1999 Aug 9;159(15):1701–4. doi:10.1001/archinte.159.15.1701 PubMed PMID: 10448771.
85. Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155431. doi:10.1371/journal.pone.0155431 PubMed PMID: 27182821; PubMed Central PMCID: PMC4868329.
86. Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*. 2020 Jan;131:91–101. doi:10.1016/j.maturitas.2019.11.002 PubMed PMID: 31740049.
87. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Aug;183(2):414–20. doi:10.1067/mob.2000.106004 PubMed PMID: 10942479.
88. 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):529–34. doi:10.1001/archpsyc.58.6.529 PubMed PMID: 11386980.
89. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. EFFICACY OF ESTRADIOL IN PERIMENOPAUSAL DEPRESSION: SO MUCH PROMISE AND SO FEW ANSWERS. *Depress Anxiety*. 2015 Aug;32(8):539–49. doi:10.1002/da.22391 PubMed PMID: 26130315; PubMed Central PMCID: PMC6309886.
90. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. 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 1;75(2):149–57. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3998 PubMed PMID: 29322164; PubMed Central PMCID: PMC5838629.
91. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):714–26. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0111 PubMed PMID: 26018333; PubMed Central PMCID: PMC6391160.
 92. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:142–54. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.12.011 PubMed PMID: 24373794.
 93. Bondy E, Prim J, Rubinow D, Schiff L, Dichter GS, Schiller CE. Effects of combined estrogen and bazedoxifene (CEB) on depressive symptoms in perimenopause. *J Affect Disord*. 2025 Dec 1;390:119853. doi:10.1016/j.jad.2025.119853 PubMed PMID: 40633782.
 94. Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib AR, Worsley R, Thew C, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *J Affect Disord*. 2018 Aug 15;236:88–92. doi:10.1016/j.jad.2018.04.103 PubMed PMID: 29723767.
 95. Soares CN. Depression and Menopause: Current Knowledge and Clinical Recommendations for a Critical Window. *Psychiatr Clin North Am*. 2017 Jun;40(2):239–54. doi:10.1016/j.psc.2017.01.007 PubMed PMID: 28477650.
 96. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015 May;22(5):564–78. doi:10.1097/GME.0000000000000323 PubMed PMID: 25203891.
 97. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(6):774–80. doi:10.4088/jcp.v66n0617 PubMed PMID: 15960574.
 98. Westlund Tam L, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? *J Affect Disord*. 2003 Oct;77(1):87–92. doi:10.1016/s0165-0327(02)00357-9 PubMed PMID: 14550939.

99. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767–94. doi:10.1097/GME.0000000000002028 PubMed PMID: 35797481.
100. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women’s health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021 Aug;18(8):e1003731. doi:10.1371/journal.pmed.1003731 PubMed PMID: 34339416; PubMed Central PMCID: PMC8366967.
101. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):588–603. doi:10.1177/0706743716659276 PubMed PMID: 27486149; PubMed Central PMCID: PMC4994788.
102. Gębka N, Głogowska-Szeląg J, Gębka D, Adamczyk J. Etiology, symptoms and treatment of peri-menopausal depression. *J Pre Clin Clin Res*. 2023 May 4. doi:10.26444/jpccr/162920
103. Freeman MP, Hill R, Brumbach BH. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 Sep;15(7):857–61. doi:10.1089/jwh.2006.15.857 PubMed PMID: 16999641.
104. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause*. 2006;13(5):780–6. doi:10.1097/01.gme.0000240633.46300.fa PubMed PMID: 16894334.
105. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety*. 2005;22(2):94–7. doi:10.1002/da.20085 PubMed PMID: 16094663.
106. Iglesias García C, Ocio León S, Ortigosa Digón JC, Merino García MJ, Alonso Villa MJ, Fernández Palicio L, et al. Comparison of the effectiveness of venlafaxine in peri- and postmenopausal patients with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(6):326–31. PubMed PMID: 21188671.

107. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics*. 2005;46(4):345–54. doi:10.1176/appi.psy.46.4.345 PubMed PMID: 16000678.
108. Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B, Petrillo LF, Connors S, Regan S, et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Maturitas*. 2013 Jun;75(2):170–4. doi:10.1016/j.maturitas.2013.03.007 PubMed PMID: 23602542.
109. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):1088–96. doi:10.4088/JCP.10m06018blu PubMed PMID: 20797382.
110. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW, Focht K, Musgnung J, Ramey T, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):1010–7. doi:10.4088/JCP.12m08065 PubMed PMID: 24229754.
111. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Apr;24(4):281–90. doi:10.1089/jwh.2014.4900 PubMed PMID: 25860107.
112. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide*. Fifth edition. New York, NY: Cambridge University Press; 2014. 802 p. (Cambridge medicine).
113. Wu CK, Tseng PT, Wu MK, Li DJ, Chen TY, Kuo FC, et al. Antidepressants during and after Menopausal Transition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020 May 15;10(1):8026. doi:10.1038/s41598-020-64910-8 PubMed PMID: 32415128; PubMed Central PMCID: PMC7228969.
114. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):861–8. doi:10.1210/jc.2007-1876 PubMed PMID: 18160467; PubMed Central PMCID: PMC2266953.

115. Sheu Y han, Lanteigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders. *Inj Prev*. 2015 Dec;21(6):397–403. doi:10.1136/injuryprev-2014-041483 PubMed PMID: 26113668.
116. Alsugeir D, Adesuyan M, Avgerinou C, Talaulikar V, Wei L, Brauer R. Risk of osteoporotic fractures in menopausal women with common mental health diagnoses prescribed SSRIs/SNRIs: cohort and self-controlled case series analyses. *Arch Osteoporos*. 2024 Oct 23;19(1):100. doi:10.1007/s11657-024-01459-3 PubMed PMID: 39441436; PubMed Central PMCID: PMC11499393.
117. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jun;109(6):811–9. doi:10.1038/ajg.2014.82 PubMed PMID: 24777151.
118. Alam SM, Qasswal M, Ahsan MJ, Walters RW, Chandra S. Selective serotonin reuptake inhibitors increase risk of upper gastrointestinal bleeding when used with NSAIDs: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Aug 24;12(1):14452. doi:10.1038/s41598-022-18654-2 PubMed PMID: 36002638; PubMed Central PMCID: PMC9402708.
119. Brandon AR, Minhajuddin A, Thase ME, Jarrett RB. Impact of reproductive status and age on response of depressed women to cognitive therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Jan;22(1):58–66. doi:10.1089/jwh.2011.3427 PubMed PMID: 23305218; PubMed Central PMCID: PMC3546363.
120. Khoshbooi R, Hassan SA, Deylami N, Muhamad R, Engku Kamarudin EM, Alareqe NA. Effects of Group and Individual Culturally Adapted Cognitive Behavioral Therapy on Depression and Sexual Satisfaction among Perimenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 20;18(14):7711. doi:10.3390/ijerph18147711 PubMed PMID: 34300161; PubMed Central PMCID: PMC8303550.
121. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
122. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, van Straten A, Huibers MJH, David D, et al. Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015 Nov;72(11):1102–9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1516 PubMed PMID: 26397232.

123. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12;2013(9):CD004366. doi:10.1002/14651858.CD004366.pub6 PubMed PMID: 24026850; PubMed Central PMCID: PMC9721454.
124. Pérez-López FR, Martínez-Domínguez SJ, Lajusticia H, Chedraui P, Health Outcomes Systematic Analyses Project. Effects of programmed exercise on depressive symptoms in midlife and older women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas.* 2017 Dec;106:38–47. doi:10.1016/j.maturitas.2017.09.001 PubMed PMID: 29150165.
125. Gordon JL, Halleran M, Beshai S, Eisenlohr-Moul TA, Frederick J, Campbell TS. Endocrine and psychosocial moderators of mindfulness-based stress reduction for the prevention of perimenopausal depressive symptoms: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 Aug;130:105277. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105277 PubMed PMID: 34058560.