

Mentalno zdravlje žena tijekom menopauzalne tranzicije

Women's Mental Health During the Menopausal Transition

SANDRA VUK PISK

Klinika za psihijatriju Sveti Ivan, Zagreb

SAŽETAK Život žene nije linearan – on je cikličan, a cikličnost nosi svoju cijenu. Menopauzalna tranzicija sve se češće promatra kao osjetljivo razdoblje povećane psihološke ranjivosti uslijed naglih i intenzivnih oscilacija hormona, poglavito estradiola, iako ne smijemo zanemariti posljedice razine progesterona i testosterona. Upravo te hormonske oscilacije odgovorne su za vazomotorne i somatske simptome što može dovesti do kognitivnih i psiholoških simptoma kao što su poteškoće koncentracije, energije, spavanja, pamćenja, promjene raspoloženja, anksioznost i smanjen libido. Što su izraženiji simptomi menopauzalne tranzicije, žene imaju veću šansu razviti neki psihički poremećaj, najčešće afektivni, anksiozni ili poremećaj spavanja. Nesanica je često prvi simptom te može nastupiti i dvije godine prije nastupa menopauze. U razdoblju menopauzalne tranzicije dolazi do egzacerbacije od ranije prisutnih psihičkih poremećaja kao i prvog javljanja nekog od psihičkih poremećaja. Kod žena se upravo u toj dobi javlja i "drugi pik" shizofrenije, što nije slučaj kod muškog spola. Specifičnost terapijskog pristupa u razdoblju menopauzalne tranzicije određena je upravo specifičnostima farmakokinetike i farmakodinamike u tom razdoblju uz prisutnost i somatskih multimorbiditeta. Stoga možemo reći kako integrativni multidisciplinarni pristup u liječenju psihičkih poremećaja tijekom menopauzalne tranzicije nije mogućnost, već imperativ. To uključuje biopsihosocijalni pristup, dakle uz psihofarmake i psihoterapijski pristup paralelno treba voditi računa o liječenju somatskih komorbiditeta. Važna je socijalna podrška i rad na bazičnim vrijednostima u cilju razvijanja kulturološki pozitivnijeg prihvatanja razdoblja menopauze.

KLJUČNE RIJEČI: menopauzalna tranzicija, psihički poremećaji, somatski komorbiditeti, specifičnosti terapije, nefarmakološki pristup

SUMMARY A woman's life is not linear - it is cyclical, and that cyclicity comes at a cost. The menopausal transition is increasingly recognized as a sensitive period of heightened psychological vulnerability resulting from sudden and intense hormonal fluctuations, particularly of estradiol, although the effects of progesterone and testosterone levels should not be overlooked. These hormonal fluctuations are responsible for vasomotor and somatic symptoms, which may in turn lead to cognitive and psychological symptoms such as difficulties in concentration, energy, sleep, memory, mood changes, anxiety, and reduced libido. The more pronounced the symptoms of the menopausal transition, the greater the likelihood that women will develop a mental disorder, most commonly affective, anxiety, or sleep disorders. Insomnia is often the first symptom and may occur up to two years before the onset of menopause. During the menopausal transition, previously existing psychiatric disorders may worsen, while first-onset psychiatric disorders may also emerge. It is precisely during this period that women experience the so-called "second peak" in schizophrenia incidence, a phenomenon not observed in men. The specificity of the therapeutic approach during the menopausal transition is determined by particular pharmacokinetic and pharmacodynamic changes characteristic of this period, together with the presence of somatic multimorbidity.

Therefore, it can be stated that an integrative multidisciplinary approach to the treatment of mental disorders during the menopausal transition is not merely an option, but an imperative. This includes a biopsychosocial approach: alongside psychopharmacological and psychotherapeutic interventions, equal attention must be paid to the treatment of somatic comorbidities. Social support is also essential, as well as work on core values aimed at fostering a more culturally positive acceptance of menopause as a life stage.

KEY WORDS: menopausal transition, psychological disorders, somatic comorbidities, specificities of therapy, non-pharmacological approach



Uvod

Simone de Beauvoir je napisala kako je „žena često definirana kroz faze svoga tijela“, a menopauza upravo pokazuje koliko snažno biološke promjene mogu biti povezane s identitetom, samopercepcijom i psihološkom prilagodbom. U suvremenim istraživanjima menopauzalna tranzicija sve se češće promatra kao osjetljivo razdoblje povećane psihološke ranjivosti, osobito kod žena koje istodobno prolaze kroz druge životne promjene poput starenja roditelja,

profesionalnog opterećenja ili promjena obiteljskih uloga. Prema podacima u svijetu za 2024./2025. godinu oko 1,1 milijarda žena nalazi se u menopauzalnoj ili postmenopauzalnoj dobi, a do 2030. taj broj raste prema 1,2 milijarde žena, dok će ih 2050. biti 1,65 milijardi. Svake godine u menopauzu uđe 1,5 milijuna žena (2, 3). Prema demografskim podacima za Hrvatsku, s obzirom na stariji prosječni životni vijek žena (42 godine) smatra se da je svaka druga žena u nekoj fazi menopauzalne tranzicije (4).

SLIKA 1. Stadiji reproduktivnog starenja žene



Izvor: prilagođeno prema Harlow SD et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1159-1168.

Menopauza – definicija i značajke

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (3) „Znanstvene skupine za istraživanje menopauze“, prirodna menopauza definirana je kao trajni prestanak menstruacije koji je posljedica gubitka folikularne aktivnosti jajnika. Definirana je kao fiziološki proces (5). Tipično počinje u srednjim i kasnim četrdesetima te je karakterizirana fizičkim i psihičkim simptomima koji kreću već u razdoblju i do 5 – 10 godina prije zadnje menstruacije (valovi vrućine, noćno znojenje, bolovi u mišićima, povećanje apetita, dobivanje na težini, periferni edemi, atrofija vaginalne sluznice, promjene libida, urinarni simptomi, palpitacije, glavobolje, poremećaji spavanja, smanjena energija, smanjenje samopoštovanja, osjećaj izolacije, kognitivne smetnje, pad koncentracije, iritabilnost, tjeskoba i sniženo raspoloženje) (5). Model STRAW 10 + kao determinantu razdoblja žene ne uzima samo godine već se bazira na temelju funkcije jajnika i hormonskog statusa, osobito FSH, AMH, inhibina B i estradiola. Žene iste dobi mogu biti u različitim fazama menopauzalne tranzicije (premenopauza, perimenopauza, postmenopauza) (3, 5, 6). „Najteže“ je razdoblje ustvari perimenopauza jer obiluje simptomima uvjetovanim intenzivnim hormonskim fluktuacijama. Prvi simptom menopauze je često poremećaj spavanja dok je još menstruacija regularna (6, 7).

Estrogen, menopauza, utjecaj na mentalno zdravlje

Estrogen igra važnu ulogu u ženskome reproduktivnom i cjelokupnom zdravlju. Regulira rast i razvoj reproduktivnih tkiva, kontrolira menstrualni ciklus i podupire zdravlje kostiju. Značajno utječe na mozak i funkciju mozga, a osobito na kognitivne i afektivne procese, uključujući učenje i pamćenje, regulaciju raspoloženja i odgovor na stres. Smatra se protektivnim čimbenikom (8, 9, 10).

Estrogen ima neuromodulatorni učinak, primarno kroz interakciju s monoaminergičkim sustavom uključenim u re-

gulaciju raspoloženja (serotonin i noradrenalin), a njegovo protektivno djelovanje na kognitivne i afektivne procese je preko modulacije kolinergičkog puta i neurotransmitorskog sustava (dopamin, serotonin, glutamat i GABA) (10, 11, 12). Hormonska fluktuacija, osobito estrogena i progesterona, za vrijeme menopauzalne tranzicije uz vazomotorne i somatske simptome može dovesti do kognitivnih i psiholoških simptoma kao što su poteškoće koncentracije, energije, spavanja, pamćenja, promjene raspoloženja, anksioznost i smanjeni libido (12, 13). Što su izraženiji simptomi menopauzalne tranzicije, žene imaju veću šansu razviti neki psihički poremećaj, a osobito afektivni, anksiozni ili poremećaj spavanja (13, 14, 15).

Estrogen ima važan protektivni učinak na deterioraciju kognitivnih funkcija. Njegov neuroprotektivni učinak uključuje modulaciju neuropeptida, neurotransmitera, sintezu i aktivnost neurosteroida, redukciju stanične apoptoze, modulaciju neuronalnog rasta i sinaptičke plastičnosti i mitohondrijske aktivnosti, antioksidantna svojstva, modulaciju moždanoga imunog sustava i redukciju formacije beta amiloida (16).

Progesteronskih receptora također ima u izobilju u mozgu iako postoji manje dosljedan prikaz pogoršanja mentalnog zdravlja kao izravne posljedice pada progesterona. Međutim, znamo kako se progesteron pretvara u alopregnanolon u mozgu i kako to ima ključnu ulogu na GABA receptore koji su odgovorni za modulaciju raspoloženja i anksioznosti. Slično tome, receptori za testosteron obilno su prisutni u mozgu, a pad razine testosterona može se povezati s padom seksualne želje uz loše raspoloženje, tjeskobu, umor, promijenjenu kogniciju i lošu koncentraciju (17, 18).

Menopauza i psihički poremećaji

Kao i druga razdoblja određena promjenama u reproduktivnom razdoblju žene, tako je i razdoblje perimenopauze („najteže razdoblje menopauzalne tranzicije“) bremenito

povećanim rizikom pojave novodijagnosticiranih psihičkih poremećaja ili egzacerbacijom već od ranije postojećih psihičkih poremećaja. Za vrijeme tog razdoblja upravo intenzivna fluktuacija hormona (estrogena, ali i progesterona i testosterona) odgovorna je za povećan rizik razvoja afektivnih poremećaja, psihotičnih poremećaja i ovisnosti (19, 20). Učestalost depresivnih simptoma i depresivnog poremećaja 14 puta je veća u odnosu na bilo koje drugo reproduktivno razdoblje žene. Karakteristični osjećaj tuge i sniženog raspoloženja koji je prisutan u velikome depresivnom poremećaju ovdje je više manifestiran ljutnjom, iritabilnošću i paranoidnom obradom. Rizični su čimbenici već od ranije postojeći depresivni poremećaj i anksiozni poremećaj, povećan BMI, pušenje, mlađa životna dob. Značajni egzogeni životni stresori koji imaju bitnu ulogu u razvoju depresije su: promjene strukture unutar obitelji („sindrom praznoga gnijezda“), promjene na poslu (umirovljenje), briga o starijim roditeljima (21).

Rezultati studija pokazuju kako žene u perimenopauzalnom razdoblju iskuse veću stopu depresivnih simptoma (45 – 68 % žena) u odnosu na žene u premenopauzi (28 – 31 %) (9, 18, 20). Rezultati velike prospektivne SWAN studije pokazali su kako je povezana stopa velikoga depresivnog poremećaja u menopauzalnoj tranziciji: 5,8 % njih premenopauzalno za razliku od 9,1 % u perimenopauzi i 9,8 % u postmenopauzi (19, 20).

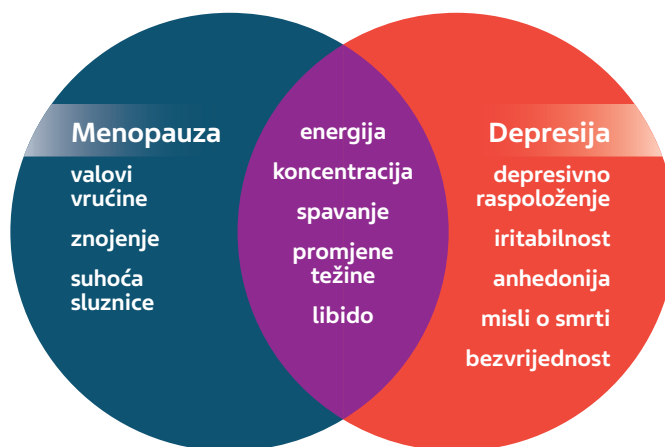
S ključnim sustavima neurotransmitera, uključujući serotonin, alopregnanolon i gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA) koji se moduliraju fluktuirajućim razinama estradiola, progesterona i testosterona, neke žene doživljavaju ozbiljnu hormonski povezanu depresiju i suicidalnost, što dokazuje vrhunac stope samoubojstva žena u srednjim godinama. Unatoč smjernicama Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost (NICE) koje preporučuju hormonsku menopauzalnu terapiju (HMT) kao prvu liniju liječenja poremećaja raspoloženja u perimenopauzi, nedosljednosti u kliničkom znanju te nedostatak svijesti kliničara i povjerenja u propisivanje HMT-a ostavljaju mnoge žene s osjećajem da nemaju podršku (19).

Sustavni pregled sedam presječnih i dvije longitudinalne studije ukazuju kako u razdoblju perimenopauze kod žena s bipolarnim afektivnim poremećajem tipa I i II dolazi do povećanog rizika za razvoj depresivnih epizoda (22). Osim veće učestalosti, neke od studija su našle i povećanje intenziteta simptoma kako depresivnih tako i maničnih simptoma za vrijeme perimenopauze i rane postmenopauze (23).

Ponekad je teško razgraničiti radi li se o depresivnim simptomima jer se simptomi menopauzalne tranzicije i simptomima depresivnog poremećaja preklapaju.

U doba menopauze dolazi i do egzacerbacije shizofrenije ili pak prve psihotične dekompenzacije kod žena koje do tada nisu bolovala od psihotičnog poremećaja. Radi li se o zaseb-

SLIKA 2. Preklapanje simptoma depresije sa simptomima menopauze



nom poremećaju ili „drugom piku“ poremećaja iz spektra shizofrenije, nameće se kao pitanje (8). Etiološka podloga psihoze u menopauzalnoj tranziciji je upravo determinirana razlikom spolnih hormona, poglavito estrogena (estradiola) (6, 24). Težina psihotičnih simptoma kod pacijentica negativno korelira s razinom estradiola, njegovom vezom s dopaminom, neurotransmiterom koji je najbliže upleten u patogenezu shizofrenije (25, 26). Hormonske promjene tijekom tog razdoblja nisu jedino moguće objašnjenje. Važnu ulogu igraju i promjene u statusu veza, zaposlenja, gubitak plodnosti, pojava novih zdravstvenih stanja, uporaba različitih farmaka. Svi ti čimbenici dodatno povećavaju stres, a kod žena postoji povećana vulnerabilnost na stres također zbog međuovisnosti estrogena i HPA osi (8, 27).

Podatci iz Velike Britanije, SAD-a i Australije ukazuju tijekom 2023. na porast stope suicida među ženama u dobi 45 – 64 godine. Dob koincidira s razdobljem menopauzalne tranzicije te sugerira kako biološke promjene i negativna simptomatologija povezana s tranzicijom može doprinijeti povećanju suicidalnog rizika. Kao što znamo, sama povezanost ipak je složenija i uključuje niz potencijalnih čimbenika. Ne možemo, dakle, govoriti o uzročno-posljedičnoj vezi s obzirom na to da je sama suicidalnost određena složenim međudjelovanjem bioloških, psihosocijalnih i kulturoloških čimbenika. Rezultati većine istraživanja ukazuju na povećan suicidalni rizik kod žena u vrijeme perimenopauze u odnosu na premenopauzalne i postmenopauzalne žene (28, 29, 30), dok rezultati samo jedne studije ukazuju da je veća stopa kod postmenopauzalnih žena (31).

Pod povećanim su rizikom žene koje su ušle u perimenopauzu prije 40. godine te one koje imaju somatske komorbidityte kao što su dijabetes, pretilost i hipertenzija (19).

Pretpostavlja se kako postoje tri primarna čimbenika koji utječu na povećanu stopu suicidalnosti kod žena u menopauzalnoj tranziciji: hormonske promjene, psihosocijalni čimbenici (valovi vrućine, nesanica, bolovi u zglobovima) i kulturološki čimbenici (13).

Već postojeći depresivni i anksiozni poremećaji također doprinose povećanoj stopi suicidalnosti u to doba, kao i povećana konzumacija alkoholnih pića koja se povezuje s hormonskim fluktuacijama (28, 30).

Kao zaštitni čimbenik ističe se socijalna podrška najbližih (partnera i obitelji), a negativan stav spram menopauze kulturološki uvjetovan povećava stopu suicidalnosti (13).

Kognitivni deficiti opisani su u žena tijekom menopauzalne tranzicije, poglavito u domenama radne memorije, pažnje, smanjene obrade govora i verbalnog pamćenja, što se također tumači učinkom pada estrogena zbog njegova utjecaja na mehanizme uključene u kognitivne funkcije (9, 16).

Menopauza – specifičnosti i značajke terapijskog pristupa

Posebnost terapijskog pristupa u razdoblju menopauzalne tranzicije određena je upravo posebnostima farmakokinetike i farmakodinamike u tom razdoblju. Farmakokinetika (apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija) spolno je određena, ali postoje specifičnosti i unutar samoga ženskog spola ovisno o reproduktivnom razdoblju žene. Tijekom menopauzalne tranzicije zbog hormonskih oscilacija, a u postmenopauzi zbog trajnog smanjenja estrogena, dolazi do promjena u metabolizmu i učinkovitosti psihofarmaka, uz istodobno povećanje rizika od nuspojava. Zbog toga žene u menopauzalnoj tranziciji češće doživljavaju QTc prolongaciju, ekstrapiramidne nuspojave, hiperprolaktinemiju te metaboličke i kardiovaskularne komplikacije (11, 17, 19, 32). Estrogen modulira dopaminergički sustav tako da u premenopauzi povećava osjetljivost D2 receptora, dok je u postmenopauzi za isti učinak potrebna viša koncentracija psihofarmaka. FDA je još 2023. istaknula važnost istraživanja menopauze u kontekstu farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, ali smjernice i dalje nisu spolno specifične niti ovise o reproduktivnoj fazi žene. U menopauzalnoj tranziciji dolazi do pada razine estrogena što posljedično utječe na aktivnost najvažnijih enzima odgovornih za metabolizam psihofarmaka. Razina estrogena utječe na funkcioniranje pojedinih CYP enzima tako da su potrebe za promjenom doze različite kod premenopauzalnih žena u odnosu na postmenopauzalne (32, 33).

Budući estrogen, putem svog učinka na dopaminske putove, povećava učinkovitost antipsihotika, zbog njegovog pada u doba menopauze žene postaju manje osjetljive na antipsihotike nego što su bile tijekom reproduktivnog života, a simptomima zbog gubitka neuroprotektivnog učinka estrogena postaju teži. Duffy i Epperson zaključili su kako razina estrogena utječe i na učinkovitost i na nuspojave antipsihotika (33). To može biti posljedica izravnog učinka gubitka estrogena na dopaminergički prijenos i, posljedično, na psihotične simptome, ili učinka na metabolizam lijeka, koji može promijeniti razine antipsihotika u plazmi i njihovu dostupnost u mozgu.

Doze je često potrebno povišiti kako bi se održala stabilnost remisije, stoga i nuspojave postaju vjerojatnije (24). Razine estradiola mogu ubrzati ili usporiti neke od enzima koji metaboliziraju specifične antipsihotike (34).

Estrogen najviše utječe na metabolizam CYP1A2 i CYP3A4 i to na način da estrogen inhibira CYP1A2, a inducira CYP3A4. Padom estrogena u menopauzi dolazi do promjena u metabolizmu. Izostanak inhibicije CYP1A2 dovodi do pada koncentracije lijekova koji se metaboliziraju preko tog enzima (olanzapin i klozapin); povećanje doze neće biti učinkovite, a istodobno raste rizik od nuspojava kojima se žene, osobito one u menopauzalnoj tranziciji, podložnije (metabolički sindrom, pretilost, dijabetes). Druga je situacija s CYP 3A4, padom estrogena nema indukcije tog enzima pa može doći do nakupljanja psihofarmaka i toksičnog učinka (kvetiapin) (11, 17, 19).

Najsigurniji i najučinkovitiji antipsihotici u tom razdoblju su lurasidon, kariprazin i aripiprazol (17, 19).

Nakon menopauze u žena dolazi do postupnog nakupljanja masnog tkiva, čime se proširuje volumen distribucije lipofilnih lijekova, kao što su antipsihotici, te se time smanjuje količina lijeka koja doseže mozak.

Promjene u distribuciji lijekova utječu i na učinkovitost i sigurnost lijekova (35).

Tijekom menopauze postoje i specifičnosti u učinkovitosti stabilizatora raspoloženja. Zbog smanjenoga renalnoga klirensa u menopauzalnoj tranziciji potreban je intenzivniji monitoring litija jer se uglavnom izlučuje kroz bubrege. Lamotrigin i topiramet pak ovise o koncentraciji estrogena. Ako je estrogen nizak, potrebna je i niža doza. Kod istodobne primjene HMT-a potrebno je prilagoditi dozu jer postoji interakcija (19, 35).

Depresivne poremećaje tijekom prijelaza u menopauzu treba tretirati kao i u bilo kojemu drugom životnom razdoblju, unutar personaliziranog okvira koji uzima u obzir prethodnu povijest, hormonsku osjetljivost i psihosocijalne čimbenike te čimbenike povezane s menopauzom (36). Lijek izbora su sertralin i escitalopram, dok citalopram dovodi često do produljenja QTc intervala. Kod žena u razdoblju menopauze i inače je povećana učestalost nuspojava. Kod žena koje imaju izražene vazomotorne simptome i depresivni poremećaj, lijek izbora je venlafaksin i to u dozi od 75 mg (krenuti dnevno s 37,5 mg). Kod žena s izraženim bolnim simptomima primjena gabapentina može se razmotriti osobito zato što nije povezana sa seksualnim nuspojavama te ne ulazi u klinički značajne interakcije s drugim psihofarmacima jer se gotovo u potpunosti izlučuje bubrežnim putem (17, 19).

Primjena hormonske menopauzalne terapije povećava učinkovitost SSRI-a. Nuspojave SSRI-a kao što su mučnina i nesanica, kao i seksualne disfunkcije, ograničavaju njihovu primjenu upravo u doba menopauze kada su ti simptomi prisutni kao sastavni dio menopauzalne tranzicije (36, 37, 38).

Učinkovitost kombinirane hormonske menopauzalne terapije za perimenopauzalnu depresiju ostaje nedovoljno istraжена. Studije o učinku HMT-a na simptome anksioznosti, kognitivne simptome i bipolarni afektivni poremećaj su različite. Novi dokazi upućuju na to da HMT može pomoći u sprječavanju depresije i recidiva primarnih psihotičnih poremećaja kod žena srednjih godina, iako su potrebna dodatna istraživanja. NICE i novije smjernice naglašavaju da je HMT prva linija za hormonski uvjetovane promjene raspoloženja, a antidepresivi su dodatna terapija kada postoji klinička depresija ili HMT nije odgovarajući (36, 38, 39).

Transdermalni estradiol posebno je koristan zbog svojih stabilnih serumskih koncentracija i nižeg profila rizika za vensku tromboemboliju u usporedbi s oralnim formulacijama. Nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenih 2025. i opservacijske studije pokazale su da estradiol pokazuje antidepresivne učinke i kod žena u perimenopauzi i u postmenopauzi, bilo u kombinaciji s ili kao alternativa SSRI ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (40).

Progesteron također doprinosi regulaciji raspoloženja. Putem svoga neuroaktivnog metabolita alopregnanolona, progesteron modulira GABA-A receptor, manifestirajući anksiolitički, sedativni učinak i učinak na stabilizaciju raspoloženja. Mikronizirani progesteron je povezan s poboljšanom kvalitetom spavanja i smanjenjem simptoma povezanih s anksioznošću, osobito kada se primjenjuje prije spavanja. U kombinaciji s estradiolom, progesteron može pružiti sinergističke prednosti za regulaciju raspoloženja i ublažavanje vazomotornih simptoma. Važno je naglasiti kako bioidentični mikronizirani progesteron općenito smatra poželjnijim od sintetskih progestina (npr. medroksiprogesteron acetat), zbog povoljnijega neuropsihijatrijskog profila i manjeg rizika od destabilizacije raspoloženja. Alopregnanolon, primarni aktivni metabolit, nalazi se u osnovi razvoja breksanolona i zuranolona, odobrenih od strane FDA i ispitivanih tretmana za velike depresivne poremećaje (19, 41). HMT se pokazao učinkovitim u ublažavanju simptoma nesаницe i promjena raspoloženja i bez primjene antidepresiva (40).

HMT poboljšava istodobne simptome depresije kod pacijenata s uznemirujućim vazomotornim simptomima, ali nije primarni pristup za simptome depresije u odsutnosti vazomotornih simptoma (36, 39, 40).

Dodatak HMT-a poboljšava učinkovitost psihofarmaka čiji je mehanizam djelovanja ovisan o razini estrogena. Osim HMT-a, učinkoviti su i SERM (selektivni modulatori estrogenskih receptora – raloxifen i bazedoxifen) (36, 37, 40).

Od nefarmakoloških metoda učinkovitom se pokazala fizička aktivnost jer smanjuje anksiozne i depresivne simptome (42).

Zaključno

Menopauza se često proživljava u tišini, a njezin psihički teret ostaje nedovoljno prepoznat.

Menopauzalna tranzicija, a osobito razdoblje perimenopauze, vrijeme je reproduktivnih promjena, hormonskih promjena u kojem se javlja povećan rizik od javljanja psihičkih poremećaja, bilo dijagnosticiranih prvi puta ili kao egzacerbacija ranije prisutnih psihičkih poremećaja. Cjelokupno stanje dodatno otežavaju i simptomi menopauzalne tranzicije kao što su vazomotorni simptomi, poteškoće sa spavanjem, seksualna disfunkcija i kognitivne teškoće. Isprepletenost simptoma i međusobna povratna veza bitne su za razumijevanje te složene problematike.

Stoga možemo reći kako integrativni multidisciplinarni pristup u liječenju psihičkih poremećaja tijekom menopauzalne tranzicije nije mogućnost, već imperativ. To uključuje biopsihosocijalni pristup, dakle uz psihofarmake i psihoterapijski pristup paralelno treba voditi računa o liječenju somatskih komorbiditeta. Važna je socijalna podrška i rad na temeljnim vrijednostima u cilju razvijanja kulturološki pozitivnijeg prihvaćanja razdoblja menopauze.

Otkrivanje i probir na psihičke poremećaje u tome osjetljivom razdoblju omogućuje pravovremeni i odgovarajući terapijski pristup. Nažalost, 50 % žena izjasnilo se kako nije dobilo primjerenu pomoć. Upravo je zato trajna izobrazba svih uključenih stručnjaka – o posebnostima toga životnog razdoblja, podložnosti psihičkim poremećajima, specifičnostima kliničke slike i terapijskog pristupa – neophodna.

LITERATURA

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW i sur. STRAW + 10 Collaborative Group. 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.
2. Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. *BMJ.* 2023 Aug 8;382:e072612. doi: 10.1136/bmj-2022-072612.
3. World Health Organization. Menopause [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause> (Pristupljeno: 22. ožujka 2026.)
4. Državni zavod za statistiku. Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2024. STAN-2025-3-1 [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2025. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/2025/hr/97253> (Pristupljeno: 22. ožujka 2026.)
5. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reprod Health.* 2022 Jan 31;19(1):29. doi: 10.1186/s12978-022-01336-7.
6. Culbert KM, Thakkar KN, Klump KL. Risk for midlife psychosis in women: critical gaps and opportunities in exploring perimenopause and ovarian hormones as mechanisms of risk. *Psychol Med.* 2022 Jul;52(9):1612-1620. doi: 10.1017/S0033291722001143.
7. Dolev Z. Sleep and women's health. Boca Raton (FL): CRC Press; 2020. ISBN: 978-0-367-32214-4. Dostupno na: https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9781000733112_A38585440/preview-9781000733112_A38585440.pdf (Pristupljeno: 22. ožujka 2026.)
8. Tiwari S, Prasad R, Wanjari MB, Sharma R. Understanding the Impact of Menopause on Women With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023 Apr 22;15(4):e37979. doi: 10.7759/cureus.37979.
9. Maki PM, Weber MT. A research primer for studies of cognitive changes across the menopause transition. *Climacteric.* 2021 Aug;24(4):382-388. doi: 10.1080/13697137.2021.1905625.
10. Fisher VL, Ortiz LS, Powers AR 3rd. A computational lens on menopause-associated psychosis. *Front Psychiatry.* 2022 Aug 3;13:906796. doi: 10.3389/fpsy.2022.906796.
11. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018 Jun;23(3):187-191. doi: 10.1017/S1092852918001013.
12. Kornstein SG, Clayton AH. Women's Mental Health. *Psychiatr Clin North Am.* 2023 Sep;46(3):xiii-xv. doi: 10.1016/j.psc.2023.04.016.
13. Hendriks O, McIntyre JC, Rose AK, Sambrook L, Reisel D, Crockett C i sur. Menopause and suicide: A systematic review. *Women's Health (Lond).* 2025 Jan-Dec;21:17455057251360517. doi: 10.1177/17455057251360517.
14. Lee DY, Andreescu C, Aizenstein H, Karim H, Mizuno A, Kolaric A i sur. Impact of symptomatic menopausal transition on the occurrence of depression, anxiety, and sleep disorders: A real-world multi-site study. *Eur Psychiatry.* 2023 Sep 12;66(1):e80. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2439.
15. 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):765-776. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00138-X.
16. Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, Mella LFB, Pedro AO, Costa-Paiva L. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatry.* 2021 Aug 19;11(8):412-428. doi: 10.5498/wjp.v11.i8.412.
17. Peoples L. The new science of menopause: these emerging therapies could change women's health. *Nature.* 2025 Jan;637(8047):782-784. doi: 10.1038/d41586-025-00069-4.
18. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE i sur. Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health.* 2023 May 25;15:825-836. doi: 10.2147/IJWH.S379808.
19. Hutner LA, Catapano LA, Nagle-Yang SM, Williams KE, Osborne LM Textbook of Women's Reproductive Mental Health. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022. Print.
20. 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;357:126-133. doi: 10.1016/j.jad.2024.04.041.
21. 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):663-678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
22. Perich T, Ussher J, Meade T. Menopause and illness course in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord.* 2017 Sep;19(6):434-443. doi: 10.1111/bdi.12530.
23. Marsh WK, Gershenson B, Rothschild AJ. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition. *Int J Bipolar Disord.* 2015 Dec;3(1):35. doi: 10.1186/s40345-015-0035-z.
24. González-Rodríguez A, Seeman MV. The association between hormones and antipsychotic use: a focus on postpartum and menopausal women. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019 Jul 3;9:2045125319859973. doi: 10.1177/2045125319859973.
25. Tamminga CA. Assessing Striatal Dopamine in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2022 Jan 15;91(2):170-172. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.11.001.
26. Kusters CDJ, Paul KC, Duarte Folle A, Keener AM, Bronstein JM, Bertram L i sur. Increased Menopausal Age Reduces the Risk of Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Approach. *Mov Disord.* 2021 Oct;36(10):2264-2272. doi: 10.1002/mds.28760.
27. Handa RJ, Sheng JA, Castellanos EA, Templeton HN, McGivern RF. Sex Differences in Acute Neuroendocrine Responses to Stressors in Rodents and Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022 Jun 6;14(9):a039081. doi: 10.1101/cshperspect.a039081.

28. An SY, Kim Y, Kwon R, Lim GY, Choi HR, Namgoung S i sur. Depressive symptoms and suicidality by menopausal stages among middle-aged Korean women. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022 Aug 26;31:e60. doi: 10.1017/S2045796022000439.
29. Kornstein SG, Young EA, Harvey AT, Wisniewski SR, Barkin JL, Thase ME i sur. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause.* 2010 Jul;17(4):828-39. doi: 10.1097/gme.0b013e3181d770a8.
30. Hinsliff G. Not just hot flushes: how menopause can destroy mental health. *The Guardian.* 2023 Jan 12. Dostupno na: <https://www.theguardian.com/society/2023/jan/12/not-just-hot-flushes-how-menopause-can-destroy-mental-health> (Pristupljeno: 22. ožujka 2026.)
31. Thomas R. Watchdog calls for review of menopause link to poor mental health after woman's suicide. *The Independent.* 2023 Mar 23. Dostupno na: <https://www.independent.co.uk/news/health/menopause-symptoms-mental-health-suicide-b2305933.html> (Pristupljeno: 22. ožujka 2026.)
32. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U i sur. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 Aug 2;18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
33. Duffy KA, Epperson CN. Evaluating the evidence for sex differences: a scoping review of human neuroimaging in psychopharmacology research. *Neuropsychopharmacology.* 2022 Jan;47(2):430-443. doi: 10.1038/s41386-021-01162-8.
34. Romanescu M, Buda V, Lombrea A, Andor M, Ledeti I, Suciu M i sur. Sex-Related Differences in Pharmacological Response to CNS Drugs: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2022 May 31;12(6):907. doi: 10.3390/jpm12060907.
35. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(2):644-655. doi: 10.1007/s12325-019-01201-3.
36. Brown L, Hunter MS, Chen R, Crandall CJ, Gordon JL, Mishra GD i sur. Promoting good mental health over the menopause transition. *Lancet.* 2024 Mar 9;403(10430):969-983. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02801-5.
37. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G i sur. Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause.* 2018 Oct;25(10):1069-1085. doi: 10.1097/GME.0000000000001174.
38. Crockett C, Lichtveld G, Macdonald R, Newson L, Rampling KJ. Menopause and Mental Health. *Adv Ther.* 2026 Jan;43(1):98-108. doi: 10.1007/s12325-025-03427-w.
39. Lebin LG, Blisssett G, Patel K, Metcalf CA. The role of menopause hormone therapy in psychiatric symptoms and disorders: a review of evidence. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2025;12:19.
40. Borozan S, Kamrul-Hasan ABM, Pappachan JM. Hormone replacement therapy for menopausal mood swings and sleep quality: The current evidence. *World J Psychiatry.* 2024 Oct 19;14(10):1605-1610. doi: 10.5498/wjp.v14.i10.1605.
41. Mogallapu R, Sarich R, Chalia A, Ang-Rabanes M, Gibson E, Sugnanam V i sur. Beyond Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs): Exploring Hormonal Therapy for Mood Disorders in Perimenopause and Postmenopause. *Cureus.* 2025 Oct 16;17(10):e94752. doi: 10.7759/cureus.94752.
42. Yue H, Yang Y, Xie F, Cui J, Li Y, Si M i sur. Effects of physical activity on depressive and anxiety symptoms of women in the menopausal transition and menopause: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2025 Jan 24;22(1):13. doi: 10.1186/s12966-025-01712-z.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. prim. dr. sc. Sandra Vuk Pisk, dr. med.
 Klinika za psihijatriju Sveti Ivan
 Jankomir 11, 10 090 Zagreb
 e-mail: sandra.pisk@pbsvi.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. ožujka 2026./March 26, 2026

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

21. travnja 2026./April 21, 2026

