

Полни диморфизам и специфичности психофармакотерапијског режима код жена

Савета Драганић-Гајић^{1,2}, Душица Лечић-Тошевски^{1,2}, Милица Пејовић-Милованчевић^{1,2}, Смиљка Поповић-Деушић^{1,2}, Горан Гајић²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Полно специфичне различитости које су уочене код особа оболелих од менталних поремећаја су значајан извор разумевања утицаја полних хормона на функцију мозга и понашање. Полни диморфизам уочава се у преваленцији и појави одређених менталних поремећаја код жена, феноменологији и специфичности лечења, односно одговора на примењену психофармакотерапију. Узајамно зависна веза хормона и биогених амина повезује се с развојем различитих психопатолошких испољавања у биолошки осетљивијим животним циклусима жена. Тако је повезаност полних хормона и серотонергичке функције значајна за појаву промена расположења и афективних поремећаја у пременструалном и постпарталном периоду. Специфичности неуроендокрине дисрегулације, полно одређене, условљавају и модулирају и специфичности у испољавању неких психопатолошких стања која су својствена искључиво особама женског пола. У раду се приказују и дискутују подаци из литературе у вези са специфичношћу психофармакотерапијског режима у одређеним биолошким периодима жена (менопауза) и менталних поремећаја који су повезани с овим периодима (пременструални синдром, постпартални поремећаји).

Кључне речи: психофармакотерапија; полни диморфизам; ментални поремећаји; жене

УВОД

Полни диморфизам у психијатрији уочава се кроз различитости које се односе на следеће: преваленцију и појаву одређених менталних поремећаја, посебно код особа женског пола, феноменологију (типични симптоми, узраст на почетку болести, осетљивост на стрес, склоност поновним егзацербацијама) и специфичности лечења, тј. одговора на примењену психофармакотерапију.

Истраживања показују да су депресивни поремећаји двоструко чешћи код жена, при чему се разлика у преваленцији бележи већ у пубертету, док се ризик од депресије повећава од два до четири пута после пубертета, а кумулатива инциденција у узрасту од 18 година је 20% [1, 2]. Дистимија и сезонски афективни поремећај су три пута чешћи код особа женског пола [3]. Утврђено је да се код жена чешће развијају анксиозни поремећаји, поремећаји исхране, дисфункција штитасте жлезде и мигрена, док се код мушкараца с већом учесталošћу јављају болести зависности [3-7]. Полне разлике у синтези серотонина у можданим регијама, односно повећана синтеза серотонина у више регија префронталног кортекса и лимбичког система код депресивних жена могући су узрок учесталијих проблема [8]. Жене са биполарним поремећајем расположења имају више депресивних и мешаних епизода, склоније су брзој промени фаза расположења и маничним епизодама које су изазване антиде-

пресивима у односу на мушкарце [9]. Када је реч о шизофреном поремећају, установљено је да се код жена прва епизода болести јавља 2-5 година касније него код мушкараца, док се повећање инциденције између 40. и 45. године повезује са снижењем нивоа естрогена у менопаузи [10]. Код жена се ређе јављају негативни симптоми (који се код мушкараца повезују са повећаном инциденцијом поремећаја структуре мозга, пре свега *corpus callosum*), егзацербације трају краће, с мање аутоагресивних и хетероагресивних импулса [11, 12]. У целини, ток болести и испољена симптоматологија блажи су код жена.

Истраживања потврђују патоанатомске промене одређених можданих структура, превасходно на нивоу хипоталамуса, које се могу повезати са доживљеним стресом [13]. Студије које су испитивале жене које су сексуално злостављане у детињству [14] и особе са граничним поремећајем личности са историјом злостављања установиле су значајно смањење запремине хипокампуса код ових испитаница [15], мада су слични налази потврђени и код мушкараца. Истраживања стреса потврђују већу учесталост психосоматских поремећаја, као што је хипертиреозидизам, код жена у односу на мушкарце [16]. Истраживања слична овима упућују на могућност постојања и полно специфичних разлика у реаговању на стрес. Такве разлике могле би се разумети у контексту садејства низа фактора, као што су

Correspondence to:

Saveta DRAGANIĆ-GAJIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmočićeва 37, 11000 Beograd
Srbija
sagomat@eunet.rs

специфични биолошки чиниоци, с једне стране, и фактора повезаних са контекстом, попут разлика у статусу, улози и очекивањима од полова у различитим срединама, с друге стране [17, 18].

Полно специфичне разлике постоје и у одговору на примењену терапију [19]. Жене слабије реагују на примену трицикличних антидепресива (ТСА) током репродуктивног периода, док су се селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRI) и инхибитори моноаминооксидазе (MAOI) показали као делотворнији у лечењу депресије [19, 20]. Треба напоменути да се ова разлика у ефикасности међу половима испољава само током репродуктивне фазе код жена. Аргументација тиреоидним хормонима постиже бољи ефекат код жена, што се може повезати с чешћим дисфункцијама осовине хипоталамус–хипофиза–тиреоидеа код њих [7]. Установљено је да на примењену терапију антипсихотицима жене реагују брже, екстензивније и на мање дозе у односу на мушкарце [21]. Иако досадашња сазнања указују на полне разлике у фармакокинетици антидепресива [22] које упућују на потребу примењивања мањих доза антидепресива женама [23], у актуелним стратегијама и алгоритмима лечења депресивног поремећаја овакве разлике се не помињу. Иако је једна од хипотеза у вези с тумачењем наведених разлика у одговору на терапију и метаболитима лекова постојање естрогена код жена у генеративном периоду [19], у којој је мери полни диморфизам везан за фармакокинетику или фармакодинамику остаје предмет даљих истраживања.

ПОЛНИ ХОРМОНИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ НЕУРОХОРМОНСКЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЗНАЧАЈНИ ЗА ИЗБОР ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЈЕ

Психонеуроендокрини концепт је контекст унутар којег се може трагати за наведеним полно одређеним специфичностима које условљавају и специфичности психофармакотерапијског режима. Добро је познато да се одређени неуроендокрини поремећаји, као што је Грејвсова (*Graves*) болест, која је праћена анксиозно-депресивном симптоматологијом, значајно чешће јављају код жена [16], чак четири пута чешће него код мушкараца [24], чиме се и фактор пола може разматрати као један од могућих етиопатогенетских фактора. Као једно од могућих тумачења улоге пола у оваквој расподели аутори наводе да су жене због темперамента (већа учесталост димензије неуротицизма) склоније депресивно пребивању когнитивном стилу („румнативном“ vs. „активном“), при чему остаје нејасно на који начин се одвија интеракција полно специфичних биолошких и фактора животног искуства [25]. Истраживања могућег биолошког профила личности жена оболелих од Грејвсове болести [26] установила су бихејвиорална и биохемијска обележја врло слична онима добијеним код испитаница с паничним поремећајем [27]. Ово се може разумети и као еквивикаузални феномен, односно указивати на могућност да исти наследни етиолошки фактори, одређени геноти-

пом, чине основу сличних неурохемијских процеса који се различито манифестују код различитих фенотипова, обликујући темперамент на специфичан начин (нпр. различити психосоматски и психијатријски поремећаји) [28]. Као једна од провокативних хипотеза наводи се и могућност да се већа преваленција анксиозно-депресивних стања код жена (повезаних са димензијама као што су инхибиција, страх и избегавање) разуме као вид развојног процеса прилагођавања с обзиром на функцију заштите потомства и на одговорност коју она носи [25].

На основу резултата досадашњих истраживања у области психонеуроендокринологије може се рећи да је мозак жена тзв. циљни орган за естроген. Потврђено је да полни стероиди значајно утичу на скоро све фазе развоја мозга [29]. Примена естрогена умањује ризик и тежину деменције Алцхајмеровог типа код жена у постменопаузи [30], будући да полни стероиди модулирају преживљавање ћелија делујући на протеине значајне за преживљавање ћелије и протеин-киназу.

Централни нервни систем и ендокрини систем су блиско и комплексно анатомски и функционално повезани. Резултат интеграције активности ова два система је модулација понашања која се остварује на нивоу неурохормонске интеракције. Показано је да естрогени утичу на активност неурона на нивоу хипоталамуса и лимбичког система, директно путем модулације неуронске екситабилности, изазивајући многе ефекте на сензитивност нигростријатних допаминергичких рецептора [30]. Антипсихотични ефекат неуролептика мења се током менструалног циклуса, док ризик од развоја тардивних дискинезија делом зависи и од концентрације естрогена. Обрнут однос између нивоа естрадиола и позитивних симптома шизофреније установљена је код оболелих жена у пременопаузи [31]. Клинички налази указују на могућу улогу естрогена у каснијем јављању и блажим симптомима шизофреног процеса код жена [10]. Епидемиолошки подаци, студије на животињама и клиничке студије потврђују хипотезу о неуропротективном дејству естрогена, што отвара нове могућности у лечењу шизофреније [32]. На ефекат естрогена сличан антипсихотицима указује терапијски ефекат трансдермално датог естрадиола (у дозама од 100 μg) и налаз да естроген може да мења густину допаминских D_2 рецептора и афинитет можданог ткива [32]. Ефикасност аугментације антипсихотичне терапије естрогеном и смањење позитивних симптома болести указују на његово неуропротективно дејство [10, 32].

Други полни хормон, прогестерон, има анксиогени ефекат, док његови метаболити (алопрегнанолон и прегнанолон) имају анксиолитички и хипнотички ефекат [30]. Сматра се да се ово дејство највероватније остварује путем активности агониста GABA-A. Истраживања указују на то да нагло смањење концентрације прогестерона и алопрегнанолон у лутеалној фази изазива повећано стварање $\alpha 4$ подјединице GABA-A рецептора и промене у сензитивности рецептора које делом могу објаснити бихејвиоралне промене (у овој фази циклуса) код пременструалног дисфоричног поремећаја [29]. Стога је примена GABA-A агониста алпрозолама

(0,75–4 mg дневно током лутеалне фазе циклуса, у трајању од два до четири циклуса) у лечењу жена код којих се не испољава задовољавајући одговор на примену SSRI једна од терапијских опција [30, 33]. Саветује се примена и бензодиазепина са джим полувеком као боља терапијска опција због мање могућности развоја зависности и избегавања анксиозности изазване наглим променама нивоа лека у крви (енгл. *withdrawal anxiety*) [30]. Када је реч о повезаности полних хормона и серотонергичке функције, установљено је да естроген побољшава расположење и повећава сензитивност серотонергичких (5HT) рецептора, највероватније инхибицијом MAO [30]. У студијама на животињама показано је да дуготрајно лечење естрогеном доводи до снижења нивоа 5HT1 и повећања броја 5HT2 рецептора [30], а да прогестерон модулира активност 5HT, изазивајући повећани обрт серотонина у различитим регијама мозга.

СПЕЦИФИЧНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЈСКЕ СТРАТЕГИЈЕ У ЛЕЧЕЊУ ПОЛНО СПЕЦИФИЧНИХ ПСИХОПАТОЛОШКИХ ЕНТИТЕТА

Узајамно зависна веза хормона (неуромодулатора) и биогених амина повезује се с развојем различитих психопатолошких испољавања у одређеним, биолошки осетљивијим животним циклусима жена, као што су: пременструални синдром (ПМС), постпартални поремећаји (постпартални „блуз“, постпарталне промене расположења и анксиозност – енгл. *postpartum mood and anxiety disorders* – PMAD, и постпарталне психозе), депресивни поремећај у менопаузи и схизофренија „касног доба“. Када је реч о постпарталним поремећајима, већина досадашњих студија повезаности стреса и порођаја биле су усмерене на трудноће и порођаје праћене компликацијама, док се тек недавно разматра повезаност нормалног порођаја (порођај у термину са здравим плодом) и развоја посттрауматских стресних симптома [34].

Истраживања показују да се код већине жена с постпарталном психозом током живота развија биполарни или схизоафективни поремећај, тако да се постпарталне психозе могу разматрати као део спектра афективних поремећаја [35]. С обзиром на наведену природу повезаности полних хормона и серотонергичке активности, чини се очекиваним да је управо поремећај расположења убиквитарна компонента наведених поремећаја. За разлику од жена у пременопаузи, за које је недвосмислено потврђено да испољавају бољи терапијски одговор на примену SSRI [20], у лечењу депресије жена у постменопаузи као једнако ефикасни потврдили су се TCA новије генерације дуалног механизма дејства [36]. Наведене разлике у одговору на терапију тумаче се полно специфичним различитостима у фармакокинетици антидепресива, као и утицајем менструалног циклуса. Стога се у лечењу жена с овим поремећајима саветује примена SSRI [30, 37]. У даљем тексту приказаћемо специфичности лечења неколико поремећаја код жена.

Пременструални синдром и пременструални дисфорични поремећај

Различита истраживања нису јасно потврдила поремећаје нивоа естрогена и прогестерона код жена оболелих од ПМС [33]. Утврђено је, међутим, да смањено преузимање серотонина, праћено пременструалним снижењем нивоа стероида, корелира са интензитетом симптома (депресија, емоционална лабилност, главобоље и слично). У неколико плацебо-контролисаних студија потврђена је ефикасност флуоксетина, пароксетина, сертралина, фенфлурамина, венлафаксина и бупропиона у лечењу ПМС [33, 37, 38, 39]. Флуоксетин се показао као најефикаснији у дозама од 60 mg дневно, при чему се саветује примена само у другој фази сваког циклуса [33]. У поређењу с мапротилином, норадренергичким тетрацикличним антидепресивом, пароксетин се потврдио као делотворнији, првенствено у регулисању афективних симптома. Осим тога, примена ових лекова се предлаже и због њиховог „повољног“ профила нежељених дејстава. Терапијска ефикасност потврђена је и за серотонергички TCA кломипрамин применом у лутеалној фази циклуса [33]. Напомињемо да савремена номенклатура и публикације понекад користе термин ПМС за означавање пременструалног дисфоричног поремећаја (енгл. *premenstrual dysphoric disorder* – PMDD); дакле, интензитет симптома у разним истраживањима није исти. Стога наведене податке истраживања у вези с лечењем ПМС наводимо ради прегледа, будући да, уколико говоримо о две различите појаве (ПМС наспрам PMDD), за лечење ПМС генерално се не користе лекови.

Мада су ПМС и PMDD етиопатогенетски и клинички слични и повезани поремећаји, PMDD се сматра тежим обликом [40]. То је поремећај расположења који се испољава тешким пременструалним симптомима који доводе до значајне дисфункционалности. Једна од 20 жена у генеративном периоду (3–5%) доживљава пременструалне симптоме који испуњавају дијагностичке критеријуме за PMDD. Иако измењени нивои естрогена или прогестерона нису јасно потврђени код жена са PMDD, неке студије указују на повезаност сниженог преузимања 5HT и пременструалног снижења нивоа стероида с израженошћу симптома поремећаја [30]. Фармакотерапијски се лече на сличан начин, а као најефикаснији показали су се лекови из групе SSRI [41]. Терапијске смернице Консензуса стручњака за лечење депресије код жена препоручују SSRI као лекове прве линије у терапији PMDD, а сертралин и флуоксетин назначени су као лекови избора [42].

Постпартални поремећаји

Када је реч о променама расположења у постпарталном периоду, утврђено је да чак 85% жена има неке тежбе, најчешће оне познате као постпартални „блуз“ или туга [43]. Мада хормонски поремећај није потвр-

ђен, чини се немогућим пренебрегнути чињеницу да у кратком периоду од једног до три дана након порођаја долази до драстичног смањења нивоа хормона (нивои естрадиола и прогестерона се са 15000 pg/ml смањују на ниво од 150 ng/ml) [30]. У групу структурираних постпарталних ентитета који се директно повезују с порођајем укључују се постпартални „блуз“, постпартална депресија и постпартална психоза. Будући да је постпартални „блуз“ стање које је временски ограничено (најчешће се јавља трећег, а престаје десетог дана након порођаја), не изискује фармакотерапијско лечење већ психоедукацију и пажљиво праћење стања мајке због ризика од могуће прогресије [43]. У лечењу постпарталне депресије и постпарталне психозе праћене депресијом једнаку ефикасност показују SSRI и TCA [37]. Као прва терапијска линија, међутим, саветују се SSRI због анксиолитичког, а неседирајућег дејства, и добре подношљивости лека. У дупло слепим студијама потврђена је ефикасност флуоксетина, сертралина и венлафаксина [43].

У лечењу постпарталних психоза препоручује се краткотрајна примена антипсихотика и психостабилизатора. Мада су резултати истраживања различити, већина студија показује да је развој биполарног поремећаја скоро правило након постпарталне психозе [35, 44]. Зато се саветује наставак лечења психостабилизаторима, пре свега солима литијума и након повлачења симптома [45]. Код жена које инсистирају да доје упутнија је примена валпроата или карбамазепина због минималног проласка наведених лекова у мајчино млеко (око 10%) [46]. Иако време одржавања терапије није сасвим дефинисано, већина аутора саветује наставак лечења још годину дана. Када је реч о могућностима фармакотерапијског дејства хормона, у једној студији установљено је значајно смањење стопе релапса (у периоду од годину дана након порођаја) код жена код којих је ризик од постпарталне депресије применом великих доза естрогена висок [46, 47]. Различите дозе естрогена ($0,625\text{--}10,0 \text{ mg}$ дневно) примењиване су непосредно након порођаја и смањиване наредних месец дана. Сматра се да такав режим може премостити драстично смањење нивоа естрадиола, односно утицај прекида секреције естрогена (енгл. *estrogen withdrawal state*) на расположење.

ПОЛНИ ХОРМОНИ – ДЕО ПСИХИЈАТРИЈСКОГ АРМАМЕНТАРИЈУМА?

Већина резултата досадашњих студија које су испитивале психотропни ефекат полних хормона је опречна, док нека истраживања указују на такву могућност [47, 48]. У једној студији потврђено је антидепресивно дејство естрадиола у лечењу мајор и миор депресије код жена у перименопаузи [49]. Поред тога, установљено је да естрадиол наглашава терапијски ефекат антидепресива [50]. Студије потврђују ефикасност 17β -естрадиола (200 mg дневно) у лечењу постпарталне депресије у поређењу с плацебом [51], док комбинација антиде-

пресива и хормонске терапије условљава бољи терапијски одговор у лечењу депресије код жена у перименопаузи. На основу досадашњих сазнања може се рећи да примена естрогена у комбинацији са SSRI може бити ефикасна у лечењу афективних поремећаја у виду стабилизовања и поновног успостављања поремећене хомеостазе која се јавља у пременструалном, постпарталном периоду и менопаузи. Естроген највероватније делује као психомодулатор у лечењу поремећаја који се јављају у периодима када су његове вредности снижене и повезане с повишеном осетљивошћу за поремећаје расположења. Дилема да ли естроген делује примарно као антидепресив или је ефикасан као додатно средство уз SSRI остаје отворена за будућа истраживања. Док је хормонска супституциона терапија нашла своје место у терапијском арментааријуму у другим медицинским дисциплинама, неуропротективна својства естрадиола отварају могућност да полни хормони постану део и психијатријског лечења. Када говоримо о могућностима укључивања полних хормона у спектар психијатријског арментааријума, значајно је напоменути да постоје и фактори ризика, као и прецизно дефинисане контраиндикације за њихову примену (нпр. карцином дојке, ендометриоза, карцином материце, тромбофлебитис итд.), које је неопходно познавати [46].

Иако су утицај и повезаност дејства хормона и промена расположења неспорни, важно је напоменути да досадашња истраживања и искуство показују да ефекат хормона на расположење није универзалан, већ да се испољава код појединаца с различитом сензитивношћу на дејство репродуктивних стероида [46]. Засад није могуће потпуно предвидети исход нежељених дејстава хормона будући да специфичност и комплексност њихове активности то онемогућава. Наиме, сасвим мала структурна разлика између хормонских агенса расположивих у одређеној класи може довести до драматичних промена на нивоу ћелијских и физиолошких ефеката, повећавајући истовремено ризик повезан с њиховом применом. Даље откривање и спецификавање нових тзв. корегулатора специфичних за ткиво (супстанце које олакшавају, тј. блокирају, реакције везивања између рецептора и специфичних кофактора) значајно ће повећати могућност и сигурност примене хормонске терапије. Засад расположив селективни модулатор рецептора естрогена (енгл. *selective estrogen-receptor modulator – SERMs*) омогућава постизање терапијског ефекта естрадиола у костима, истовремено блокирајући ефекат у ткиву дојке [46]. Имајући у виду индивидуалне различитости сензитивности у погледу ефикасности хормонске терапије, значајан задатак у будућности био би препознавање медијатора наведене сензитивности, односно генетских (или друге врсте) предиктора вулнерабилности за развој поремећаја расположења, повезаних с променама ендокриног и репродуктивног система [19]. На тај начин претпоставља се да ће бити могуће предвидети терапијско дејство лекова, односно ризик применом хормонске терапије код одређене особе.

ЗАКЉУЧАК

Досадашња истраживања и клиничко искуство у психијатрији указују на полни диморфизам који се уочава у различитој преваленцији, феноменологији и специфичности одговора на примењену терапију код жена с одређеним поремећајима. Ове разлике углавном проистичу из сложене и узајамно зависне везе полних хормона и базичних система неуротрансмисије укључених у патогенезу менталних поремећаја. Ова повезаност је и претпоставка могуће терапијске улоге полних хормона у лечењу особа с овим поремећајима. Примена различитих група антидепресива, GABA агониста и аугментација полним хормонима је оправдана терапијска опција код многих поремећаја код којих је уочен полни диморфизам. Наведене разлике у одговору на терапију тумаче се разликама у концентрацији хормона, разликама у морфолошком изгледу мозга

повезаним с полом, као и полно специфичним различитостима у фармакокинетици антидепресива. Различит одговор на примену фармакотерапије и различити нежељени ефекти, зависно од пола, повезани су и са интериндивидуалном варијабилношћу која делом може бити зависна од генетских различитости.

Сматрамо да би боље разумевање природе механизма којима полни хормони учествују у патогенези полно специфичних психијатријских ентитета и којима постижу психотропни ефекат омогућило и боље разумевање природе самих наведених поремећаја. Један од задатака за будућа истраживања био би, пре свега, препознавање генетских (или друге врсте) предиктора вулнерабилности за развој поремећаја расположења повезаних с променама ендокриног и репродуктивног система. На тај начин претпоставља се да ће бити могуће предвидети терапијски ефекат, односно ризик применом хормонске терапије код одређене особе.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirschfeld RMA, Weissman MM. Risk factors for major depression and bipolar disorder. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Psychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1017-27.
- Horowitz J, Garber J. The prevention of depressive symptoms in children and adolescents: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2006; (74):401-15.
- Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression*. 1995; 3:13-9.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Yonkers KA, Thase ME, Keitner GI, Ryan CE, et al. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1995; 31:711-8.
- Bukh JD, Vinberg M, Gether U, Kessing LV. Gender differences among patients with a single depressive episode. *Psychopathology*. 2010; 43(3):159-69.
- Fava M, Abraham M, Alpert J, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Gender differences in Axis I comorbidity among depressed outpatients. *J Affect Disord*. 1996; 38:129-33.
- Whybrow PC. Sex differences in thyroid axis function: relevance to affective disorder and its treatment. *Depression*. 1995; 3:33-42.
- Frey BN, Skelin I, Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M. Gender differences in alpha-(11C)MTPP brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. *Psychiatry Res*. 2010; 183(2):157-66.
- Burt VK, Rasgon N. Special consideration in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord*. 2004; 6(1):2-13.
- Agius M, Hockings H, Wilson C, Lane D. Is oestrogen neuroprotective? *Psychiatr Danub*. 2009; 21 (Suppl 1):120-7.
- Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22(5):417-28.
- Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Schönmeier R, Rotarska-Jeglika A, van de Ven V, Prvulovic D, et al. Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: Fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. *Neuroimage*. 2012; 59(2):926-34.
- Bremner JD. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(7):974-80.
- Bower B. Exploring trauma's cerebral side. *Science News*. 1996; 149:315.
- Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2003; 122:193-8.
- Morganti S, Cada GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini B. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28(11):101-4.
- Lečić-Toševski D, Draganić-Gajić S, Vuković O, Stepanović J. Stres i telesne bolesti. *Psihijat Danas*. 2001; 33(3-4):149-73.
- Lecic Tosevski D, Pejovic Milovancevic M. Stress and physical health. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19 (2):184-90.
- Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22(5):485-500.
- Sagud M, Hotujac LJ, Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M. Gender differences in depression. *Coll Antropol*. 2002; 26(1):149-57.
- Vermeiden M, van Broek WW, Mulder PG, Birkenhager TK. Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(4):497-502.
- Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updates review. *Gend Med*. 2009; 6(4):522-43.
- Kokras N, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(2):213-26.
- Rasgon NL, Hendrick VC, Garrick TR. Endocrine and metabolic disease. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.2304-14.
- Akiskal HS. Mood disorders: historical introduction and conceptual overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1629-45.
- Draganić-Gajić S, Lečić-Toševski D, Švrakić D, Paunović VR, Cvejić V, Cloninger R. Psihosomatski koncept Graves-ove bolesti – bihejvioralne i biohemijske karakteristike. *Med Pregl*. 2008; 61(7-8):383-8.
- Draganić-Gajić S, Lečić-Toševski D, Paunović V, Cvejić V, Švrakić D. Psihobiološki profil ličnosti obolelih od paničnog poremećaja. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(3-4):129-33.
- Svrakic D, Draganic S, Hill K, Bayon C, Przybeck TR, Cloninger CR. Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106:189-95.
- Garcia-Segura LM, Cardona-Gomez P, Naftolin F, Chowen JA. Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroendocrinology*. 1998; 9:593-7.
- Harris DS, Wolkowitz OM, Reus VI. Psychoneuroendocrinology. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.163-77.
- Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1993; 33:207-9.
- Kulkarni J. Oestrogen – a new treatment approach for schizophrenia? *Med J Aust*. 2009; 190(4 Suppl):S37-8.
- Parry BL, Berga SL. Premenstrual dysphoric disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.2315-22.

34. Lečić-Toševski D, Draganić-Gajić S, Šušić V. Stres i rađanje. In: Šulović V, Vejnović T, et al., editors. Zbornik radova sa naučnog skupa sa međunarodnim učešćem „Kako zaustaviti belu kugu u Srbiji – uloga zdravstvene službe“. Beograd: Srpska akademija nauka i umetnosti i Ginekološko-akušerska sekcija Srpskog lekarskog društva; 2006. p.103-19.
35. Sharma V. Pharmacotherapy of postpartum psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(10):1651-8.
36. Yang SJ, Stewart R, Kim JM, Shin IS, Jung SW, Lee MS, et al. Gender differences in 12-week antidepressant treatment outcome for a naturalistic secondary care cohort: the Crescend study. *Psychiatry Res.* 2011; 189(1):82-90.
37. Goodnick PJ, Chaudry T, Artadi J, Arcey S. Women's issues in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2000; 1(5):903-16.
38. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician.* 2003; 65(8):1743-52.
39. Parry BL, Berga SL. Premenstrual dysphoric disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; p.2315-23.
40. Zukov I, Ptacek R, Raboch J, Dolmluvilova D, Kuzelova H, Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder – review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep.* 2010; 111(1):12-24.
41. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2009; 17(2):120-37.
42. Milovanovic S, Djurić D, Damjanović A. Depresija – faktori rizika za nastanak kod žena. In: Ilić K, Tasić Lj, editors. *Zdravlje žena u Srbiji.* Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2009. p.329-39.
43. Berga SL, Parry BL, Moses-Kolko EL. Psychiatry and reproductive medicine. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.2539-62.
44. Kemp B, Bongartz K, Rath W. Psychic disturbances in the postpartum period: an increasing problem? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003; 207(5):159-65.
45. Post RM, Altshuler LL. Mood disorders: treatment of bipolar disorder. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1744-813.
46. Rubinow DR, Schmidt PJ. Reproductive hormonal therapy: theory and practice. In: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.3328-34.
47. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorder. *CNS Drugs.* 2001; 15(10):797-817.
48. Kulkarni J, Gurvich C, Lee SJ, Gilbert H, Gavrilidis E, de Castella A, et al. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35(8):1142-7.
49. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effects of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging.* 2003; 20(2):85-100.
50. MacQueen G, Chokka P. Special issues in the management of depression in women. *Can J Psychiatry.* 2004; 49(3 Suppl 1): 27-40.
51. Graziottin A, Serafini A. Depression and menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int.* 2009; 5(2):76-81.

Sexual Dimorphism and Specificities of Psychopharmacological Treatment in Women

Saveta Draganić-Gajić^{1,2}, Dušica Lečić-Toševski^{1,2}, Milica Pejović-Milovančević^{1,2}, Smiljka Popović-Deušić^{1,2}, Goran Gajić²

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The scope of gender related differences observed in mentally ill persons provides a major source of inference about the role of gonadal steroids in brain function and behavior. Reported gender dimorphism in psychiatry includes the following: prevalence of certain mental disorders specific to female gender, phenomenology and treatment characteristics, i.e. response to the applied psychopharmacotherapy. Structural and functional relationship between the hormonal system and central nervous system is closely correlated with vulnerability to various psychopathological disturbances in biologically different stages in women. It has been observed, for instance,

that the association of gonadal steroid activity with serotonin is relevant to mood change in premenstrual and postpartum mood disturbances. Gender related hormonal fluctuations may cause or be correlated with the development of several gender-related psychopathological disturbances. The aim of this article is to review the literature concerning gender-related specificities of psychopharmacological treatment of some of the most important mental disorders in women, such as affective disorder in menopause, premenstrual syndrome and postpartum mood disorders.

Keywords: psychopharmacotherapy; sexual dimorphism; mental disorders; women