

Anna Śmiech, Jolanta Rabe-Jabłońska

## Zaburzenia psychiczne związane z antykoncepcją hormonalną

Psychiatric disorders connected with hormonal contraception

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Anna Śmiech, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi,  
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 71, e-mail: annasmiech@wp.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat działań niepożądanych dotyczących stanu psychicznego, jakie mogą wystąpić podczas stosowania hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych. W świetle prac kazuistycznych hormonalne środki antykoncepcyjne mogą powodować zaburzenia depresyjne, seksualne, a sporadycznie również lękowe. Jednak wyniki nielicznych, współczesnych badań pozostają niejednoznaczne. W niektórych pracach wykazano, że epizody depresyjne i obniżenie popędu płciowego w czasie stosowania antykoncepcji występują częściej niż w populacji ogólnej kobiet i należą do ważniejszych przyczyn rezygnacji z metody. W części prac nie stwierdzono różnic w porównaniu z wynikami grup kontrolnych bądź zmian nastroju między stanem sprzed włączenia metody i podczas jej stosowania. Wyższym ryzykiem wystąpienia zespołu depresyjnego podczas stosowania antykoncepcji cechują się kobiety z depresją w wywiadzie, z aktualnymi pojedynczymi objawami depresyjnymi, posiadające w rodzinie osoby, które chorowały na depresję po środkach antykoncepcyjnych. Według danych z szerokiego badania epidemiologicznego wskaźnik ryzyka samobójstwa u kobiet kiedykolwiek przyjmujących antykoncepcję hormonalną wynosi 1,5. Stwierdzono, że pod wpływem antykoncepcji hormonalnej mogą ulegać nasileniu cechy osobowości *borderline*. Podłoże raportowanych powikłań dotychczas pozostaje niezbadane, hipotetycznie może być ono uwarunkowane endokrynicznie i psychologicznie. Jednak zdecydowana większość kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną nie odczuwa zmian nastroju i libido, zaś pewna grupa może nawet odnosić korzyści w postaci złagodzenia objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego oraz przedmiesiączkowych zaostrzeń zaburzeń psychiatrycznych.

**Słowa kluczowe:** antykoncepcja hormonalna, działania niepożądane, zaburzenia psychiczne

### Summary

The article is aimed at presentation of the current knowledge on adverse effects related to the mental status, which can occur while hormonal contraceptives are used. In the light of casuistic studies, hormonal contraceptives may induce depressive, sexual, and sporadically – anxiety disorders. However, the results of sparse contemporary studies are still ambiguous. Some articles indicate that depression episodes and decreased libido are more prevalent among contraception users than in general population, which is one of the important reasons for giving this method up. Some studies did not show any differences from the results of control groups, or in mood changes between the status before the method was included and while it was used. A higher risk of the depression syndrome during contraception refers to the women with depression revealed in anamnesis, with current single depression symptoms, or those who in their families have women suffering from depression due to contraceptives. According to the data from a comprehensive epidemiological study, the suicidal risk rate in women, who have ever used hormonal contraceptives reaches 1.5. Hormonal contraception was considered to possibly increase the borderline personality traits. The basis of reported com-

plications has not been known as yet, therefore hypothetically it can be conditioned both endocrinologically and psychologically. However, a vast majority of women using hormonal contraception do not feel any changes in mood or libido, whereas a certain group may even benefit from it, owing to alleviated symptoms of premenstrual tension and premenstrual deterioration of psychotic disorders.

**Key words:** hormonal contraception, adverse effects, mental disorders

## WPŁYW ŻEŃSKICH HORMONÓW PŁCIOWYCH NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

**E**stradiol, progesteron i jego pochodna – allopregnanolon (ALLO), poza swoistym wpływem na układ rozrodczy posiadają cechy neuromodulatorów<sup>(1)</sup>. Estrogeny powodują wzrost stężenia serotoniny (5-HT) i gęstości jednego z jej receptorów, 5-HT<sub>2a</sub>R, oraz spadek stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), obniżając próg drgawkowy. Działając agonistycznie na receptor NMDA, powodują wzrost wzbudzenia korowego. Niedoborowi progesteronu przypisuje się indukcję zespołu napięcia przedmiesiączkowego (znp) i zaburzeń nastroju związanych z położeniem i menopauzą. ALLO jest agonistą receptora GABA-A, powoduje wzrost progu drgawkowego i spadek wzbudzenia korowego, a w rezultacie efekt anksjolityczny. Wyniki badań sugerują, że ośrodkowy niedobór ALLO może stanowić podłoże przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (*premenstrual dysphoric disorder*, pmdd)<sup>(1)</sup>. W czasie stosowania AH następuje spadek stężeń naturalnych hormonów płciowych żeńskich. Dotychczas niewiele wiadomo na temat wpływu, jaki na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wywierają syntetyczne analogi hormonów. Potencjalnie mogłyby działać analogicznie do naturalnych odpowiedników, równoważąc ich ośrodkowy niedobór. Gdyby jednak nie wykazywały działania ośrodkowego, mogłyby to skutkować ujawnianiem się zaburzeń psychicznych. W odniesieniu do progestagenów prawdopodobnie różne ich grupy w odmienny sposób wpływają na OUN.

## WSTĘPNE BADANIA NAD WPŁYWEM ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ NA STAN PSYCHICZNY

Pierwsze doniesienia o zaburzeniach psychicznych wiążących się z doustną antykoncepcją hormonalną (AH) pojawiły się wkrótce po upowszechnieniu metody, co wówczas wyjaśniano wystąpieniem stanu hormonalnego w trakcie AH podobnego do okresu okołoporodowego lub menopauzy<sup>(2)</sup>. Przeważająca ilość prac na ten temat pochodzi z lat 60. i 70. XX wieku. Najczęściej raportowanymi powikłaniami psychiatrycznymi po AH były epizody depresyjne i zaburzenia seksualne. W jednej z prac aż 46% badanych kobiet opisywało depresję, spadek li-

## THE IMPACT OF FEMALE SEXUAL HORMONES ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**E**stradiol, progesterone and its derivative – allopregnanolone (ALLO), apart from their specific effects on the reproductive system, exhibit neuromodulators features<sup>(1)</sup>. Estrogens induce an increase in the concentration of serotonin (5-HT) and density of one of its receptors – 5-HT<sub>2a</sub>R, as well as a decrease in the concentration of gamma-aminobutyric acid (GABA), lowering the convulsant threshold. Affecting agonistically the NMDA receptor, they cause an increase in cortical excitation. A shortage of progesterone is blamed for induction of the premenstrual tension syndrome (pmts) and dysphoria associated with puerperium and menopause. ALLO is an agonist of receptor GABA-A, it causes an increase in the convulsant threshold and decrease in cortical excitation, and consequently – anxiolytic effects. Results of the studies indicate that the central shortage of ALLO may constitute a basis for the premenstrual dysphoric disorder (pmdd)<sup>(1)</sup>. While HC is used, the concentration of female natural sexual hormones is decreased. So far the knowledge on the effects of synthetic analogues of hormones on the central nervous system (CNS) has been scarce only. They could potentially exhibit effects analogous to their natural equivalents, balancing their central shortage. If, however, they did not exhibit the central effects, this could result in manifestation of mental disorders. In relation to progestagens, probably their different groups differently affect the CNS.

## PRELIMINARY STUDIES ON THE IMPACT OF HORMONAL CONTRACEPTION ON THE MENTAL STATUS

The first reports on mental disorders associated with oral hormonal contraception (HC) appeared soon after the method was popularised, which was then accounted for by the occurrence, during HC, of a hormonal status similar to the perinatal period or menopause<sup>(2)</sup>. Most of the studies on this subject date back to the 60s and 70s of the 20<sup>th</sup> century. Mostly reported psychiatric complications due to HC were depressive episodes and sexual disorders. In one of the studies as many as 46% of examined women described depression, decreased libido and ability to cope with stress. In another group 34% of women

bido i zdolności radzenia sobie ze stresem. W innej grupie 34% kobiet ujawniło depresję, 29% drażliwość, 23% senność, 15% spadek libido, aczkolwiek 11% badanych obserwowało ogólną poprawę samopoczucia<sup>(2)</sup>. W opublikowanym 20 lat temu badaniu epidemiologicznym oszacowano m.in. częstość pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej w grupie 16,5 tys. kobiet, spośród których 9,5 tys. stosowało AH, 4 tys. błonę dopochwową, a 3 tys. spiralę wewnątrzmaciczną. Wskaźniki hospitalizacji psychiatrycznych z powodu zaburzeń niepsychotycznych i psychotycznych były zbliżone we wszystkich grupach. Wyniki świadczą o tym, że jeżeli AH wywołuje zaburzenia psychiczne, to mają one łagodny przebieg<sup>(3)</sup>. Sporadycznie przytaczano kazuistyczne opisy pacjentek z epizodami psychotycznymi rozwijającymi się w trakcie lub po przerwaniu AH. Za przykład może służyć charakterystyka dotychczas zdrowej 51-letniej kobiety, która po odstawieniu AH pod wpływem objawów psychotycznych dokonała amputacji własnej ręki, a następnie wyskoczyła przez okno, doznając uszkodzenia rdzenia kręgowego z porażeniem. Stan psychiczny pacjentki poprawił się podczas leczenia przeciwpsychotycznego dopiero po dołączeniu AH<sup>(4)</sup>. Niekiedy sugerowano, że w zaburzeniach psychotycznych zaostrzających się w okresach przedmiesiączkowych należy stosować AH jako element terapii<sup>(5)</sup>. Już we wczesnych badaniach poszukiwano czynników odpowiedzialnych za zmiany stanu psychicznego podczas AH, biorąc pod uwagę: metabolizm katecholamin, tryptofanu i sterydów nadnerczowych, interakcje lekowe, ale także nastawienie pacjentki. Shaarawy i wsp. zbadali szlaki metaboliczne prekursora serotoniny – tryptofanu. U 30 kobiet stosujących AH od 2 do 5 lat, spośród których 10 cierpiało na depresję, oznaczano 24-godzinne wydalanie serotoniny i jej metabolitów oraz wykładniki czynności kory nadnerczy, przed testem obciążenia tryptofanem i po nim. W grupie z depresją zaburzenia metabolizmu serotoniny stwierdzono zarówno przed testem, jak i po nim, zaś w grupie bez depresji tylko po teście<sup>(6)</sup>.

### DEPRESJA JAKO POWIKŁANIE ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ

Spostrzeżenia pochodzące z wczesnych prac z powodu niejednorodnej i mało rzetelnej metodyki, zasad rozpoznawania zaburzeń psychicznych nieodzwierciedlających aktualnych kryteriów, jak również ze względu na zmiany, jakie zaszły w składzie i dawkowaniu AH współcześnie trudno jest interpretować. W nielicznych doświadczeniach pochodzących z ostatniej dekady ponownie oceniano częstość występowania zaburzeń depresyjnych w przebiegu stosowania AH. O wpływ depresjogeny podejrzewano progestageny, m.in. na podstawie kazuistycznych przypadków depresji po czysto progestagenowych formach AH. Zespół depresyjny z towarzyszącymi napadami paniki rozwinął się u 2 kobiet bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, po podskórnej implantacji

revealed depression, 29% irritability, 23% somnolence, 15% decreased libido, but 11% observed an improved general feeling<sup>(2)</sup>. In the epidemiological study published 20 years ago the incidence of the first psychiatric hospitalisation was estimated in the group of 16.5 thous. women, 9.5 thous. of which used HC, 4 thous. – vaginal diaphragm, and 3 thous. – intrauterine device. The indices of psychiatric hospitalisations due to non-psychotic and psychotic disorders were similar in all groups. The results indicate that if hormonal contraceptives induce mental disorders, they are of mild type<sup>(3)</sup>. Sporadically, casuistic descriptions were quoted of women with psychotic episodes developing during HC or after it was discontinued. This may be exemplified by a description of a hitherto healthy 51-years old patient, who after discontinuation of HC, under the impact of psychotic symptoms amputated her own hand and then jumped out of the window, damaging her spinal cord and being paralysed. The patient's mental status was improved during antipsychotic treatment only after the HC was included<sup>(4)</sup>. It was sometimes suggested that in psychotic disorders exacerbated at the premenstrual time the HC should be applied as an element of therapy<sup>(5)</sup>. Even in early studies some factors were sought which could be responsible for mental status changes during HC, considering: metabolism of catecholamines, tryptophan and adrenal steroids, drug interactions, but also the patient's attitude. Shaarawy et al. examined metabolic routes of serotonin precursor, i.e. tryptophan. In 30 women, who have been using HC for 2 to 5 years, 10 of whom suffered from depression, 24-hrs excretion of serotonin and its metabolites was determined, along with exponents of the functioning of adrenal cortex, before and after the tryptophan load test. In the depression group the serotonin metabolism disorders were found both before and after the test, whereas in the non-depressed group – only after the test<sup>(6)</sup>.

### DEPRESSION AS A COMPLICATION OF HORMONAL CONTRACEPTION

The observations coming from earlier studies can hardly be interpreted nowadays, because of nonuniform and rather unreliable methods, principles of diagnosing the mental disorders, which do not reflect the current criteria, and also because of the changes which occurred in the HC composition and dosages. In scarce experiments coming from the last decade the incidence of depressive disorders in the course of HC was evaluated again. Progestagens were suspected of depressive effects, among others basing on casuistic cases of depression after purely progestagenic forms of HC. Depressive syndrome with concomitant panic disorders was developed in 2 women, without mental disorders in anamnesis, following a subcutaneous implantation of levonorgestrel<sup>(7)</sup>. In the other

lewonorgestrelu<sup>(7)</sup>. W drugiej pracy przytoczono 5 przykładów rozwinięcia się złożonych zaburzeń psychicznych: u wszystkich kobiet stwierdzono zespół depresyjny, u dwóch z nich z towarzyszącymi zespołem natręctw, a u jednej – z agorafobią. Wszystkie objawy ujawniały się do 3 miesięcy po implantacji lewonorgestrelu, a ustępowały 1-2 miesiące po jego usunięciu. Nie odnotowano nawrotów podczas 8-miesięcznej obserwacji. Według autorów należy informować pacjentki o możliwości wystąpienia wymienionych powikłań i monitorować ich stan psychiczny w trakcie stosowania metody<sup>(8)</sup>. Z drugiej strony prospektywne badanie wieloośrodkowe nie wykazało wzrostu nasilenia objawów depresyjnych w ciągu roku stosowania medroksyprogesteronu w formie depot (DMPA) lub lewonorgestrelu w postaci implantu, nawet u kobiet z najwyższym wstępnym poziomem depresyjności<sup>(9)</sup>. Gupta i wsp. nie stwierdzili ani pozytywnych, ani negatywnych zmian nastroju u 39 adolescentek po 3, 6 i 12 miesiącach działania DMPA<sup>(10)</sup>. W największej grupie 730 kobiet średni poziom depresyjności 6 miesięcy i 2 lata po implantacji lewonorgestrelu nie różnił się od wyjściowego. Wstępna depresyjność okazała się niższa u 39% kobiet stosujących metodę przez cały okres obserwacji niż u rezygnujących z lewonorgestrelu i *lost for follow up*. U osób z najwyższym wstępnym poziomem depresji 2 lata po implantacji odnotowano poprawę stanu psychicznego, co ostatecznie wykluczyło hipotezę o depresjogenności lewonorgestrelu. Tylko 4% osób rezygnujących z metody za przyczynę podało obniżenie nastroju. W badaniu nie odnotowano hospitalizacji psychiatrycznych<sup>(11)</sup>.

W odniesieniu do popularności dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej niewielka wydaje się ilość rzetelnych danych dotyczących jej wpływu na stan psychiczny. Kulkarni i wsp. badali poziom depresji i funkcjonowania u 58 kobiet bez zaburzeń psychicznych i niedawnych wydarzeń traumatycznych w wywiadzie. Złożoną tabletkę AH przyjmowało 26 kobiet, 32 osoby nie stosowały AH od min. 2 miesięcy. Parametry oceniano dwukrotnie co 2 tygodnie. Wyniki uśredniano, aby znieść wpływ okolicznościowych wahań nastroju. W porównaniu z kobietami niestosującymi AH u osób stosujących AH poziom funkcjonowania okazał się gorszy, zaś poziom depresji wyższy, mieszcząc się w zakresie epizodu depresyjnego łagodnego<sup>(12)</sup>.

Różnice co do oddziaływania AH na nastrój krytycznie podsumowują dwie metaanalizy<sup>(1,13)</sup>. W świetle cytowanych prac większość kobiet podczas stosowania AH nie odczuwa żadnych zmian stanu psychicznego (do 95%) lub odnosi korzyści w postaci mniejszej zmienności nastroju w przebiegu cyklu miesięczkowego i lepszego samopoczucia podczas miesiączki (do 70%). Cechy, na podstawie których można wyodrębnić pacjentki obarczone ryzykiem epizodu depresyjnego po AH, to: depresja w wywiadzie, aktualne objawy depresyjne, *dysmenorrhea*, zaburzenia nastroju w ciąży i połogu, de-

study 5 examples of the development of complex mental disorders were quoted: all the women exhibited the depressive syndrome, two – with concomitant obsessive-compulsive disorder, and one with agoraphobia. All symptoms were revealed up to 3 months after the levonorgestrel implantation and regressed 1-2 months after its removal. No relapses were seen during 8-months' observation. According to the authors, the patients should be informed about the possible occurrence of the mentioned complications and their mental status during the use of the method should be monitored<sup>(8)</sup>. On the other hand, a prospective multicentre study did not reveal any increase in depression symptoms within a year of the use of medroxyprogesterone in depot form (DMPA) or levonorgestrel in form of an implant, even in women with the highest initial level of depressiveness<sup>(9)</sup>. Gupta et al. did not find any positive or negative changes in mood in 39 adolescents after 3, 6 and 12 months of DMPA effects<sup>(10)</sup>. In the biggest group of 730 women the average level of depressiveness, 6 months and 2 years after levonorgestrel implantation, did not differ from the initial one. The initial depressiveness appeared to be lower in 39% of women using the method throughout the observation, as compared to those giving up levonorgestrel and those "lost for follow up". In those with the highest initial level of depression 2 years after the implantation the mental status was found to be improved, which ultimately excluded the hypothesis about levonorgestrel depressogenicity. Only 4% of those, who gave the method up mentioned a decreased mood as a cause. No psychiatric hospitalisations were reported in the study<sup>(11)</sup>.

As regards the popularity of the two-component contraceptive pill, the amount of reliable data related to its effects on the mental status seems to be scarce. Kulkarni et al. examined the level of depression and functioning in 58 women without mental disorders and recent traumatic events in anamnesis. Twenty six women used a complex HC pill, 32 persons did not use HC for at least 2 last months. The parameters were evaluated twice every 2 weeks. The results were averaged to eliminate the impact of perimenstrual mood changes. Compared to the women without HC, in those using HC the functioning level appeared to be worse, whereas the depression level – higher, which is within the mild depression episode<sup>(12)</sup>. The discrepancies in the effects of HC on mood are critically summed up by two metaanalyses<sup>(1,13)</sup>. In the light of the quoted studies, most women during the use of HC do not feel any changes in mental status (up to 95%) or experience benefits in form of a lower changeability of mood in the course of the menstrual cycle or a better mood during menstruation (up to 70%). The characteristics allowing to single out the patients encumbered with the risk of HC-induced depressive episode are: depression in anamnesis, current depressive symptoms, *dysmenorrhea*, *dysphoria* in pregnancy and puerperium, relatives' HC-induced depression. Presumably, in this group

presja po AH u krewnych. Przepuszczalnie w tej grupie ryzyko depresji dodatkowo podnosi wysoki wskaźnik progesteronu w stosunku do estrogenów w preparacie. Z kolei niski wskaźnik wiąże się z możliwością obniżenia nastroju u kobiet z znp lub pmdd w wywiadzie.

### DYSFUNKCJE SEKSUALNE PO ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ

W starszych publikacjach uważano zaburzenia funkcji seksualnych za najczęstszą przyczynę odstawienia AH. Aktualne wyniki prac na ten temat są niejednoznaczne. Sabatini i wsp. porównywali m.in. wpływ na zachowanie seksualne 3 preparatów: dwóch doustnych (0,02 mg etynylestradiolu/0,1 mg lewonorgestrelu, 0,015 mg etynylestradiolu/0,06 mg gestodenu) i pierścienia dopochwowego (0,015 mg etynylestradiolu/0,12 mg etonogestrelu) u 280 kobiet przez 1 rok. Spadek libido okazał się najczęstszą przyczyną odstawienia wszystkich preparatów<sup>(14)</sup>. W innych badaniach stwierdzano, że zaburzenia seksualne po AH dotyczą nielicznych kobiet, a dyskontynuację powodują jedynie u 2-3%. W randomizowanej próbie leczenia znp poprawę nastroju obserwowano zarówno po AH, jak i po placebo, zaś spadek libido tylko po AH<sup>(15)</sup>. Nie zaobserwowano różnic w aktywności seksualnej w grupie 1000 osób pomiędzy stosującymi doustną AH i wkładkę wewnątrzmaciczną. Dysfunkcje seksualne po AH miał wywoływać spadek testosteronu, ale nie stwierdzono korelacji między jego stężeniem a aktywnością seksualną. Wykluczono także wpływ na aktywność seksualną składnika progestagenowego, gdyż nie odnotowano jej spadku po DMPA, lewonorgestrelu, ani jedynoskładnikowej tabletki progestagenowej<sup>(16)</sup>.

### ZWIĄZKI ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ Z ZABURZENIAMI LĘKOWYMI I OSOBOWOŚCI

Dotychczas nie prowadzono systematycznych badań nad indukowaniem zaburzeń lękowych przez AH. Opiszano kilka przypadków zaburzeń z napadami paniki, które wystąpiły po włączeniu trójfazowej AH. 29-letnia kobieta z 18-miesięcznym wywiadem napadów lęku początkowo była nieskutecznie leczona dezypraminą. Następnie powiązano fakt włączenia AH z pojawieniem się napadów paniki 6 miesięcy później. Po odstawieniu preparatu napady ustąpiły i nie pojawiały się w okresie 2-letniej obserwacji. 39-letnia kobieta z 3-letnim wywiadem zaburzeń z napadami paniki przyjmowała AH od 8 miesięcy przed pierwszym epizodem. Po odstawieniu preparatu objawy uległy istotnemu zmniejszeniu w czasie 2-letniej obserwacji<sup>(17)</sup>. 27-letnia kobieta doznała derealizacji po przyjęciu tabletki antykoncepcyjnej, a następnie napadu paniki po odstawieniu preparatu. Została hospitalizowana psychiatrycznie. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżone stę-

the risk of depression is additionally increased by the high ratio of progesterone to estrogens in the preparation. On the other hand, the low ratio is associated with the possibility of decreased mood in women with pmts or pmdd in anamnesis.

### SEXUAL DYSFUNCTIONS AFTER HORMONAL CONTRACEPTION

In older publications the sexual function disorders were considered to be the most prevalent cause of HC discontinuation. Current results of studies on this subject are ambiguous. Sabatini et al. compared, among others, the impact on sexual behaviour between 3 preparations: two oral (0.02 mg of ethinylestradiol/0.1 mg of levonorgestrel, 0.015 mg of ethinylestradiol/0.06 mg of gestoden) and vaginal ring (0.015 mg of ethinylestradiol/0.12 mg of etonogestrel) in 280 women for 1 year. A decrease in libido appeared to be the most frequent cause of discontinuation of all preparations<sup>(14)</sup>. In other studies the sexual disorders after HC were found to refer to few users, whereas discontinuation is caused only in 2-3%. In the randomised attempt of pmts treatment, the mood was found to be improved both after HC and placebo, whereas a decrease in libido – only after HC<sup>(15)</sup>. No differences were found in sexual activity in the group of 1000 people between those using oral HC and intrauterine device. Sexual dysfunctions after HC were considered to be induced by a decrease in testosterone, but no correlation was found between its concentration and sexual activity. Excluded was also the impact of progestagen component on sexual activity, because it was not decreased after DMPA, levonorgestrel or one-component progestagen pill<sup>(16)</sup>.

### ASSOCIATIONS BETWEEN HORMONAL CONTRACEPTION AND ANXIETY AND PERSONALITY DISORDERS

So far no systematic studies on induction of anxiety disorders by HC have been carried out. Several cases of panic disorders were described, which occurred after included triphasic HC. A 29-years old woman with 18-months history of anxiety disorders was at first ineffectively treated with desipramine. Subsequently, the fact of including the HC was associated with the occurrence of panic disorders 6 months later. Once the preparation was discontinued, the disorders disappeared and did not reappear during 2-years observation. A 39-years old woman with 3-years history of panic disorders used HC for 8 months before the first episode. After the preparation had been discontinued, the symptoms were significantly decreased during 2- years observation<sup>(17)</sup>. The 27-years old woman experienced derealisation after hav-

zenia FSH, LH i estrogenów oraz hiperkortyzolemię. Postawiono hipotezę, że do napadu lęku doszło w wyniku pobudzenia nadnerczy przez nagłe zmiany stężeń hormonów płciowych<sup>(18)</sup>.

Na temat innych zaburzeń lękowych istnieją zaledwie pojedyncze prace, m.in. opis pacjentki, u której po włączeniu AH wystąpiły objawy zespołu natręctw, które całkowicie ustąpiły po odstawieniu preparatu<sup>(19)</sup>. W badaniu u 350 pacjentek z tym zaburzeniem badano związki pomiędzy nasileniem natręctw a: cyklem miesiączkowym, ciążą, menopauzą i AH. Zaostrzenie symptomów występowało u 49% osób w okresie przedmiesiączkowym, u 9% w menopauzie, u 17% w ciąży (11% kobiet w ciąży obserwowało u siebie poprawę). Nie raportowano pogorszenia w zakresie natręctw w trakcie stosowania AH<sup>(20)</sup>. We wcześniejszych badaniach stwierdzono, że wahania stężeń estrogenów mogą wpływać na ekspresję cech osobowości chwiejnej emocjonalnie typu *borderline*. DeSoto i wsp. przeprowadzili doświadczenie, w którym 226 kobiet wypełniło skalę nasilenia cech *borderline* oraz kwestionariusz dotyczący przebiegu cykli miesiączkowych i stosowania AH. Cechy *borderline* były najbardziej nasilone u kobiet stosujących AH, a w naturalnym cyklu w okresach wzrostu estrogenemii. Następnie 52 kobiety badano 4 razy w ciągu cyklu wraz z oznaczaniem stężeń estrogenów w ślinie. Zmienność stężeń estrogenów okazała się najsilniejszym predyktorem obecności cech *borderline*. Badano kobiety przed stosowaniem AH i w jej trakcie. U osób z wysokim wstępnym poziomem cech *borderline* następowało ich istotne nasilenie po włączeniu AH<sup>(21)</sup>.

### DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE A NASTRÓJ W OKRESIE PRZEDMIESIĄCZKOWYM

Dane na temat wpływu AH na objawy znp i pmdd pozostają niejednoznaczne. Ze względu na istnienie dowodów zarówno na łagodzenie, nasilenie, jak i brak wpływu na zaburzenia przedmiesiączkowe Joffe i wsp. poszukiwali czynników odpowiedzialnych za poprawę lub pogorszenie nastroju przedmiesiączkowego u 658 kobiet stosujących AH. Pogorszenie nastroju przedmiesiączkowego po włączeniu AH raportowało 16,3% kobiet, u 12,3% nastąpiła poprawa, zaś ponad 80% badanych nie obserwowało żadnych zmian. Jedynym istotnym predyktorem obniżenia nastroju było występowanie depresji w wywiadzie. Z kolei cechami wiążącymi się z poprawą nastroju były: wczesny początek zaburzeń przedmiesiączkowych i *dysmenorrhea*<sup>(22)</sup>. W znp i pmdd prawdopodobnie nastrój silniej stabilizują preparaty jednofazowe niż trójfazowe oraz zawierające nowsze progestageny (gonany i drospirenon) w porównaniu ze starszymi estranami, jednak są to przypuszczenia, gdyż zaledwie pojedyncze badania zajmowały się taką analizą<sup>(1)</sup>. Poszukując przyczyn obniżenia nastroju przedmiesiączkowego po AH u 102 kobiet stosujących preparat jednofazowy,

ing used a contraceptive pill, and then a panic disorder after discontinuation of the preparation. She was hospitalised psychiatrically. In laboratory tests a decrease in the concentrations of FSH, LH and estrogens as well as hypercortisolemia were found. A hypothesis was posed according to which the anxiety disorder resulted from adrenal gland excitation by rapid changes in concentrations of sexual hormones<sup>(18)</sup>.

As regards other anxiety disorders, there are only single reports, including the description of a patient, who after inclusion of HC exhibited obsessive-compulsive disorders which regressed completely once the preparation was discontinued<sup>(19)</sup>. In the study in 350 patients with this disorder the correlations were examined between increased obsessive-compulsive disorders and menstrual cycle, pregnancy, menopause and HC. The symptoms were exacerbated in 49% of women at the premenstrual time, in 9% in menopause, in 17% in pregnancy (11% of pregnant women experienced an improvement). No deterioration within the obsessive-compulsive disorders during the HC use were reported<sup>(20)</sup>.

Earlier studies indicated that estrogen concentrations fluctuations might affect the expression of personality traits of the borderline type. DeSoto et al. carried out an experiment, in which 226 women filled in a scale of increased borderline traits and a questionnaire related to the course of menstrual cycles and HC use. The borderline traits were most intense in women using HC, and in the natural cycle – in periods of increased estrogenemia. Subsequently, 52 women were examined 4 times during the cycle, with determination of estrogens concentrations in the saliva. The fluctuability of estrogen concentrations appeared to be the strongest predictor of the presence of borderline features. The women were examined before and during the use of HC. In those with a high initial level of borderline features they were significantly increased after HC inclusion<sup>(21)</sup>.

### ORAL CONTRACEPTIVES AND MOOD AT THE PREMENSTRUAL TIME

The data on the impact of HC on pmts and pmdd symptoms remain ambiguous. In view of the evidence on alleviation, increase, and lack of the impact on premenstrual disorders, Joffe et al. searched for the factors responsible for an improvement or deterioration of the premenstrual mood in 658 women using HC. 16.3% of women reported a deterioration of the premenstrual mood after HC inclusion, 12.3% exhibited an improvement, whereas over 80% of the subjects did not exhibit any changes at all. The only significant predictor of lowered mood was depression revealed in anamnesis. On the other hand, the features associated with improved mood were: early onset of premenstrual disorders and dysmenorrhea<sup>(22)</sup>. In pmts and pmdd probably the mood is better stabilised

zbadano związki między nasileniem stresu, poziomem insuliny, wskaźnikiem stężenia tryptofanu do dużych aminokwasów obojętnych (Tryp/AA – wyznacznik potencjału syntezy serotoniny) i nastrojem. W grupie z wysokim poziomem stresu stwierdzono spadek insuliny i wskaźnika Tryp/AA w okresie bez tabletki AH w porównaniu z okresem z tabletką, przy czym spadek wskaźnika Tryp/AA korelował z obniżeniem nastroju. W grupie z niskim poziomem stresu nie zaobserwowano takich korelacji. Wyniki sugerują, że za zmiany nastroju w okresie bez tabletki u kobiet stosujących AH może być odpowiedzialna kombinacja stresu i zmian stężeń hormonów płciowych<sup>(23)</sup>.

### PRZYCZYNY WPŁYWU ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ NA STAN PSYCHICZNY

Biorąc pod uwagę wpływ naturalnych hormonów płciowych na OUN, ostatnio zbadano wpływ AH o niskiej zawartości hormonów (0,02 mg etynylestradiolu, 0,1 mg lewonorgestrelu) na nastrój oraz obwodowe stężenia steroidów neuroaktywnych i ich prekursorów, będących agonistami receptora GABA-A: dehydroepiandrosteronu, allopregnanolonu, pregnenolonu, estradiolu, *allotetrahydrodeoxycorticosteronu*. Po włączeniu AH odnotowano obniżenie stężeń steroidów neuroaktywnych i ich prekursorów, bez zwiększenia depresyjności. Autorzy wnioskujeją, że u zdrowych kobiet przyjmujących AH, pomimo spadku steroidów neuroaktywnych, nie występują niepożądane objawy psychopatologiczne<sup>(24)</sup>.

Robinson i wsp.<sup>(15)</sup> zauważyli, że chociaż w badaniach nad AH stwierdzano wzrost częstości: zaburzeń depresyjnych, seksualnych i lękowych, rozwodów, używania anksjolityków, samobójstw, to fakt, że odsetek dyskontynuacji z przyczyn psychiatrycznych nie zmienił się przez 40 lat, pomimo ewolucji składu tabletek, przeczy hipotezie o farmakologicznym podłożu powikłań. Wyniki cytowanych badań randomizowanych sugerują uwarunkowania psychologiczne. W kilku pracach nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami hormonów płciowych a stanem psychicznym kobiet stosujących AH. W innych doświadczeniach pacjentki otrzymujące placebo doznawały podobnych dolegliwości jak osoby przyjmujące AH. Różne kombinacje i stężenia hormonów w tabletkach nie wpływały na profil działań niepożądanych, natomiast powikłania nie występowały, kiedy kobiety otrzymywały AH jako „słabe hormony kobiece”. Powyższe wyniki powinny prowadzić do badań nad wpływem jakichkolwiek zachowań antykoncepcyjnych na zdrowie psychiczne kobiet<sup>(15)</sup>.

### ZACHOWANIA SAMOBÓJCZE WŚRÓD OSÓB STOSUJĄCYCH DOUSTNĄ ANTYKONCEPCJĘ

Dane dotyczące samobójstw podczas stosowania AH pochodzą jedynie z dwóch badań epidemiologicznych

by single-phase preparations, as compared to triphasic preparations, and those containing newer progestagens (gonads and drospirenone), as compared to older estrons, however these are suppositions, because only single studies dealt with such an analysis<sup>(1)</sup>. Looking for the causes of decreased premenstrual mood after HC in 102 women using a single-phase preparation, the correlations were examined between an increase in stress, level of insulin, index of tryptophan concentration to major neutral amino acids (Tryp/AA – exponent of serotonin synthesis potential) and mood. In the group with a high level of stress a decrease in insulin and Tryp/AA index in the period without the HC pill was found, as compared to the period with the pill, the decrease in Tryp/AA index correlating well with lowered mood. In the group with a low level of stress no such correlations were found. The results suggest that a combination of stress and changes in sexual hormone concentrations may account for changes in mood in the period without the pill in HC users<sup>(23)</sup>.

### CAUSES OF THE IMPACT OF HORMONAL CONTRACEPTION ON MENTAL CONDITION

Considering the effects of natural sexual hormones on the CNS, recently a study was carried out to check the effects of HC of a low content of hormones (0.02 mg of ethinylestradiol, 0.1 mg of levonorgestrel) on mood and peripheral concentrations of neuroactive steroids and their precursors, i.e. agonists of receptor GABA-A: dehydroepiandrosterone, allopregnanolone, pregnenolone, estradiol, allotetrahydrodeoxycorticosterone. After HC inclusion the concentrations of neuroactive steroids and their precursors were decreased, without their depressiveness increase. The authors conclude that in healthy women using HC, despite a decrease in neuroactive steroids, no adverse psychopathological symptoms occur<sup>(24)</sup>. Robinson et al.<sup>(15)</sup> noticed, that although in studies on HC the incidence of depressive, sexual, and anxiety disorders, as well as divorces, anxiolytics use and suicides was increased, the fact that the percentage of discontinuation for psychiatric reasons was not changed within 40 years, despite evolution in pills composition, contradicts the hypothesis about the pharmacological basis of complications. The results of quoted randomised studies suggest some psychological conditions. In a few papers no correlation was found between the concentrations of sexual hormones and mental status of women using HC. In other experiments the patients receiving a placebo experienced similar ailments to those using HC. Different combinations and concentrations of hormones in a pill did not affect the profile of adverse effects, but complications did not occur when the women obtained HC as “weak female hormones”. The above results should lead to studies on the impact of any contraceptive behaviours on women’s mental health<sup>(15)</sup>.

nad ogólną śmiertelnością. W starszym z nich przez 20 lat szacowano śmiertelność całkowitą i wg przyczyn u 17 tys. kobiet stosujących AH, spiralę wewnątrzmaciczną lub błonę dopochwową. Zgony z powodu samobójstwa we wszystkich grupach występowały z podobną częstością<sup>(25)</sup>. Drugie badanie prowadzone przez 25 lat (1968-1993) porównywało przyczyny śmiertelności pomiędzy kobietami kiedykolwiek stosującymi (23 tys.) i nigdy niestosującymi (25 tys.) AH. Standaryzowany współczynnik zgonu z powodu samobójstwa okazał się wyższy w grupie AH (123 vs 73), a względne ryzyko samobójstwa wyniosło 1,5, lecz nie korelowało z czasem od włączenia, używania ani od przerwania AH<sup>(26)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Wyciągnięcie jednoznacznych wniosków o wpływie antykoncepcji hormonalnej na stan psychiczny przy bieżącym stanie wiedzy jest utrudnione ze względu na niewielką liczbę rzetelnych badań i rozbieżności pomiędzy ich wynikami. Większość kobiet nie odczuwa wpływu AH na stan psychiczny. Najczęstszymi powikłaniami psychiatrycznymi AH są zaburzenia seksualne i zespoły depresyjne. U pojedynczych osób AH indukuje napady paniki. AH może nasilać cechy i pogarszać funkcjonowanie osobowości chwiejnej emocjonalnie typu *borderline*.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Kurshan N., Neill Epperson C.: Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. Arch. Women Ment. Health. 2006; 9: 1-14.
2. Kane F.J.: Psychiatric reactions to oral contraceptives. Am. J. Obstet. Gynecol. 1968; 10: 1053-1063.
3. Vessey M.P., McPherson K., Lawless M.: Oral contraception and serious psychiatric illness: absence of an association. Br. J. Psychiatry 1985; 146: 45-49.
4. Huber T.J., Nickel V., Troger M.: A syndrome of psychosis following discontinuation of an estrogen-progestogen contraceptive and improvement following replacement: A case report. Neuropsychobiology 1999; 40: 75-77.
5. Glick I.D., Bennett S.D.: Psychiatric complications of progesterone and oral contraceptives. J. Clin. Psychopharmacol. 1981; 1: 350-367.
6. Shaarawy M., Fayad M., Nagui A.R., Abdel-Aziz S.: Serotonin metabolism and depression in oral contraceptive users. Contraception. 1982; 26: 193-204.
7. Wagner K.D., Berenson A.B.: Norplant-associated major depression and panic disorder. J. Clin. Psychiatry 1994; 55: 478-480.
8. Wagner K.D.: Major depression and anxiety disorders associated with Norplant. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 152-157.
9. Kaunitz A.M.: Long-acting hormonal contraception: assessing impact on bone density, weight, and mood. Int. J. Fertil. Women Med. 1999; 44: 110-117.
10. Gupta N., O'Brien R., Jacobsen L.J.: Mood changes in adolescents using depot-medroxyprogesterone acetate for

## SUICIDAL BEHAVIOURS AMONG ORAL CONTRACEPTION USERS

The data related to suicides during HC use come only from two epidemiological studies on total mortality. In the older study the total mortality had been estimated for 20 years and according to causes in 17 thous. of women using HC, intrauterine device or vaginal diaphragm. Suicidal deaths in all groups occurred with a similar incidence<sup>(25)</sup>. The other study, lasting 25 years (1968-1993) compared the mortality causes between women who had ever used (23 thous.) and never used (25 thous.) HC. The standardized rate of death due to suicide appeared to be higher in the HC group (123 vs. 73), and the relative suicidal risk reached 1.5, but it did not correlate with the time that elapsed from the inclusion, using, or discontinuation of HC<sup>(26)</sup>.

## CONCLUSION

Drawing specific conclusions on the effects of hormonal contraception on mental status with the current knowledge is hampered due to too few reliable studies and discrepancies between their results. Most women do not feel any impact of HC on their mental status. The most prevalent psychiatric complications of HC are sexual disorders and depressive syndromes. In some individuals the hormonal contraceptives induce panic disorders. HC may enhance the features and deteriorate the functioning of the borderline type personality.

contraception: a prospective study. J. Paediatr. Adolesc. Gynecol. 2001; 14: 71-76.

11. Westhoff C., Truman C., Kalmuss D.: Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. Contraception 1998; 57: 241-245.
12. Kulkarni J., Liew J., Garland K.A.: Depression associated with combined oral contraceptives. A pilot study. Aust. Fam. Physician 2005; 34: 990.
13. Oinonen K.A., Mazmanian D.: To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? J. Affect Disord. 2002; 70: 229-240.
14. Sabatini R., Cagiano R.: Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. Contraception. 2006; 74: 220-223.
15. Robinson S.A., Dowell M., Pedulla D.: Do the emotional side-effects of hormonal contraceptives come from pharmacologic or psychological mechanisms? Med. Hypotheses 2004; 63: 268-273.
16. Schaffir J.: Hormonal contraception and sexual desire: a critical review. J. Sex. Marital. Ther. 2006; 32: 305-314.
17. Deci P.A., Lydiard R.B., Santos A.B.: Oral contraceptives and panic disorder. J. Clin. Psychiatr. 1992; 53: 163-165.
18. Ushiroyama T., Okamoto Y., Toyoda K.: A case of panic disorder induced by oral contraceptive. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1992; 71: 78-80.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 132.