

Depresja i nieefektywna prokreacja, czyli psychiatryczne aspekty niepłodności

Depression and ineffective reproduction, i.e. psychiatric aspects of infertility

Damian Zieliński¹, Kamila Tokarczyk¹, Magdalena Piegza²

¹ Studenckie Koło Naukowe, Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Summary

Depressive disorders are one of the most common psychiatric problems in the general population, and they often also affect people struggling with infertility. It has been proven that this problem is widespread in many countries around the world and affects both women and men, but with greater intensity of depressive symptoms in infertile women. Assisted reproductive technologies, such as in vitro fertilization, are a key method in the treatment of infertility, but they may also increase the risk of depression related to unsuccessful conception attempts. Antidepressants, especially SSRIs commonly used to treat symptoms of depression, can have many negative effects on fertility, but the risk of infertility is statistically lower with drug therapy than with untreated depression. Psychological support, including psychotherapy, can be an important element of infertility treatment, increasing the chances of getting pregnant by relieving stress, reducing the severity of symptoms of mental disorders, and thus improving the quality of life.

The following study aims to provide information on the interdependence between depression and infertility, highlight the scale of the phenomenon of co-occurrence of depressive symptoms and infertility, and present directions for counteracting this problem.

Słowa klucze: depresja, niepłodność, psychoterapia

Key words: depression, infertility, psychotherapy

Wstęp

Niepłodność jest złożonym i wielowymiarowym problemem zdrowotnym, który wywiera istotny wpływ na jednostki, pary oraz całe społeczeństwo. Globalna niepłodność dotyka blisko 15% populacji w wieku prokreacyjnym, prognozy wskazują jednak na dalsze pogłębianie się tego problemu [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) mianem niepłodności określa „niemożność poczęcia dziecka mimo regularnych stosunków płciowych utrzymywanych powyżej dwóch lat, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych” [2]. W krajach rozwiniętych występuje głównie niepłodność pierwotna, podczas gdy kraje rozwijające się częściej borykają się z niepłodnością wtórną. W poszczególnych krajach wskaźnik niepłodności jest zróżnicowany i mieści się w granicach od 10% do 20% [3]. Stanowi to ogromny problem nie tylko medyczny, ale też społeczny i ekonomiczny. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn przyczyn niepłodności należy upatrywać m.in. w czynnikach genetycznych, immunologicznych, psychologicznych, współistniejących chorobach oraz w rozmaitych zaburzeniach psychicznych [4]. W Polsce, mimo braku kompletnych danych, szacuje się, że z niepłodnością boryka się około 3 milionów osób, co stanowi około 15–20% par w wieku rozrodczym [1]. Ten odsetek nie różni się znacznie od średniej europejskiej, gdyż wedle ustaleń problem ten dotyczy co piątej pary w wieku rozrodczym. Polska jednak pozostaje w tyle za krajami Europy Zachodniej pod względem korzystania z nowoczesnych technologii medycznych w leczeniu niepłodności oraz wsparcia psychologicznego dla par doświadczających tego problemu [5].

Depresja staje się coraz poważniejszym wyzwaniem zdrowotnym i społecznym, dotykając około 350 milionów ludzi na świecie i 1,2 miliona osób w Polsce [6]. Z informacji pochodzących z rejestrów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2021 roku wynika, że w grupie osób poniżej 18. roku życia obserwuje się zwiększoną częstość przepisywania leków o działaniu przeciwdepresyjnym [7]. Globalny wskaźnik częstości występowania istotnych klinicznie objawów depresji na przełomie lat 2001/2020 wyniósł 34% w populacji ogólnej [6]. Przy czym u kobiet doświadczających problemów z płodnością odnotowywano prawie dwukrotnie częściej objawy depresyjne niż w populacji ogólnej [8]. Niestety według badań prowadzonych w klinikach niepłodności jedynie 21% osób niepłodnych z zaburzeniami psychicznymi otrzymało jakąkolwiek formę leczenia [9]. Przyczyn niepodejmowania leczenia zaburzeń depresyjnych upatruje się w światowym niedoborze psychiatrów, nieskutecznym leczeniu, nieefektywnym systemie opieki psychiatrycznej i stygmatyzacji [10]. Dodajmy, że jest to jedynie zarys problemu, którego skala wydaje się o wiele większa, a znaczenie dla zdrowia publicznego jest ogromne.

Według informacji pochodzących z Głównego Urzędu Statystycznego z lat 2019–2023 obserwuje się w Polsce spadek płodności u kobiet w wieku 15–49 lat. Wskaźnik ten systematycznie malał w analizowanym okresie, co odzwierciedla zmieniające się trendy demograficzne w naszym kraju. Dokładne dane wraz ze współczynnikiem dzietności ogólnej oznaczające liczbę dzieci, które urodziłaby przeciętna kobieta w ciągu okresu rozrodczego, zakładając, że rodziłaby z intensywnością obserwowaną w badanym roku, przedstawiono w tabeli [11].

Tabela. Płodność kobiet i współczynniki reprodukcji ludności; dane ogólnopolskie

Rok	Płodność – urodzenia żywe na 1000 kobiet w wieku 15–49 lat	Współczynnik dzietności ogólnej
2023	31,54	1,1578
2022	35,05	1,2609
2021	37,54	1,3203
2020	39,92	1,3779
2019	41,81	1,4186

Pierwsza ustawa regulująca stosowanie in vitro w leczeniu niepłodności w Polsce pochodzi z 2015 roku. Od 1 czerwca 2024 roku wdrażany jest bezpłatny program Ministerstwa Zdrowia dla par dotkniętych niepłodnością oraz osób leczonych onkologicznie, zapewniający pełne finansowanie procedur ochrony płodności i opiekę psychologiczną. Program, który potrwa do 31 grudnia 2028 roku, został dofinansowany kwotą 2,5 miliarda złotych i realizowany jest przez 58 placówek w całym kraju [12]. Dane pochodzące z ośrodków medycznie wspomaganey prokreacji wskazują na wzrost liczby wykorzystywanych zarodków w procedurze in vitro, z wyjątkiem istotnego spadku w 2018 roku [13].

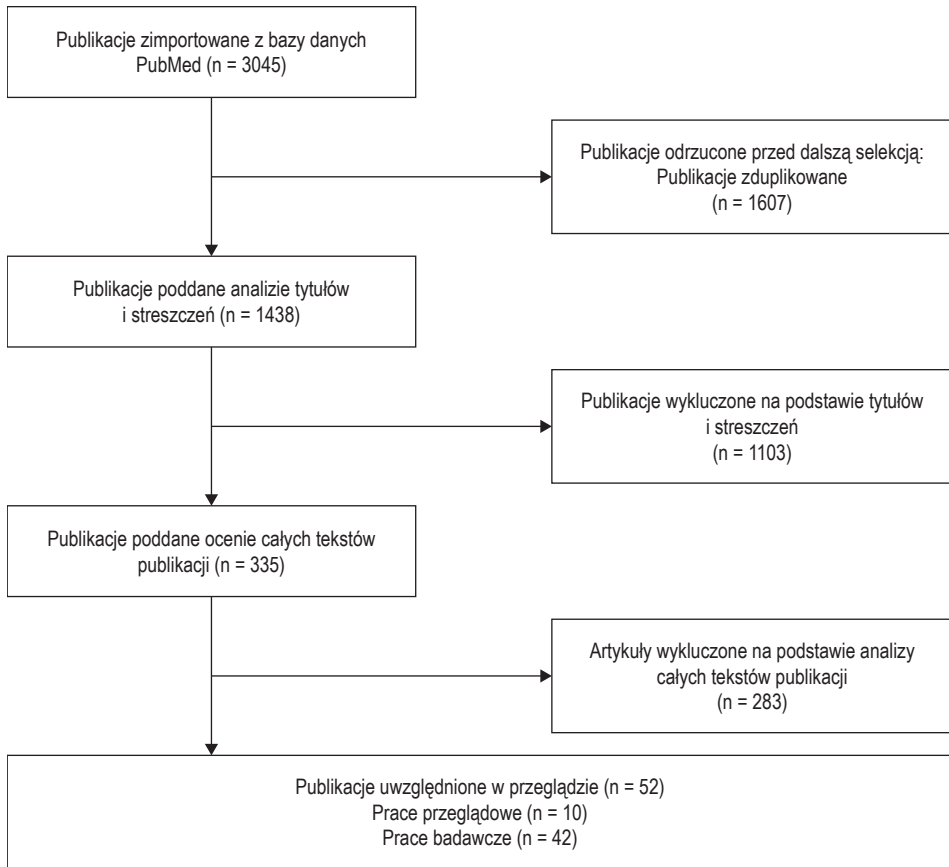
Powyższe informacje wskazują na dużą wagę problemu niepłodności i malejącej dzietności w Polsce oraz na potrzebę szukania rozwiązań, które przyczynią się do wzrostu płodności. Stanowi to wyzwanie nie tylko dla systemu opieki zdrowotnej, ale również dla sektora odpowiedzialnego za politykę społeczną państwa.

Cel i metoda

Niniejsze opracowanie ma charakter przeglądu narracyjnego i ma na celu uporządkowanie i podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat zwiększonej częstości występowania istotnych klinicznie objawów depresyjnych wśród osób dotkniętych problemem niepłodności oraz podjęcie próby ustalenia wzajemnych zależności przyczynowo-skutkowych między depresją a niepłodnością. Dokonano zatem przeglądu archiwum PubMed, posługując się frazami: „depression”, „infertility” i „anxiety”. Aby zaprezentować możliwie rzetelne dane epidemiologiczne, wykorzystano także ogólnodostępne polskie opracowania statystyczne (upubliczniane na stronach internetowych), statystyki WHO oraz publikację z czasopisma „Nature”. Po dokładnej analizie wybranych artykułów wytypowano końcowo 52 prace (42 badawcze, 10 przeglądowych). Uwzględniono ponadto jedną pozycję książkową, która umożliwiła uzupełnienie zagadnień podejmowanych w artykułach. Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający schemat postępowania podczas wyboru prac do analizy.

Rozpowszechnienie objawów depresyjnych wśród osób nieplodnych

Szczególną grupę chorych na depresję stanowią osoby nieplodne, dlatego istnieje potrzeba stworzenia narzędzia diagnostycznego do oceny stanu psychicznego właśnie



Wykres. Schemat selekcji publikacji naukowych, które zostały włączone do artykułu

dla tej populacji. Jedno z badań podejmujących ten temat miało na celu ocenę wiarygodności i trafności *Czteropunktowego kwestionariusza zdrowia pacjenta-4* (PHQ-4) wśród 539 nieplodnych pacjentów w ośrodku leczenia niepłodności w Teheranie. PHQ-4, składający się z dwóch podskal mierzących objawy depresyjne (PHQ-2) i uogólnione objawy lękowe (-2), nie był wcześniej walidowany w tej populacji. Analiza czynnikowa potwierdziła skuteczność dwuczynnikowego modelu PHQ-4. Wyniki korelacji między pozycjami PHQ-4, PHQ-2 i -2 oraz innymi kwestionariuszami psychologicznymi, takimi jak *Szpitalna skala lęku i depresji* (HADS), *Wskaźnik dobrego samopoczucia* (WHO-5) i *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ), potwierdziły trafność zbieżną, co pozwoliło na uznanie kwestionariusza za wiarygodny test przesiewowy służący także do badania osób nieplodnych [14]. Gdy badano związek niepłodności ze zdrowiem psychicznym par, po raz pierwszy został przetestowany nowy kwestionariusz WHO-5 *Well-Being Index* (WHO-5-WBI), stanowiący szybką metodę przesiewową do identyfikacji par z zaburzeniami psychicznymi, który okazał się obiecującym narzędziem

dziem do wiarygodnego badania stanu psychicznego małżonków oraz identyfikacji par potrzebujących wsparcia psychologicznego w kontekście leczenia niepłodności [15].

W 2022 roku opublikowano przegląd systematyczny oraz metaanalizę, do której włączono trzydzieści dwa badania o niskim ryzyku stroniczości (wzięło w nich udział 124 556 kobiet). Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między depresją a niepłodnością wśród kobiet (z OR wynoszącym 1,40) w porównaniu z kobietami płodnymi, co zdaniem autorów wskazuje na potrzebę dalszego eksplorowania tego zagadnienia [16].

Przeprowadzone w Polsce badanie przekrojowe dotyczące różnic między niepłodnymi a płodnymi parami z objawami depresji i lęku wykazało, że 35,44% kobiet niepłodnych uzyskało wyniki wskazujące na obecność objawów depresyjnych. W grupie kobiet płodnych takie wyniki w *Inwentarzu depresji Becka* uzyskało tylko 19,47% badanych. Wśród mężczyzn częstość występowania negatywnych wyników oraz ich nasilenie w zakresie depresji były porównywalne w grupie mężczyzn płodnych i niepłodnych [17].

Prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 174 kobiet i 144 ich partnerów wykazało, że 39% kobiet i 15,3% badanych mężczyzn spełniło kryterium ciężkiego zaburzenia depresyjnego. Warto wspomnieć, że czas, który przeznaczono na staranie się o dziecko, wynosił w badaniu 18 miesięcy [18].

Do podobnych wniosków doszli badacze z Arabii Saudyjskiej, którzy używając tego samego testu przesiewowego (BDI), odnotowali większą częstość występowania i większe nasilenie objawów depresyjnych u kobiet niepłodnych w porównaniu z płodnymi (odpowiednio 53,8% i 37,2%) [19]. Badanie przeprowadzone w Indiach potwierdziło opisywane powyżej zależności [20]. Podobne dane dotyczą także kobiet w populacji węgierskiej, z tym że uczestniczki badania, które nie poddawały się leczeniu niepłodności, prezentowały mniej nasilone objawy depresyjne w odniesieniu do kobiet stosujących techniki wspomaganego rozrodu (*Assisted Reproductive Technology* – ART) [21].

W Iranie również przeprowadzono badania, których celem było określenie rozpowszechnienia oraz czynników predysponujących do wystąpienia zaburzeń psychicznych wśród niepłodnych i płodnych kobiet. Stwierdzono, że 44% niepłodnych i 28,7% płodnych kobiet cierpiało na zaburzenia psychiczne, z których depresyjne należały do najczęstszych [22]. Kolejne badanie irańskie, dotyczące 1128 niepłodnych osób, ujawniło rozpowszechnienie lęku na poziomie 49%, a depresji w granicach 33% w grupie mieszanej kobiet i mężczyzn [23]. Podobną zależność zaobserwowano w Pakistanie [24], natomiast w Stanach Zjednoczonych, w badaniu zrealizowanym z użyciem *Skali depresji Centrum Badań Epidemiologicznych* (CES-D), ustalono, że 19% kobiet cierpiało na umiarkowaną, a 13% na ciężką depresję [25].

Natomiast mężczyźni ze zdiagnozowaną niepłodnością uzyskali wyższe wyniki w skali BDI w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą płodnych mężczyzn [26]. Zbliżone dane były w Chinach, gdzie depresja dotyczyła aż 20,4% niepłodnych mężczyzn, którzy w odróżnieniu od płodnych cechowali się częściej występującymi zaburzeniami erekcji [27].

Leczenie niepłodności a depresja

W Stanach Zjednoczonych rocznie około 12,7% kobiet w wieku rozrodczym poddawanych jest leczeniu niepłodności, przy czym tylko w 85% przypadków udaje się zidentyfikować jej przyczynę. Do częstszych przyczyn należą zaburzenia owulacji i choroby jajowodów. Zaburzenia owulacji, stanowiące 25% diagnoz, związane są z zespołem policystycznych jajników u 70% badanych kobiet. W leczeniu braku owulacji stosuje się cytrynian klomifenu, inhibitory aromatazy (np. letrozol) i gonadotropiny, często w celu wywołania owulacji bądź stymulacji pracy jajników w czasie trwania cykli zapłodnienia *in vitro* (IVF). W wypadku osób w wieku 38–40 lat natychmiastowe zapłodnienie *in vitro* może być rozważane jako strategia pierwszego rzutu ze względu na spadającą wraz z wiekiem płodność. Warto zauważyć, że u pozostałych 15% par nie udaje się ustalić przyczyny niepłodności [28]. Technologie wspomaganego rozrodu osiągnęły znaczący postęp, umożliwiając coraz powszechniejsze stosowanie zapłodnienia *in vitro* i jego wariantów w leczeniu praktycznie wszystkich rodzajów niepłodności [29].

Przeprowadzono badania próbujące oszacować związek wskaźników depresji z liczbą oocytów i plemników i częstością występowania ciąży podczas leczenia zapłodnieniem *in vitro*. Wśród 80 tureckich par leczonych *in vitro* zaobserwowano istotną korelację między występowaniem objawów depresji a danymi dotyczącymi pobierania oocytów i liczbą oocytów. Niska liczba oocytów korelowała z wyższym nasileniem depresji. Ponadto wyższy poziom lęku i depresji wiązał się z niższą szansą na zajście w ciążę. Nie stwierdzono jednak istotnej korelacji liczby plemników z wynikami w zakresie lęku i depresji, natomiast zwrócono uwagę na słabą ruchliwość plemników, odwrotnie skorelowaną z wynikami w zakresie depresji [30]. Podobnych obserwacji dokonano w kolejnym badaniu, w którym jednak mężczyźni z objawami lękowymi charakteryzowali się niższą końcową ruchliwą liczbą plemników (fTMSC) podczas zapłodnień *in vitro* w porównaniu z mężczyznami bez objawów lękowych. Nie odnotowano natomiast różnic we wskaźnikach żywych urodzeń (LBR) wśród osób z lękiem, depresją i tych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi oraz nie stwierdzono znaczącego wpływu depresji na fTMSC [31].

Coraz liczniejsze dane wskazują, że zarówno niepłodność, jak i jej leczenie stanowią obciążenie psychiczne dla par, co może silnie wpływać na jakość ich życia (QoL) [32]. Badanie oceniające jakość życia niepłodnych par wykazało, że objawy depresyjne zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet oddziaływały na ich jakość życia, ponadto odnotowano znaczący wpływ depresji mężczyzn na jakość życia ich żon ($\beta = -0,128$; $p = 0,030$). Pomimo braku statystycznie istotnego wpływu stanu psychicznego kobiet na jakość życia mężczyzn zauważono, że mężczyźni związani z kobietami z bardziej nasiloną depresją częściej uznawali swoją jakość życia za gorszą. Powyższe wyniki dowodzą, że konieczne jest stosowanie interwencji poprawiających jakość życia niepłodnych par [33].

Badanie tureckie dostarcza informacji na temat częstości występowania objawów depresyjnych wśród par z pierwotną i wtórną niepłodnością. Wykazano, że średnie całkowite wyniki w skali BDI były porównywalne w obu grupach kobiet, natomiast

łagodna depresja dotyczyła częściej pierwotnie bezpłodnych kobiet, a umiarkowana kobiet płodnych stanowiących grupę kontrolną. Statystycznie kobiety miały wyższe wyniki w skali depresji od swoich partnerów, u których nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wynikami BDI. Liczba zastosowanych cykli leczenia epizodów depresji wykazywała jedynie słabą dodatnią korelację ze średnim całkowitym wynikiem BDI [34].

W szwedzkiej populacji niepłodnych kobiet i mężczyzn poddawanych zabiegowi zapłodnienia pozaustrojowego również badano rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych. Zaburzenia nastroju występowały u 26,2% kobiet i 9,2% badanych mężczyzn, natomiast zaburzenia lękowe dotyczyły 14,8% kobiet i 4,9% mężczyzn [9].

W podobnym projekcie badawczym realizowanym przez Volgsten i wsp. [35] ujemny wynik testu ciążyowego został uznany za niezależny czynnik ryzyka depresji u kobiet poddawanych zapłodnieniu *in vitro*, ale z wynikiem testu ciążyowego po zapłodnieniu *in vitro* nie wiązało się ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych. Wyniki testu ciążyowego nie były czynnikiem ryzyka rozwoju depresji lub nasilenia lęku u mężczyzn. Warto również podkreślić, że w tym badaniu kobiety z dużą depresją częściej miały negatywny wywiad dotyczący płodności niż kobiety bez diagnozy psychiatrycznej [35].

W Arabii Saudyjskiej na podstawie *Międzynarodowego wywiadu neuropsychiatrycznego (Mini-international neuropsychiatric interview – MINI)* udokumentowano występowanie zaburzeń psychicznych u 36,9% bezpłodnych kobiet i 30% bezpłodnych mężczyzn, przy czym najczęstszą diagnozą u obu płci była depresja dotycząca 21,7% badanych [36]. Podobne wyniki odnotowano także w Polsce, przy czym zauważono dodatkowo obniżony poziom testosteronu ($p = 0,001$) oraz zwiększony poziom prolaktyny i kortyzolu ($p < 0,001$) w grupie chorych na niepłodność z wyższymi wynikami w skali BDI mężczyzn. Stwierdzono również istotne statystycznie ujemne korelacje między wynikiem w skali BDI a poziomami globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i wytwarzanego przez nadnercza siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) ($p < 0,001$). Korelacja ujemna została też potwierdzona między wynikami w skali BDI a liczbą plemników oraz objętością nasienia, co wskazuje na wpływ nasilenia depresji na zmniejszenie objętości i gęstości nasienia. Ponadto w kilku przytoczonych powyżej badaniach podkreślono istotny wpływ innych czynników na częstość występowania objawów depresyjnych u osób bezpłodnych [30], do których należą głównie płć żeńska oraz niższy status społeczny [32, 34, 36].

Obciążenie psychiczne związane z leczeniem niepłodności jest jednym z głównych powodów zaprzestania takiego leczenia. Dotychczasowe badania nad związkiem między depresją a rozpoczęciem leczenia niepłodności dostarczają niejednoznacznych wyników. W badaniu ze Stanów Zjednoczonych 20% par, które zaniechały leczenia, wskazało stres emocjonalny jako główną przyczynę przerwania terapii [37]. Celem kolejnego badania było sprawdzenie, czy pozytywne wyniki przesiewowych badań w kierunku depresji za pomocą krótkiego formularza PROMIS (system informacji o wynikach raportowanych przez pacjentów) są związane z kontynuacją leczenia niepłodności. Badanie to (wzięło w nim udział 416 kobiet) wykazało, że 41% badanych cierpiało na depresję. Kobiety z depresją miały o 0,55 razy mniejsze szanse na rozpoczęcie leczenia niepłodności i o 0,58 razy mniejsze ryzyko rozpoczęcia leczenia

depresji w ciągu 4 miesięcy. Dodatkowo kobiety z depresją rzadziej decydowały się na leczenie lekami doustnymi bądź in vitro ($P = 0,01$ i $P = 0,03$) w porównaniu z tymi bez objawów depresji [38].

Wpływ stosowania farmakoterapii w depresji na częstość występowania niepłodności

W 2011 roku najczęściej przepisywanymi lekami w Stanach Zjednoczonych były leki przeciwdepresyjne (ponad 260 milionów recept). W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost częstości przepisywania leków psychotropowych. Allopregnanolon, będący pochodną progesteronu, działa jak dodatni allosteryczny modulator receptora $GABA_A$ [39], a najnowsze badania przeprowadzone na gryzoniach sugerują, że wzrost stężenia allopregnanolonu może wpływać negatywnie na oś podwzgórze–przysadka–jajnik, co w konsekwencji przekłada się na niepłodność [40]. Prowadzone badania nad teratogennością leków przeciwdepresyjnych nie dostarczają wystarczających informacji na temat ich bezpośredniego wpływu na płodność [41]. Wyniki badań na zwierzętach wskazują na zmniejszenie dystrybucji dawki allopregnanolonu do podwzgórze–przysadka–jajnik, co prowadzi do zmniejszenia liczby oocytów podczas rui u szczurów. Badania wykonane wśród populacji ludzi sugerują, że dożylnie podanie allopregnanolonu u przebadanych kobiet zdrowych oraz płodnych może obniżyć poziom hormonu folikulotropowego (FSH) i LH, a w konsekwencji zmniejszyć wskaźniki owulacji [42]. W kolejnych badaniach, w których oceniano wpływ leków przeciwdepresyjnych, głównie z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), na płodność kobiet, wykazano, że wpływ leków na długość cyklu i jego regularność na początku badania nie różnił się istotnie. Natomiast stosowanie leków w danym cyklu wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem zajścia w ciążę. Podobne wyniki uzyskały kobiety zarówno z zaburzeniami lękowymi, jak i z depresją [43]. Z retrospektywnego badania, w którym porównywano 25 kobiet stosujących SSRI i starających się o zapłodnienie in vitro z grupą kontrolną, wynika, że stosowanie tej grupy leków przeciwdepresyjnych może być związane z niższym odsetkiem ciąż, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [44].

Grupę 950 kobiet przebadano pod kątem oceny wpływu SSRI na wyniki zapłodnienia in vitro. Biorąc pod uwagę wiek kobiet, liczbę porodów, protokoły stymulacji jajników oraz docytoplazmatyczną iniekcję, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w odsetku rozpoczętych cykli bądź transferu zarodka między populacją stosującą SSRI (17,1%) a grupą, która nie zażywała inhibitorów (28,9%). Odsetek urodzeń żywych nie różnił się istotnie statystycznie między kobietami stosującymi SSRI (14,3%) a pacjentkami nieprzyjmującymi tych leków (24,2%). Wskaźnik przerwania cykli spowodowany słabą reakcją jajników był znacznie wyższy u kobiet stosujących SSRI (26,8%) w porównaniu z nieleczonymi tymi lekami (10,0%). U 4,3% pacjentek stosujących SSRI stwierdzono wyższy wskaźnik anulowania cykli, ale nie zaobserwowano znaczącej różnicy w częstości ciąż oraz urodzeń żywych na rozpoczęty cykl. Przyczyna wyższego wskaźnika anulowania cyklu z powodu słabej reakcji u osób stosujących SSRI jest nieznana, autorzy jednak podejrzewają, że grupa inhibitorów

wychwytu zwrotnego serotoniny może zakłócać oś gonad [45]. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych sugerują, że leki te mogą mieć wpływ na poziom gonadotropin oraz estrogeny [46].

Analizując związek stosowania SSRI z rezultatem zapłodnienia *in vitro*, należy także zaznaczyć, że sama obecność depresji, a nie leczenie SSRI, może obniżyć szanse na zajście w ciążę. Najnowsze doniesienia sugerują, że depresja oraz stany lękowe mogą się łączyć z niższym odsetkiem ciąż u pacjentek poddawanych zapłodnieniu *in vitro* [47]. Szczególnej uwagi wymagają pacjentki z nieleczoną depresją, które mogą nie podejmować leczenia niepłodności z powodu nasilenia objawów depresyjnych, co zmniejsza ich szansę na uzyskanie potomstwa.

Stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny wykazuje związek ze zmniejszoną płodnością u mężczyzn poprzez działanie na jakość plemników w nasieniu. Badania *in vitro* potwierdziły plemnikobójcze działanie tych leków. Fluoksetyna miała porównywalną skuteczność w tym zakresie do środka plemnikobójczego N-9, natomiast inne leki z tej grupy wykazywały mniejszą skuteczność [48]. Dwa opisy kazuistyczne dostarczyły podobnych informacji na temat jakości nasienia mężczyzn leczonych SSRI. Zauważono tymczasowy związek między stosowaniem leków z grupy SSRI a pogorszeniem jakości nasienia u obu pacjentów, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi obserwacjami [49]. Podobne wnioski wyciągnięto w prospektywnym badaniu kontrolnym z udziałem 25 mężczyzn, którym podawano 10 mg escitalopramu przez 3 miesiące, po czym zaobserwowano istotnie niższą koncentrację plemników, niższy odsetek plemników o prawidłowym kształcie w porównaniu z wartościami wyjściowymi oraz zmniejszoną motorykę plemników [50]. Zbliżone wyniki uzyskano również dla sertraliny w badaniu obejmującym 60 mężczyzn, którzy zostali losowo podzieleni na dwie grupy: (1) otrzymujących sertralinę w dawce 50 mg i terapię poznawczo-behawioralną oraz (2) wspomaganych jedynie terapią poznawczo-behawioralną przez 3 miesiące. Porównując wartości wyjściowe, stwierdzono, że mężczyźni leczeni farmakologicznie mieli istotnie niższą koncentrację plemników (119 milionów/ml w porównaniu ze 147 milionami/ml), niższy odsetek prawidłowej morfologii (25% w porównaniu z 44%) oraz wyższy odsetek plemników ze zwiększoną fragmentacją DNA (31% w porównaniu z 16%) w stosunku do pacjentów leczonych wyłącznie psychoterapią [51]. Inne badania wskazują, że SSRI mogą zaburzyć proces spermatogenezy, wpływać na homeostazę hormonalną, degradować błonę komórkową plemników, niekorzystnie oddziaływać na ich transport oraz modyfikować DNA plemników. Niekorzystne działanie koreluje ze zwiększeniem dawki oraz czasem trwania leczenia. Odstawienie leku stosowanego w przebiegu depresji może w części przywrócić prawidłową płodność [52].

Efekty terapii psychiatrycznej u par z nieefektywną prokreacją

Związek niepłodności z czynnikami psychologicznymi stanowi ważny i często podejmowany przez naukowców obszar badań. Istnieją trzy główne zależności: psychologiczne konsekwencje niepłodności, wpływ czynników psychologicznych na pojawienie się niepłodności i współwystępowanie czynników psychologicznych

z niepłodnością. Zarówno przewlekający się stres, jak i depresja wpływają na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza–gonady, co w konsekwencji zaburza układ hormonalny warunkujący prawidłową płodność. Obecność objawów depresyjnych negatywnie działa na leczenie niepłodności i w konsekwencji może przyczynić się do obniżenia odsetka ciąż. Problemy emocjonalne towarzyszące pacjentom na każdym etapie rozpoznania niepłodności mogą wywierać wpływ na skuteczność terapii zapłodnienia. Leczenie psychoterapeutyczne i poradnictwo psychologiczne w trakcie procedur zapłodnienia pozaustrojowego są często proponowane w razie stwierdzenia występowania wymienionych problemów psychologicznych [53]. Niektórzy poszukują pomocy u specjalistów psychiatrii.

Brak potomstwa wśród par starających się aktywnie o nie może być jednym z najtrudniejszych doświadczeń życiowych spowodowanych niepłodnością. I tak 41,9% osób poddanych psychoterapii i 42% korzystających z konsultacji w nurcie poznawczo-behawioralnym osiągnęło wymarzony cel – ciążę, podczas gdy ten sam efekt uzyskało jedynie 13,5% osób z grupy kontrolnej [54]. Wśród 70 niepłodnych par w grupie korzystającej z porad psychiatrycznych oraz 70 niepłodnych par w grupie kontrolnej co najmniej jeden partner w każdej z par miał nasilone objawy depresyjne w skali BDI. Niepłodność z powodu czynnika męskiego zaobserwowano u 31,4% par w grupie badanej i u 34,4% par w grupie kontrolnej. Ciąże wystąpiły u 47,1% par w grupie badanej i tylko u 7,1% par w grupie kontrolnej, co stanowi istotną różnicę. Odsetek ciąż w grupie badanej był 14 razy wyższy niż w grupie kontrolnej. Wpływ interwencji psychiatrycznej oraz doradczej na stan psychiczny kobiet doprowadził do wzrostu szansy na zajście w ciążę w grupie badanej o 40%. Interwencje psychologiczne w leczeniu niepłodności redukują stres, łagodzą objawy zaburzeń psychicznych, między innymi depresyjnych, co przyczynia się do poprawy jakości życia par borykających się z problemami reprodukcyjnymi [55]. Interwencje psychospołeczne skutkowały istotnym zmniejszeniem poziomu depresji u niepłodnych kobiet, natomiast podczas leczenia ART nie zaobserwowano istotnego ich wpływu na odsetek ciąż. Lecz ocena metodologiczna wskazała na niejednorodność projektów badawczych oraz próbek, co utrudnia porównanie wyników i sformułowanie jednolitych wniosków [56].

Warto wspomnieć, że dane socjologiczne wskazują na problem związany z brakiem zgłaszania się niepłodnych kobiet do lekarzy po pomoc w zakresie leczenia niepłodności, który dotyczy prawie 30% z nich. Może on wynikać z ograniczonego dostępu do leczenia z powodu wysokich kosztów [57].

Podsumowanie

Niepłodność stanowi ciągle narastający problem zarówno medyczny, jak i społeczny. Badania wskazują, że może ona prowadzić do obniżenia poczucia własnej wartości w wyniku niesprawdzenia się w roli rodzica, kryzysu poczucia kobiecości czy męskości, poczucia winy oraz problemów w relacjach partnerskich, co często skutkuje rozwojem pełnoobjawowej depresji. W wielu kulturach zdolność do posiadania dzieci jest silnie związana z tożsamością płciową oraz przyporządkowaną jej rolą społeczną, dlatego

niepłodność może prowadzić do stygmatyzacji, izolacji społecznej oraz dyskryminacji, co pogłębia problemy natury psychicznej. Częstość występowania objawów depresji dotyczących osób niepłodnych różni się nieznacznie wśród populacji na całym świecie, lecz niezależnie od położenia geograficznego kobiety z niepłodnością stanowią grupę obciążoną znacznym ryzykiem występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych. Analiza związku między nasileniem objawów depresyjnych a wynikami leczenia in vitro wskazuje na istotną ujemną korelację, szczególnie z liczbą oocytów. Oprócz zwiększonego narażenia na wystąpienie depresji oraz innych zaburzeń psychicznych pary niepłodne charakteryzują się niższą jakością życia, dlatego tak istotne jest wprowadzenie u nich wsparcia psychologicznego.

Leki przeciwdepresyjne, szczególnie SSRI, są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń emocjonalnych i mogą one wpływać niekorzystnie na płodność. U kobiet działają zwłaszcza przez zakłócenie pracy ośrodkowego układu nerwowego oraz hormonalnych procesów związanych z cyklem menstruacyjnym, a u mężczyzn mogą powodować zmniejszenie jakości nasienia, co bezpośrednio wpływa na zdolność zapłodnienia. Badania nad związkiem między niepłodnością a czynnikami psychologicznymi identyfikują trzy główne hipotezy, obejmujące psychologiczne konsekwencje niepłodności, wpływ czynników psychologicznych na powstawanie niepłodności i wzajemne, niezależne ich współwystępowanie.

Zarówno objawy depresyjne, jak i niekorzystne czynniki psychologiczne negatywnie oddziałują na podejmowanie leczenia niepłodności i skuteczność terapii prokreacyjnej. W krajach, w których dostęp do leczenia niepłodności nie jest refundowany przez systemy opieki zdrowotnej, wiele par nie może przystąpić do terapii. Sama terapia jest najczęściej długotrwała i związana z silnym napięciem emocjonalnym spowodowanym presją zajścia w ciążę. Wsparcie psychologiczne, w tym psychoterapia, może być korzystne dla par borykających się z niepłodnością, poprawiając ich stan psychiczny i szanse na zajście w ciążę.

Niepłodność jest poważnym, wieloaspektowym problemem zdrowotnym. Jej wpływ nie ogranicza się wyłącznie do strefy medycznej, lecz dotyczy również aspektów psychologicznych, społecznych, ekonomicznych i demograficznych.

Piśmiennictwo

1. Kraaij V, Garnefski N, Schroevers MJ. *Coping, goal adjustment, and positive and negative affect in definitive infertility*. J. Health Psychol. 2009; 14(1): 18–26.
2. Holka-Pokorska J, Jarema M, Wichniak A. *Clinical determinants of mental disorders occurring during the infertility treatment*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(5): 965–982.
3. Trzęsowska-Greszta E, Jastrzębski J, Sikora R, Fiałek M, Trębicka P. *Poziom depresji u kobiet z utrudnioną prokreacją a styl radzenia sobie ze stresem i pleć psychologiczna*. Kwartalnik Naukowy Fides Et Ratio 2017; 29(1): 191–215.
4. Wdowiak A, Wdowiak E, Stec M, Bojar I. *Post-laparoscopy predictive factors of achieving pregnancy in patients treated for infertility*. Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne. 2016; 11(4): 253–258.

5. Hendrixson A. *Beyond bonus or bomb: Upholding the sexual and reproductive health of young people*. *Reprod. Health Matters* 2014; 22(43): 125–134.
6. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. *Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis*. *Br. J. Clin. Psychol.* 2022; 61(2): 287–305.
7. NFZ o zdrowiu. Depresja. ezdrowie.gov.pl (dostęp: 1.07.2024).
8. Kahyaoglu Sut H, Balkanli Kaplan P. *Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales*. *Nurs. Health Sci.* 2015; 17(1): 84–89.
9. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundström Poromaa I. *Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment*. *Hum. Reprod.* 2008; 23(9): 2056–2063.
10. Smith K. *Mental health: A world of depression*. *Nature* 2014; 515(7526): 181.
11. <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (dostęp: 1.07.2024).
12. <https://pacjent.gov.pl/artukul/program-wsparcia-vitro> (dostęp: 1.07.2024).
13. <https://pulsmedycyny.pl/ministerstwo-zdrowia-w-2020-r-w-polsce-w-procedurze-in-vitro-wykorzystano-prawie-33-tys-zarodkow-1109937> (dostęp: 1.07.2024).
14. Ghaheri A, Omani-Samani R, Sepidarkish M, Hosseini M, Maroufizadeh S. *The Four-item Patient Health Questionnaire for Anxiety and Depression: A validation study in infertile patients*. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020; 14(3): 234–239.
15. Hegyi BE, Kocsis K, Király A, Ando B, Kovács I, Kozinszky Z i wsp. *Clustering infertile couples with dyadic approach: WHO-5-WBI as a promising tool for assessing psychological state*. *Psychol Belg.* 2020; 60(1): 152–163.
16. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. *Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: A systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open* 2022; 12(3): e057132.
17. Drosdzol A, Skrzypulec V. *Depression and anxiety among Polish infertile couples – An evaluative prevalence study*. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2009; 30(1): 11–20.
18. Holley SR, Pasch LA, Bleil ME, Gregorich S, Katz PK, Adler NE. *Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners*. *Fertil. Steril.* 2015; 103(5): 1332–1339.
19. Al-Homaidan HT. *Depression among women with primary infertility attending an infertility clinic in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia: Rate, severity, and contributing factors*. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2011; 5(2): 108–115.
20. Kamboj N, Saraswathy KN, Prasad S, Babu N, Puri M, Sharma A i wsp. *Women infertility and common mental disorders: A cross-sectional study from North India*. *PLoS One* 2023; 18(1): e0280054.
21. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, Sexty R, Balog P. *Anxiety and depression among infertile women: A cross-sectional survey from Hungary*. *BMC Womens Health* 2017; 17(1): 48.
22. Noorbala AA, Ramezanzadeh F, Abedinia N, Naghizadeh MM. *Psychiatric disorders among infertile and fertile women*. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2009; 44(7): 587–591.
23. Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Amiri P. *The Persian version of the Revised Dyadic Adjustment Scale (RDAS): A validation study in infertile patients*. *BMC Psychol.* 2020; 8(1): 6.
24. Begum BN, Hasan S. *Psychological problems among women with infertility problem: A comparative study*. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64(11): 1287–1291.

25. Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. *Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples*. J. Sex. Med. 2008; 5(8): 1907–1914.
26. Ozkan B, Orhan E, Aktas N, Coskuner ER. *Depression and sexual dysfunction in Turkish men diagnosed with infertility*. Urology 2015; 85(6): 1389–1393.
27. Ma JX, Wang B, Dang J, Li XB, Ding J, Zhu YT i wsp. *Erectile dysfunction and psychological status in infertile males*. Zhonghua Nan Ke Xue 2017; 23(7): 609–614.
28. Carson SA, Kallen AN. *Diagnosis and management of infertility: A review*. JAMA 2021; 326(1): 65–76.
29. Doody KJ. *Infertility treatment now and in the future*. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2021; 48(4): 801–812.
30. Gürhan N, Akyüz A, Atici D, Kisa S. *Association of depression and anxiety with oocyte and sperm numbers and pregnancy outcomes during in vitro fertilization treatment*. Psychol. Rep. 2009; 104(3): 796–806.
31. Walker Z, Hernandez J, Lanes A, Srouji SS, Ginsburg E, Kathrins M. *The effects of male anxiety and depression on IVF outcomes*. Hum. Reprod. 2023; 38(11): 2119–2127.
32. Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani Samani R, Ezabadi Z. *Psychometric properties of the Satisfaction with Life Scale (SWLS) in Iranian infertile women*. Int. J. Reprod. Biomed. 2016; 14(1): 57–62.
33. Maroufizadeh S, Hosseini M, Rahimi Foroushani A, Omani-Samani R, Amini P. *The effect of depression on quality of life in infertile couples: An actor-partner interdependence model approach*. Health Qual. Life Outcomes 2018; 16(1): 73.
34. Yoldemir T, Yassa M, Atasayan K. *Comparison of depression between primary and secondary infertile couples*. Gynecol. Endocrinol. 2020; 36(12): 1131–1135.
35. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Lundkvist O, Sundström Poromaa I. *Risk factors for psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment*. Fertil. Steril. 2010; 93(4): 1088–1096.
36. Alosaimi FD, Altuwirqi MH, Bukhari M, Abotalib Z, BinSaleh S. *Psychiatric disorders among infertile men and women attending three infertility clinics in Riyadh, Saudi Arabia*. Ann. Saudi Med. 2015; 35(5): 359–367.
37. Domar AD, Gross J, Rooney K, Boivin J. *Exploratory randomized trial on the effect of a brief psychological intervention on emotions, quality of life, discontinuation, and pregnancy rates in in vitro fertilization patients*. Fertil. Steril. 2015; 104(2): 440–51.e7.
38. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. *Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments*. Hum. Reprod. 2017; 32(3): 582–587.
39. Pinna G, Almeida FB, Davis JM. *Allopregnanalone in postpartum depression*. Front. Glob. Womens Health. 2022; 3: 823616.
40. McEvoy K, Osborne LM. *Allopregnanalone and reproductive psychiatry: An overview*. Int. Rev. Psychiatry 2019; 31(3): 237–244.
41. Farr SL, Bitsko RH, Hayes DK, Dietz PM. *Mental health and access to services among US women of reproductive age*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 203(6): 542.e1–542.e5429.
42. Timby E, Hedström H, Bäckström T, Sundström-Poromaa I, Nyberg S, Bixo M. *Allopregnanalone, a GABAA receptor agonist, decreases gonadotropin levels in women. A preliminary study*. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(12): 1087–1093. Doi: 10.3109/09513590.2010.540603.
43. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. *The effect of antidepressants on fertility*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215(3): 314.e1–314.e3145.

44. Klock SC, Sheinin S, Kazer R, Zhang X. *A pilot study of the relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and in vitro fertilization outcome*. Fertil. Steril. 2004; 82(4): 968–969.
45. Friedman BE, Rogers JL, Shahine LK, Westphal LM, Lathi RB. *Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on in vitro fertilization outcome*. Fertil. Steril. 2009; 92(4): 1312–1314.
46. Vitale ML, Chiochio SR. *Serotonin, a neurotransmitter involved in the regulation of luteinizing hormone release*. Endocr. Rev. 1993; 14(4): 480–493.
47. Bapayeva G, Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, Ukybassova T, Aldiyarova A i wsp. *The effect of stress, anxiety and depression on in vitro fertilization outcome in Kazakhstani public clinical setting: A cross-sectional study*. J. Clin. Med. 2021; 10(5): 937.
48. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, Singh D, Maikhuri JP, Gupta G i wsp. *The spermicidal and anti-trichomonas activities of SSRI antidepressants*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006; 16(9): 2509–2512.
49. Tanrikut C, Schlegel PN. *Antidepressant-associated changes in semen parameters*. Urology 2007; 69(1):.
50. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarıca K. *Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters*. Int. J. Impot. Res. 2011; 23(6): 257–261.
51. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sephrmanesh Z. *Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation*. Urology 2014; 83(4): 800–804.
52. Nørr L, Bennedsen B, Fedder J, Larsen ER. *Use of selective serotonin reuptake inhibitors reduces fertility in men*. Andrology 2016; 4(3): 389–394.
53. Mitsi C, Efthimiou K. *Infertility: Psychological-psychopathological consequences and cognitive-behavioural interventions*. Psychiatrike 2014; 25(4): 293–302.
54. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. *Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization*. Gynecol. Endocrinol. 2019; 35(6): 485–489.
55. Ramezanzadeh F, Noorbala AA, Abedinia N, Rahimi Forooshani A, Naghizadeh MM. *Psychiatric intervention improved pregnancy rates in infertile couples*. Malays J. Med. Sci. 2011; 18(1): 16–24.
56. Kremer F, Ditzen B, Wischmann T. *Effectiveness of psychosocial interventions for infertile women: A systematic review and meta-analysis with a focus on a method-critical evaluation*. PLoS One 2023; 18(2): e0282065.
57. Smith JF, Eisenberg ML, Glidden D, Millstein SG, Cedars M, Walsh TJ i wsp. *Socioeconomic disparities in the use and success of fertility treatments: Analysis of data from a prospective cohort in the United States*. Fertil. Steril. 2011; 96(1): 95–101.

Adres: Damian Zieliński
e-mail: damianzielinski817@gmail.com

Otrzymano: 25.03.2024
Zrecenzowano: 27.06.2024
Otrzymano po poprawie: 6.07.2024
Przyjęto do druku: 11.07.2024