

Ciągła kombinowana terapia niskimi dawkami u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym

Continuous combined therapy with low doses in women in early postmenopausal period

Anna Sobczuk, Iwona Nadel, Tomasz Pertyński

Celem pracy była ocena skuteczności preparatu estrogenowo-gestagenowego z niższą zawartością hormonów (Activelle), jego tolerancji oraz częstości występowania objawów niepożądanych u kobiet w pierwszych latach po menopauzie, które wcześniej stosowały terapię kombinowaną cykliczną lub sekwencyjną z wyższymi dawkami hormonów.

Do badania zakwalifikowano 118 kobiet, leczenie ukończyło 112 kobiet. Średni wiek badanych pacjentek wynosił 53,1 lat. Średni wiek menopauzy w badanej grupie kobiet wynosił $49,2 \pm 2,28$ lat. Do oceny skuteczności leczenia wykorzystano skalę objawów klimakterycznych Greena. Obserwowano podobne nasilenie dolegliwości klimakterycznych w czasie stosowania terapii sekwencyjnej, jak i podczas stosowania terapii ciągłej kombinowanej z niższą zawartością estradiolu (Activelle). Activelle był bardzo dobrze tolerowany przez badane przez nas pacjentki, okazał się tak samo skuteczny w leczeniu dolegliwości menopauzalnych, jak stosowana wcześniej terapia sekwencyjna z wyższymi dawkami estrogenów. Już po pierwszych trzech mies. stosowania terapii ciągłej obniżył się odsetek kobiet zgłaszających występowanie objawów niepożądanych oraz krwawień, wystąpiła poprawa nastroju, zmniejszył się niepokój, lęk, wzrósł poziom samoakceptacji u leczonych kobiet.

Słowa kluczowe: menopauza, objawy wypadowe, jakość życia, Activelle.

(Przegląd Menopauzalny 2002, 2: 28–34)

Wstęp

Menopauza nie jest chorobą, ale zachodzące w tym okresie zmiany fizjologiczne związane z narastającym deficytem estrogenów mogą być przyczyną długofalowych problemów zdrowotnych, którym towarzyszy często poczucie dyskomfortu i obniżonej jakości życia. Ponad 1/3 życia kobiet przypada na okres po menopauzie [7]. Po menopauzie wzrasta ryzyko występowania

takich chorób, jak osteoporoza czy choroby układu krążenia. Do typowych objawów okresu menopauzalnego należą zaburzenia miesiączkowania, objawy naczynioruchowe, zmiany zanikowe w układzie moczowo-płciowym oraz zaburzenia snu. Najbardziej typowe dolegliwości menopauzy to uderzenia gorąca [9]. Uderzeniom gorąca często towarzyszą poty, kołatania serca i uczucie lęku, zaburzenia snu, które powodują uczucie narastającego zmęczenia, drażliwość oraz zaburzenia

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński



koncentracji, zaburzając tym samym codzienną aktywność i jakość życia kobiety.

Inne bardziej ogólne objawy – osłabienie pamięci, uczucie zmęczenia, rozdrażnienie, depresja nie mają bezpośredniego związku ze zmianami hormonalnymi i nie są specyficzne tylko dla tego okresu. Szacuje się, że uderzenia gorąca występują u blisko 85% kobiet, z czego 10–15% wymaga leczenia. Nie jest znana bezpośrednia przyczyna uderzeń gorąca, związanych z menopauzą [9]. Wiadomo jednak, że stosowanie estrogenów zmniejsza częstość występowania i nasilenie tego objawu [6].

Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się problemowi jakości życia kobiet menopauzalnych. Wprawdzie pojęcie *jakość życia* jest mało precyzyjne, odzwierciedla bowiem subiektywną ocenę czynności życiowych pacjentki – funkcje somatyczne, psychiczne, rodzinne czy społeczne. Nie wypracowano dotąd jednolitej metodyki oceny jakości życia kobiety w okresie menopauzy, różne aspekty życia kobiet oceniane są przy pomocy różnorodnych kwestionariuszy. Pierwowzorem kwestionariusza oceniającego różne dolegliwości kobiet w okresie menopauzy był tzw. indeks Blatta-Kuppermana, koncentrujący się wyłącznie na stwierdzeniu i ocenie nasilenia klasycznych objawów wypadowych [10]. Współcześnie stosowane metody kwestionariuszowego badania jakości życia u kobiet po menopauzie znacznie poszerzają listę objawów towarzyszących menopauzie [17]. Jednym z najczęściej wykorzystywanych kwestionariuszy jest kwestionariusz oceny jakości życia w okresie menopauzy MENQOL Hilditcha z 1996r. (*Menopause – specific quality of life questionnaire*) lub *Women's Health Questionnaire* (WHQ) opracowany w 1992 roku przez Huntera [8].

Wdrożenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) poprawia jakość życia kobiet po menopauzie. Należy jednak pamiętać, że HTZ oprócz wielu korzyści niesie ze sobą także pewne ryzyko. Zagrożenia wywołane stosowaniem HTZ wypływają głównie z jej działania na gruczoł sutkowy i śluzówkę macicy, jak również z pewnych nie w pełni wyjaśnionych działań na układ krzepnięcia krwi. W wielu pracach wykazano, że dobrze prowadzona, zrównoważona hormonalna terapia zastępcza zmniejsza ryzyko zachorowania na raka endometrium, ale ciągle kontrowersyjne jest ryzyko rozwoju raka sutka [16]. Wyniki badań obserwacyjnych oraz wyniki randomizowanych badań klinicznych nie są jednoznaczne. Ryzyko związane z HTZ jest minimalne przy krótkotrwałej terapii, lecz może być istotne przy długotrwałej (długoletniej) substytucji [6]. Ostatnie dane wskazują, że HTZ zwiększa ryzyko raka gruczołu piersiowego przede wszystkim u kobiet szczupłych. Większość autorów zgadza się jednak co do te-

go, że ryzyko zgonu z powodu raka sutka wśród kobiet stosujących substytucję pomenopauzalną jest niższe niż w populacji nieleczonych [4]. Wątpliwości co do wpływu HTZ na rozwój raka sutka wynikać mogą m.in. z tego powodu, że w większości prac stosowano różne preparaty, różne dawki hormonów i różne schematy stosowania.

Dzięki coraz szerszej gamie leków dostępnych na naszym rynku, obecnie mamy możliwości bardziej racjonalnego stosowania substytucji hormonalnej, indywidualnie dostosowanej zarówno do wieku, jak i oczekiwań pacjentki. Kombinowana terapia estrogenowo-progestagenowa, stosowana w różnych dawkach w zależności od okresu życia kobiety i jej potrzeb, daje większe poczucie komfortu i bezpieczeństwa.

Cel

Celem pracy była ocena skuteczności preparatu estrogenowo-gestagenowego z niższą zawartością hormonów (Activelle), jego tolerancji oraz częstości występowania objawów niepożądanych u kobiet w pierwszych latach po menopauzie, które wcześniej stosowały terapię kombinowaną cykliczną lub sekwencyjną z wyższymi dawkami hormonów.

Oceniano nasilenie objawów wypadowych przed zmianą leczenia i w trakcie stosowania Activelle, częstość występowania działań niepożądanych, uwzględniając grubość endometrium przed i w trakcie leczenia. W wybranych przypadkach badano histopatologicznie endometrium, wykorzystując aspiracyjną metodę pobierania błony śluzowej macicy przy pomocy Pipelle de Cornier.

Materiał i metodyka

Od 1.09.2000 r. do 1.01.2002 r. roczną obserwacją objęto grupę 118 kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym, które przestawiono z terapii cyklicznej/sekwencyjnej, na terapię kombinowaną ciągłą z niższą zawartością hormonów (Activelle).

Zastosowano następujące kryteria włączenia do badania:

- kobiety w wieku 46–55 lat, z zachowaną macicą, 1–5 lat po menopauzie naturalnej,
- przed rozpoczęciem badania stosowały terapię cykliczną/sekwencyjną, zawierającą estradiol w dawce 2 mg,
- nie miały przeciwwskazań do HTZ,

Badane pacjentki podzielono na 2 grupy;

- grupa 1 – liczyła 86 kobiet, które zmieniły dotychczasową terapię z powodu braku akceptacji comiesięcznych krwawień,



- ▮ grupa 2 – liczyła 32 kobiety, które źle tolerowały dotychczas stosowaną terapię.

Przed zmianą leczenia wszystkie kobiety badano ginekologicznie oraz sonograficznie głowicą przezpochwową. Samopoczucie kobiet, nasilenie objawów wypadowych oraz występowanie objawów ubocznych zaznaczano w przygotowanych kwestionariuszach, wypełnianych przy każdej wizycie (kolejne wizyty wyznaczono po 3, 6 i 12 mies. leczenia). Dla oceny nasilenia objawów wypadowych zastosowano skalę Greena.

Wyniki

Do badania zakwalifikowano 118 kobiet, leczenie ukończyło 112 kobiet.

Średni wiek badanych pacjentek wynosił 53,1 lat (patrz tab. I). Średni wiek menopauzy w badanej grupie kobiet wynosił $49,2 \pm 2,28$ lat.

Sześć pacjentek zrezygnowało z leczenia:

- ▮ 4 z powodu krwawień/plamień (wszystkie z grupy I – nie akceptującej krwawień miesięcznych),
- ▮ 1 z powodu nawrotu objawów klimakterycznych (grupa I),
- ▮ 1 z powodu nasilonych objawów ubocznych – napięcie piersi (grupa II).

Każda pacjentka prowadziła dzienniczek krwawień, odnotowując nasilenie krwawienia oraz czas jego trwania.

W czasie rocznej obserwacji epizody krwawień lub plamień występowały u 35 kobiet (30%).

W pierwszych 3 mies. leczenia 18 kobiet zgłaszało krwawienie lub plamienie, z tego powodu 4 badane zrezygnowały z dalszej terapii. Po 6 mies. już tylko 11 kobiet zgłaszało okresowe plamienie lub krwawienie i żadna nie zrezygnowała z dalszego leczenia. Po roku terapii okresowe plamienie lub krwawienie zgłaszało 6 kobiet.

We wszystkich wątpliwych przypadkach krwawień wykonywano biopsję endometrium – łącznie u 31 kobiet. 20 kobiet zakwalifikowano do biopsji endometrium przed rozpoczęciem terapii ciągłej oraz 11 kobiet, u których utrzymywało się plamienie lub krwawienie w 4 mies. leczenia.

Wskazaniem do badania histopatologicznego endometrium jeszcze przed rozpoczęciem terapii były:

- ▮ nieprawidłowe krwawienia w czasie poprzedniej terapii cyklicznej (12 kobiet),
- ▮ grubość endometrium >6 mm, oceniana po zakończeniu krwawienia miesięcznego (8 kobiet).

Wskazaniem do biopsji endometrium w trakcie trwania terapii Activelle były utrzymujące się krwawienia po 3 mies. leczenia (11 kobiet).

Wyniki badania histopatologicznego oraz grubości endometrium zestawiono w tab. III.

W grupie pacjentek, które zrezygnowały z terapii w pierwszych 3 mies. leczenia z powodu krwawień, w materiale z biopsji znaleziono endometrium atroficz-

Tab. I. Charakterystyka badanej grupy (n=118)

Zmienna	średnia $\pm$ odch. standard.	minimum+maksimum
wiek badanych	53,1 $\pm$ 3,3	46÷55
wiek menopauzy	49,2 $\pm$ 2,28	45,0÷53,3
lata po menopauzie	2,7 $\pm$ 1,6	1–7
BMI	27,3	25,3–30,1
grubość endometrium przed zmianą	4,2 mm	2,4–9,0 mm
grubość endometrium po zmianie leczenia	3,1 mm	2,0–5,5 mm

Tab. II. Częstość występowania krwawień/plamień w czasie 12 mies. leczenia Activelle

Czas trwania kuracji	Grupa I	Grupa II	Razem
<3 mies.	10 (8,5%)	8 (6,8%)	18 (15,3%)
6 mies.	3 (2,5%)	8 (3,4%)	11 (9,3%)
12 mies.	2 (1,7%)	4 (3,4%)	6 (5,1%)
razem (118)	15 (12,7%)	20 (16,9%)	35 (29,7%)



Tab. III. Rozpoznanie histopatologiczne w zestawieniu ze średnią grubością endometrium u pacjentek poddanych biopsji endometrium na początku leczenia i po 12 mies. leczenia (n=31)

Rozpoznanie histopatologiczne	Rozpoznanie wyjściowe	Grubość endometrium wyjściowa	Rozpoznanie po roku	Grubość endometrium po roku
materiał niemiarodajny dgn.	6 (5,1%)	2,7 mm	7 (5,9%)	2,8 mm
endometrium atroficzne	16 (13,6%)	3, 7 mm	19 (16,1%)	3,6 mm
<i>endometrium proliferativum</i>	7 (5,9%)	5,4 mm	1 (0,8%)	–
<i>endometrium secretionis</i>	1 (0,8%)	6,3 mm	–	–
<i>Hyperplasia simplex</i>	1 (0,8%)	9 mm	–	–
razem	31 (26,7%)	–	27* (22,8%)	–

*4 pacjentki zrezygnowały z leczenia przed upływem 3 mies. leczenia

Tab. IV. Nasilenie objawów wypadowych przed zmianą leczenia oraz po 3, 6 i 12 mies. leczenia

Objawy	Przed zmianą terapii (0–3 pkt)	po 3 mies. (0–3 pkt)	po 6 mies. (0–3 pkt)	po 12 mies. (0–3 pkt)
1. uderzenia gorąca	0,7	0,8	0,77	0,69
2. nocne poty	0,8	0,88	0,8	0,7
3. zawroty głowy lub uczucie rozdrażnienia	0,32	0,31	0,30	0,31
4. bóle głowy	0,39	0,32	0,31	0,30
5. uczucie ucisku w głowie lub tułowie	0,41	0,42	0,40	0,40
6. uczucie drętwienia lub mrowienia	0,16	0,16	0,15	0,15
7. bóle stawowe i mięśniowe	0,17	0,18	0,17	0,16
8. utrata czucia rąk lub nóg	0,25	0,26	0,24	0,24
9. trudności w oddychaniu	0,16	0,15	0,15	0,15
10. bicie serca, zawroty głowy	0,68	0,69	0,63	0,62
11. uczucie napięcia i zdenerwowania	0,40	0,38	0,37	0,37
12. zaburzenia snu	0,65	0,66	0,65	0,64
13. drażliwość	0,61	0,60	0,60	0,60
14. napady strachu lub paniki	0,31	0,30	0,30	0,29
15. zaburzenia koncentracji, pamięci	0,75	0,74	0,72	0,72
16. uczucie zmęczenia lub braku energii	0,61	0,60	0,59	0,58
17. utrata zainteresowań	0,57	0,57	0,59	0,58
18. obniżony nastrój, uczucie depresji	0,76	0,72	0,71	0,70
19. płaczliwość	0,6	0,6	0,59	0,58
20. niecierpliwość wobec innych ludzi	0,33	0,34	0,32	0,31
21. utrata zainteresowań seksem	0,62	0,58	0,60	0,60



ne – 3 przypadki, w 1 przypadku rozpoznano endometrium proliferacyjne.

W grupie pacjentek poddanych biopsji przed rozpoczęciem stosowania Activelle znaleziono 1 przypadek rozrostu prostego oraz 1 przypadek endometrium sekrecyjnego.

W grupie pacjentek poddanych biopsji z powodu utrzymujących się po roku okresowych plamień lub krwawień, nie wykryto żadnego przypadku rozrostu endometrium, tylko w 1 przypadku znaleziono endometrium proliferacyjne, u 5 pozostałych endometrium oceniono jako atroficzne. U 1 z pacjentek krwawiących w 12 mies. leczenia zaobserwowano wzrost rozmiarów mięśniaka o 1 cm, u drugiej rozpoznano mięśniak podśluzówkowy o wymiarach 12 x 10 mm, który nie był rozpoznawany przed leczeniem.

W celu oceny skuteczności leczenia Activelle porównano nasilenie poszczególnych dolegliwości menopauzalnych przed zmianą leczenia oraz w trakcie stosowania Activelle – po 3, 6 i 12 mies., posługując się skalą objawów klimakterycznych wg Greena. Skala Greena obejmuje 4 grupy zagadnień: objawy wazomotoryczne (1–2), psychosocjalne (3–9), somatyczne (10–20), seksualne (21).

W czasie każdej wizyty pacjentki zaznaczały nasilenie objawów klimakterycznych, mając do wyboru 4 możliwości: brak objawów – 0 punktów, łagodnie nasilone – 1 punkt, umiarkowane – 2 punkty, mocno nasilone objawy wypadowe (utrudniające codzienne życie) – 3 punkty.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w nasileniu badanych objawów po zmianie leczenia hormonalnego.

Obserwowano podobne nasilenie dolegliwości klimakterycznych w czasie stosowania terapii sekwencyj-

nej, jak i podczas stosowania terapii ciągłej kombinowanej z niższą zawartością estradiolu (Activelle).

Najczęściej występującymi dolegliwościami były uderzenia gorąca i poty, dość często pacjentki zgłaszały niepokój, zaburzenia snu, rzadziej depresję. Problem związku depresji z menopauzą nie jest jednoznacznie rozstrzygnięty. Wprawdzie kobiety w wieku pomenopauzalnym w większym stopniu aniżeli kobiety młodsze narażone są na zaburzenia nastroju typu depresyjnego, ale wpływ na ten stan rzeczy wydaje się mieć nie tylko deficyt estrogenów, ale prawdopodobnie w co najmniej takim samym stopniu szereg czynników o złożonym charakterze, kumulujących się w tym przedziale wieku. Jakkolwiek nie udowodniono antydepresyjnego działania estrogenów, wiele prac wskazuje na poprawę w zakresie depresyjnych zaburzeń nastroju u kobiet otrzymujących HTZ [8].

Tolerancja preparatu w przebiegu całej kuracji

Analizowano częstość występowanie objawów niepożądanych w trakcie leczenia oraz po 12 mies. terapii. W miarę trwania terapii obserwowano coraz radsze występowanie objawów ubocznych lub mniejsze ich nasilenie.

Najczęściej zgłaszane objawy uboczne w pierwszych 3 mies. terapii to nieprawidłowe plamienia lub krwawienia z dróg rodnych oraz ból i napięcie piersi. Z powodu nieregularnych krwawień lub plamień 4 pacjentki zrezygnowały z leczenia w pierwszych 3 mies. leczenia. Jedna pacjentka zrezygnowała z leczenia z powodu nawrotu dolegliwości wypadowych oraz jedna z powodu utrzymującego się podczas terapii bole-

Tab. V. Występowanie objawów ubocznych w 3, 6 i 12 mies. stosowania Activelle

Objawy uboczne	Po 3 mies. (n=118)	Po 6 mies. (n=112*)	Po 12 mies. (n=112)
ból i napięcie piersi	6	3	1
uczucie pełności, wzdęcia	4	3	0
krwawienia/plamienia	18	11	6
nudności	1	2	1
przybór wagi >2 kg	2	3	3
ból głowy	4	5	7
bóle nóg, obrzęki	1	2	2
razem	36	29	20

*6 pacjentek przerwało leczenie, wszystkie przed upływem 3 mies. Występujące objawy niepożądane po 3 mies. leczenia nie były powodem przerwania leczenia



snego napięcia piersi. Po roku acykliczne plamienia lub krwawienia zgłaszało zaledwie 6 pacjentek.

Po 12 mies. terapii pacjentki najczęściej skarżyły się na bóle głowy, ale po dokładnym zebraniu okazało się, że 3 z nich od wielu lat cierpią na bóle głowy, niezależnie od przyjmowanego leczenia. Po roku acykliczne plamienia lub krwawienia zgłaszało zaledwie 6 pacjentek.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ($\pm 5\%$) wagi ciała przed i po roku leczenia.

Dyskusja

Postępowaniem z wyboru w leczeniu dolegliwości okresu menopauzalnego jest HTZ. Jednak nie wszystkie pacjentki chcą stosować hormonalną terapię. Szacuje się, że w Polsce tylko 6% kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym stosuje HTZ. Zasadniczym powodem początkowych niepowodzeń terapii są krwawienia z macicy, które obniżają liczbę pacjentek zadowolonych z jej zastosowania nawet do 80% [1, 3, 5].

Ponieważ większość objawów niepożądanych zależy od dawki należy spodziewać się, że redukcja dawki powinna przyczynić się do wzrostu akceptacji HTZ, przy zachowaniu podobnej skuteczności terapii i bezpieczeństwa endometrium [3]. W celu poprawy akceptacji przez pacjentkę planowanej długoterminowej terapii należy pamiętać o dopasowaniu jej do potrzeb i oczekiwań pacjentki. Coraz częściej w literaturze fachowej spotykamy się z określeniem *tailored therapy individually for each women*. Według Rozenbauma *terapia szyta na miarę* to terapia dostosowana do wieku, a więc ciągła, bez krwawień w okresie pomenopauzalnym i sekwencyjna, wyżej dawkowana u kobiet młodszych przed menopauzą [12]. Dzięki szybkiemu postępowi wiedzy i coraz szerszemu asortymentowi leków wprowadzanych na rynek mamy coraz większe możliwości indywidualnego dopasowania leczenia dla danej kobiety.

Aby wydłużyć czas kontynuacji HTZ należy wziąć pod uwagę również możliwości finansowe pacjentki. Istotne znaczenie ma akceptacja krwawień przez pacjentkę [14, 15]. Wiele kobiet, szczególnie po 52. roku życia chciałoby zrezygnować z krwawień z odstawienia, nazywanych często przez pacjentki krwawieniami miesięcznymi [2]. Studd zaleca zmianę terapii cyklicznej na terapię ciągłą u kobiet, które są przynajmniej rok po menopauzie, nie akceptują krwawień, mają obfite, bolesne miesiączki przy stosowaniu obecnej terapii [13].

W naszym badaniu większość pacjentek miała wdrożoną terapię ciągłą w pierwszych 3 latach po menopauzie, bezpośrednio po terapii cyklicznej. Wszystkie pacjentki dobrze tolerowały terapię, a odsetek

krwawień nie był wyższy niż przy terapii ciągłej zastosowanej u kobiet starszych. Tylko 4 pacjentki zrezygnowały z terapii z powodu krwawień występujących w pierwszych 3 mies. terapii ciągłej. Wszystkie pozostałe pacjentki były bardziej zadowolone z obecnej terapii ciągłej, z zastosowaniem niższych dawek, rzadziej występowały objawy uboczne w trakcie tej terapii.

W 1995 roku Doren i wsp. opublikowali dane świadczące o tym, że akceptacja leczenia i wiążąca się z tym kontynuacja doustnej terapii ciągłej wynosiła 93% po roku jej stosowania i 73% po 2 latach. Podobne dane dla terapii cyklicznej wynoszą odpowiednio 66% i 49%. Autorzy ci oceniają, że brak krwawień miesięcznych z odstawienia przy stosowaniu terapii ciągłej dla 90% pacjentek okazał się zasadniczym powodem akceptacji i kontynuacji terapii [5]. Również Hill i wsp. wykazali w swoich badaniach, że po 12 mies. stosowania HTZ terapię ciągłą kontynuuje wyższy odsetek kobiet (68,9%), w porównaniu do 54,4% stosujących terapię cykliczną [7].

Activelle był bardzo dobrze tolerowany przez badane przez nas pacjentki, okazał się tak samo skuteczny w leczeniu dolegliwości menopauzalnych, jak stosowana wcześniej terapia sekwencyjna z wyższymi dawkami estrogenów. Już po pierwszych 3 mies. stosowania terapii ciągłej obniżył się odsetek kobiet zgłaszających występowanie objawów niepożądanych oraz krwawień, wystąpiła poprawa nastroju, zmniejszył się niepokój, lęk, wzrósł poziom samoakceptacji u leczonych kobiet. Analizy skali Greena, oceniające skuteczność zastosowanej terapii w łagodzeniu zarówno objawów wazomotorycznych, jak i dolegliwości sfery psychicznej i seksualnej mogą świadczyć o poprawie jakości życia leczonych kobiet [4]. Oprócz nieprawidłowych krwawień w trakcie stosowania terapii hormonalnej powodem rezygnacji z HTZ jest często lęk przed rakiem sutka i rakiem endometrium [16]. Zdaniem Archera i wsp. doustna ciągła terapia, złożona z estradiolu i norethisteronu skutecznie zapobiega hiperplazji endometrium u zdrowych kobiet po menopauzie [1, 2, 3]. Również Hill i wsp. zaobserwowali zdecydowanie mniejsze zagrożenie rozrostami endometrium, jeśli w trakcie HTZ progestagen stosowano w sposób ciągły [7, 18]. Ryzyko względne (RR) raka endometrium przy stosowaniu ciągłej złożonej HTZ jest niższe w stosunku do kobiet nie otrzymujących nigdy HTZ i wynosi 0,6, natomiast stosowanie ciągłej HTZ w porównaniu do terapii sekwencyjnej zmniejsza ryzyko względne (RR) do 0,3–0,4 [18]. Według Weiderpassa i wsp. względne ryzyko wystąpienia raka endometrium u pacjentek stosujących ciągłą kombinowaną HTZ wynosi 0,7 (0,4–1,0) [16]. W badanej przez nas grupie pacjentek nie zaobserwowano żadnego przypadku rozrostu ani raka endometrium po roku stosowania Activelle.



Wnioski

1. Skojarzona, ciągła terapia z niskimi dawkami estrogenów stanowi alternatywę dla terapii cyklicznej u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym.

2. Jest wygodna, prosta, dobrze tolerowana i skuteczna.

3. Pacjentki przestawione z terapii sekwencyjnej/cyklicznej czują się równie dobrze, jak stosujące terapię sekwencyjną z wyższymi dawkami estrogenów i rzadziej występują u nich objawy uboczne.

Summary

Aim of study: Evaluation of efficacy of therapy with estrogen and gestagen in lower doses (Activelle), its tolerance and side effects prevalence in women in early postmenopausal period, using previously combined or cyclic regimens with higher doses.

Material and methods: 118 women were included into study, 112 of them have finished treatment. The mean age of studied patients was 53,1 years. The mean age of menopause in study group was $49,2 \pm 2,28$ years. For treatment efficacy evaluation we used Green climacteric symptoms scale.

Results: We observed similar level of climacteric symptoms during either sequential or continuous combined therapy with lower estradiol doses (Activelle). Activelle was well tolerated and revealed the same efficacy in treatment of menopausal complains as previously used sequential therapy with higher doses of estrogens. After three months of continuous therapy we noted lower incidence of side effects and bleeding, mood improvement, decreased restlessness and anxiety and increased self-acceptance in treated women.

Key words: menopause, menopausal symptoms, quality of life.

Piśmiennictwo:

1. Archer DF, et al. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (3): 323-9.
2. Archer DF, et al. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686-92.
3. Archer DF, et al. Norethindrone acetate does dependly minimizes bleeding during continuous-combined HRT with 1mg 17 β -estradiol. Poster presented at NAMS, Toronto, 1998.
4. Collins A. Women's health and managed care: promises and challenges. *Women's Health Issues* 1996; 6: 39-44.
5. Doren M, Schneider HP. Long-term compliance of continuous combined estrogen and progestogen replacement in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 25 (2): 99-105.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
7. Hill DA, Weiss NS, LaCroix AZ. Adherence to postmenopausal hormone therapy during the year after the initial prescription: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (2): 270-6.
8. Hunter M. The Women's Health Questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Qal Life Res* 2000; 9: 733-8.
9. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flushes: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 1312-24.
10. Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbaden H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by menopausal and amenorrhoeal indices. *J Clin Endocrinol* 1953; 13: 688-703.
11. North American Menopause Society: NAMS Consensus Opinion No 1 Menopause 1998; 5: 69-76.
12. Rozenbaum H. Hormone replacement therapy: the need for improved treatment options and new form of administration. *Medicographia* 1999; vol. 21, 2: 209-11.
13. Studd J. Guidelines for Switching Postmenopausal Women To Low Dose Period – Free HRT.
14. Sturdee DW. Continuous combined hormone replacement therapy and its effects. *Hosp Med* 1999; 60 (8): 584-7.
15. Ulrich LG, et al. Quality of life and patient preference for sequential versus continuous combined HRT: the UK Kliofer multicenter study experience. UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl 1: S11-17.
16. Weiderpass E, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.
17. Wilson DH, Taylor AW, Mac Lennan AH. Health status of hormone replacement therapy users and non-users as determined by the SF-36 quality-of-life dimension. *Climacteric* 1998; 1: 50-4.
18. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s: report of WHO scientific group. Geneva, WHO Technical Report Series, 1996.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, ICZMP
Rzgowska 281/289
93-338 Łódź

