

Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania

Uterine bleedings during continuous combined hormonal replacement therapy – an attempt to clinically evaluate the problem and the proposal of the management algorithm

Tomasz Paszkowski

Jedną z najczęstszych przyczyn dyskontynuacji hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) jest występowanie podczas jej prowadzenia nieprawidłowego krwawienia z macicy. Szczególnie kłopotliwe są w tym kontekście krwawienia podczas złożonej ciągłej HTZ (zcHTZ). U pacjentek zakwalifikowanych i prowadzonych wg obowiązujących współcześnie algorytmów, krwawienie podczas zcHTZ wymaga spokojnego potraktowania, tak aby pochopna i nieuzasadniona dowodami medycznymi decyzja o odstawieniu HTZ nie pozbawiła pacjentki w okresie pomenopauzalnym długoterminowych i wielopłaszczyznowych korzyści substytucji hormonalnej.

Słowa kluczowe: ciągła hormonalna terapia zastępcza, krwawienia

(Przegląd Menopauzalny 2002, 3: 26–32)

Zaledwie ok. 20 procent kobiet leczonych hormonalną terapią zastępczą (HTZ) kontynuuje ją dłużej niż 2 lata [5]. Jest to wskaźnik naszej nieskuteczności w oferowaniu pacjentkom długoterminowych korzyści estrogenosubstytucji po menopauzie. Odzwierciedleniem skuteczności medycyny menopauzalnej nie jest bowiem aktualny odsetek kobiet danej populacji

otrzymujących HTZ, lecz odsetek kobiet po menopauzie doświadczających w rezultacie tej terapii długotrwałej poprawy jakości życia. Te niezadowolające statystyki zmuszają do poszukiwania przyczyn przerwania HTZ przez pacjentki. Według Karakoca i Erenusa [23] motywy te kształtują się następująco:

III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. med. Tomasz Paszkowski, prof. nadzw. AM



- ▮ epizody nieprawidłowych krwawień z macicy 44,8%
- ▮ obawa przed rakiem 28,9%
- ▮ niechęć do codziennego przyjmowania leku 5,6%
- ▮ inne 20,4%

U podłoża niemal co drugiej decyzji o zaprzestaniu hormonalnej terapii zastępczej leżą nieprawidłowe krwawienia z macicy. Można sądzić, że w większości przypadków decyzje pacjentek nie były uzasadnione względami klinicznymi, lecz u ich podłoża leżał brak wiedzy i wynikający z niego niepokój. Szczególnego znaczenia nabierają w tym kontekście krwawienia podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej (zcHTZ). Negatywny odbiór tych krwawień przez pacjentki wynika z jednej strony z faktu oczekiwania przez nie terapii *bez krwawień*, z drugiej zaś strony z faktu, że dotyczy do głównie kobiet starszych, u których od dłuższego już czasu nie występowały krwawienia z macicy i tym samym nie tolerujących ich nawrotu. Większość kobiet doświadczających krwawień podczas zcHTZ odbiera je jako kłopotliwe i niepokojące [14, 35]. Niestety, nadal wiele pacjentek błędnie interpretuje krwawienie podczas zcHTZ jako sygnał zagrożenia rakiem.

Skala problemu jest duża, albowiem podawane w literaturze przedmiotu odsetki kobiet, u których występują krwawienia z macicy podczas pierwszych 3 mies. zcHTZ wahają się od 50 do 86% [11, 12, 33]. Wraz z upływem czasu odsetek ten maleje. Po upływie 3 mies. u ponad 80% kobiet otrzymujących zcHTZ nie występują krwawienia z macicy. Po 6 mies. HTZ z ciążą

progestagenoterapią atrofię endometrium stwierdzano u 70%, zaś po 18 mies. u 100% [26].

Potencjalne przyczyny krwawień podczas zcHTZ można podzielić na te, które są związane z narządem rodnym oraz te, których pierwotne przyczyny mają źródło poza układem rozrodczym. Trudno ocenić, jak często u podłoża epizodów krwawienia podczas zcHTZ leży błąd pacjentki, polegający np. na nieregularnym przyjmowaniu leku. Należy sądzić, że nie jest to rzadka przyczyna występowania krwawień. Wyeliminowanie jej możliwe jest tylko przy pomocy jednoznacznej i zrozumiałej dla pacjentki informacji na temat sposobu leczenia i konsekwencji braku regularności – źródłem tej informacji musi być lekarz, a nie ulotka załączona do leku.

Pomimo przesłanek teoretycznych za tym przemawiających, mięśniaki macicy nie stanowią znaczącej liczbowo przyczyny krwawień podczas HTZ [1]. Jedynie mnogie mięśniaki podśluzówkowe mogą zwiększać ryzyko nieprawidłowych krwawień podczas złożonej HTZ, zarówno sekwencyjnej, jak i ciągłej. Należy pamiętać o tym, że rozpoznanie mięśniaków macicy przed wdrożeniem HTZ obliuguje do częstszego kontrolnego badania ultrasonograficznego podczas jej prowadzenia oraz do interwencji w przypadku gwałtownego powiększania się mięśniaka.

Szacuje się, że co dziesiąty epizod nieprawidłowego krwawienia z macicy u kobiet pomenopauzalnych spowodowany jest polipem endometrialnym [19]. Jest to również jedna z częstszych przyczyn krwawienia podczas zcHTZ. Transwaginalna ultrasonografia po-

Przyczyny krwawień podczas zcHTZ

związane z narządem rodnym

- ▮ atrofia endometrium
- ▮ polip endometrialny
- ▮ hiperplazja/rak endometrium
- ▮ brak synchronizacji z endogenną czynnością jajników
- ▮ zmiany pseudodoczesnowe
- ▮ nieoptymalna kompozycja E+P
- ▮ mięśniaki macicy
- ▮ zmiany na szyjce macicy
- ▮ guzy jajnika
- ▮ *vaginitis atrophica*

pozagenitalne

- ▮ leki (barbiturany, fenytoina NLPZ, antykoagulanty doustne itp.)
- ▮ choroby jelit (ch. Leśniowskiego-Crohna, ch. Whipple'a, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itp.)
- ▮ nadużywanie alkoholu
- ▮ otyłość
- ▮ choroby tarczycy, nadnerczy, nerek
- ▮ biegunka
- ▮ koagulopatie

błąd pacjentki

Ryc. 1.



zwala z na ogół dużym prawdopodobieństwem podejrzewać polip endometrialny – niekiedy pomocne w postawieniu rozpoznania jest zastosowanie w trakcie USG infuzji soli fizjologicznej do jamy macicy. Histeroskopia jest najpewniejszą metodą diagnostyczną w odniesieniu do polipów endometrialnych. Jakkolwiek złośliwienie polipowato zmienionego endometrium nie jest zjawiskiem częstym – zaleca się usuwanie polipów endometrialnych stwierdzonych podczas HTZ – histeroskopia jest w tych przypadkach metodą z wyboru [13].

Paradoksalnie atrofia endometrium nie gwarantuje braku krwawień – na skutek zaburzeń naczyniowych w obrębie podścieliska, działania proapoptotycznego gestagenów oraz stymulacji przez nie naczyniowego czynnika wzrostu, w zanikowym endometrium może wystąpić krwawienie [15, 18].

W przeciwieństwie do terapii samymi estrogenami, wystąpienie nieprawidłowego krwawienia z macicy podczas zcHTZ nie ma wartości predykcyjnej w odniesieniu do patologicznych rozrostów endometrium [28]. Częstość rozpoznawania hiperplazji endometrium podczas zcHTZ wynosi mniej niż 1% [34], podczas gdy u kobiet pomenopauzalnych nie stosujących HTZ wynosi 5%. Tym samym dość częsta wśród pacjentek obawa, że krwawienie podczas ciągłej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest manifestacją zagrożenia rakiem, nie ma uzasadnienia w medycynie opartej na dowodach naukowych.

Jedną z częstszych przyczyn krwawień podczas zcHTZ jest zastosowanie nieoptymalnej, źle dobranej do indywidualnego profilu pacjentki kompozycji hormonów. Szczególnie dużo uwagi poświęca się w tym kontekście progestagenom. Jest to zrozumiałe, jako że jedynym celem stosowania progestagenów w HTZ jest ochrona endometrium, a nieprawidłowe krwawienie jest najczęstszym przejawem niedostatecznej protekcji śluzówki macicy przed działaniem estrogenów. Progestageny zmniejszają liczbę receptorów estrogenowych, zmniejszają syntezę DNA, modyfikują aktywność czynników wzrostu, indukują aktywność 17 β dehydrogenazy – w ten sposób zmniejszając onkogeny potencjał estrogenów w odniesieniu do tak wysoce estrogenozależnej tkanki, jaką jest śluzówka macicy [29].

Literatura przedmiotu zawiera szereg doniesień, sugerujących lepszą kontrolę krwawień podczas zcHTZ przy użyciu wyższych dawek progestagenu [3, 4]. Po 3 mies. stosowania terapii ciągłej (0,625 mg CEE + MPA) nie krwawiło 72,4% pacjentek otrzymujących dawkę 5 mg MPA i zaledwie 59,0% tych, które otrzymywały 2,5 mg tego progestagenu. Różnica ta okazała się być wysoce znamienna statystycznie ($p < 0,001$). Co ciekawe, trend ów dotyczył wyłącznie pacjentek, u których od ostatniej miesiączki upłynęło mniej niż 3 lata. Natomiast u kobiet 4 lub więcej lat po menopauzie

dawka gestagenu nie wiązała się ze znamiennym obniżeniem ryzyka krwawień podczas zcHTZ (dla dawek 5 i 2,5 mg MPA odsetki kobiet bez krwawień po roku terapii wynosiły w tej grupie odpowiednio 93,8% oraz 89,5%). Autorzy tego doniesienia rekomendują więc stosowanie wyższych dawek gestagenu u pacjentek rozpoczynających zcHTZ, a szczególnie u tych, u których stosunkowo niedawno wystąpiła menopauza. Zbliżone wyniki badań uzyskano, rejestrując epizody krwawień podczas niskodawkowej doustnej zcHTZ [2]. Stosowanie dawki 1 mg E₂ + 0,5 mg NETA wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem krwawień niż zastosowanie przy tej samej dawce estrogenu dawki 0,25 czy 0,1 NETA. Opinia wyrażona w tytule ostatnio opublikowanej pracy *Higher progesterone, less bleeding* [22] nie zawsze jednak potwierdza się w praktyce. Porównując grupy kobiet stosujących przezskórne systemy uwalniające w systemie ciągłym 50 μ g E₂ i 140, 250 lub 400 μ g NETA/24 godz. stwierdzono, że najwyższy odsetek pacjentek z *amenorrhoea* po 3 mies. kuracji (50%) dotyczył plastra 50/140, podczas gdy dawki 50/250 i 50/400 wiązały się ze znamienne niższym procentem pacjentek bez krwawień [30]. Transdermalna zcHTZ przy użyciu dawek E₂/NETA, odpowiednio 50 i 140 μ g wiązała się nie tylko z najniższym odsetkiem krwawień, ale również w grupie tej krwawienia trwały najkrócej (średnio 2,8 dnia/epizod w porównaniu z 3,9 dnia w grupie otrzymującej plaster 50/250) i oceniane były jako najmniej obfite. Wystąpienie histopatologicznych cech hiperplazji endometrium (bez cech atypii) miało miejsce u mniej niż 1% tych pacjentek i epizody te nie wykazywały związku z zastosowaną dawką octanu noretisteronu. Niski, wynoszący zaledwie 0,8% odsetek hiperplazji endometrium stwierdzono również po 2 latach stosowania niskodawkowej przezskórnej zcHTZ z użyciem plastrów uwalniających na dobę 25 μ g E₂ i 0,125 mg NETA [6].

Należy pamiętać, że gestageny różnią się między sobą potencjałem antyproliferacyjnym [24]. A zatem nie tylko dawka, ale i rodzaj progestagenu może wpływać na ryzyko występowania nieprawidłowych krwawień podczas HTZ. Opublikowane niedawno doniesienie badaczy szwedzkich wskazuje, że ryzyko powstania procesów rozrostowych endometrium podczas złożonej HTZ jest większe, gdy stosowane są pochodne progesteronu, zaś jest ono niższe, jeżeli używa się gestagenów pochodnych testosteronu [36].

W prewencji nieprawidłowych krwawień z macicy podczas HTZ ogromnie ważne jest, by lekarz proponował pacjentce substytucję hormonalną *skrojoną na jej indywidualną miarę*. Leczenie schematyczne, bez uwzględnienia indywidualnego zapotrzebowania i preferencji pacjentki, prowadzi do częstych decyzji o zaprzestaniu terapii. Istnienie na rynku ogromnej palety leków do HTZ ułatwia owo indywidualizujące podejście do pacjentki, poprzez wybór drogi podania, sche-



matu kuracji, dawek i rodzaju zarówno estrogenu, jak i progestagenu.

Przed 16 laty Padwick i wsp. [27] opublikowali dane, sugerujące przydatność testu progesteronowego w ocenie skuteczności ochrony endometrium podczas złożonej HTZ. Jednakże publikacje z ostatnich lat [8] nie potwierdziły przydatności testu progestagenowego w przewidywaniu ryzyka krwawień. Jednocześnie wyniki uzyskane przez tych samych autorów sugerują, iż zastosowanie przed wdrożeniem zcHTZ 10-dniowej gestagenoterapii (2 razy dziennie 5 mg MPA), zmniejsza ryzyko wystąpienia krwawień podczas zastępczej terapii hormonalnej.

Van de Weijer i wsp. [37] podjęli próbę oceny związku między występowaniem krwawień podczas zcHTZ, a poziomem estrogenu i progestagenu w surowicy krwi. Jedynie poziom estrogenemii korelował z występowaniem krwawień – dla stężeń estradiolu powyżej 40 pg/mL ryzyko względne wystąpienia krwawienia wynosiło 2,7. Zawartość w surowicy dydrogesteronu nie wpływała na ryzyko krwawienia. Wyniki tej pracy pośrednio sugerują, że dawka estrogenu wpływa na ryzyko krwawienia podczas zcHTZ i że dawki niskie są tu bezpieczniejsze. W kontekście wyników tej pracy szczególnie interesująco przedstawia się doniesienie Grubera i wsp. [17], którzy dokonali dynamicznej analizy profilu endokrynnego dwóch pacjentek, u których rozpoznano raka endometrium po 15 mies. stosowania HTZ (2 mg zmikronizowanego E_2 [codziennie] + 1 mg NETA [wstawki 10-dniowe]). Autorzy ci stwierdzili w 2 godz. po przyjęciu tabletki zawierającej estradiol i octan noretisteronu ponadfizjologiczne poziomy E_2 w surowicy tych pacjentek, wynoszące odpowiednio 418 i 687 pg/mL. Wydaje się, że obok tzw. *poor absorbers* czyli pacjentek, u których podawanie wysokich dawek estradiolu wywołuje niski poziom estrogenemii, istnieją również *super-absorbers*, czyli kobiety, które po podaniu umiarkowanych dawek mają bardzo wysokie poziomy estradiolu w surowicy. Wyjaśnienie tak dużych międzyosobniczych różnic w absorpcji i metabolizmie estrogenów jest trudne i wymaga oceny wielopłaszczyznowej, począwszy od pomiaru wydolności steroidogenezy zarówno jajnikowej, jak i pozagonadalnej, a skończywszy na ocenie enzymatycznej wydolności wątroby. Gruber i wsp. uważają, że u pewnej grupy pacjentek osiągających podczas HTZ ponadfizjologiczne poziomy estrogenemii może dojść do procesu rozrostowego endometrium szczególnie, jeśli gestagen nie jest podawany w sposób ciągły i krócej niż przez 12 dni [17]. Ostatnio opublikowane doniesienia wskazują na ryzyko rozwinienia się raka endometrium nawet podczas sekwencyjnej HTZ z wysokodawkową *wstawką* gestageną dłuższą niż 10 dni [36]. Potencjalne ryzyko rozwinienia się raka endometrium podczas złożonej sekwencyjnej HTZ związane jest prawdopodobnie również z faktem,

iż po zakończeniu krwawienia z odstawienia pozostaje w macicy ok. 1/3 endometrium [15].

Nie potwierdzono istnienia zależności między występowaniem krwawień podczas ciągłej HTZ a poziomem estrogenemii, w odniesieniu do terapii z użyciem skoniugowanych estrogenów (CEE). Buyuk i wsp. [9] stwierdzili, że podczas zcHTZ składającej się z 0,625 mg CEE i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu (MPA) ani poziom E_2 w surowicy, ani BMI nie korelowały z występowaniem krwawień po 1., 5. i 9. cyklu terapii.

Krwawienia podczas zcHTZ występują częściej u pacjentek *przetawionych* z terapii sekwencyjnej na ciągłą [6]. Aby temu zapobiec zaleca się, by u pacjentek uprzednio leczonych metodą sekwencyjną stosować miesieczną przerwę w substytucji hormonalnej przed wdrożeniem zcHTZ.

Szczegółowy wywiad lekarski zebrany w przypadku krwawień podczas zcHTZ pozwala niekiedy na uwidocznienie przyczyn jatrogennych, związanych ze stosowaniem przez pacjentkę innych poza hormonami płciowymi leków. Stosowanie barbituranów czy fenytoiny może na drodze modulowania aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby wpływać na metabolizm egzogennych estrogenów. Z kolei długotrwałe stosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyn z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wywoływać krwawienie w mechanizmie zmian krzepliwości. Innym przykładem interakcji jest wpływ doustnej szeroko spektralnej antybiotykoterapii na fizjologiczną florę bakteryjną jelita grubego, w wyniku czego może ulec zaburzeniu zwrotne wchłanianie estrogenów w tym odcinku przewodu pokarmowego [6].

Nie należy również zapominać o możliwym wpływie chorób jelit, tarczycy, nadnerczy, nerek czy centralnego układu nerwowego na wystąpienie nieprawidłowego krwawienia z macicy podczas HTZ.

Patomechanizm nieprawidłowych krwawień podczas zcHTZ nie jest poznany w pełni. W ostatnich latach pojawiają się prace, poszukujące przyczyn tych epizodów w obrębie biologii molekularnej. Hormonalna terapia zastępcza zmienia ekspresję matriks metaloproteinazy-9 (MMP-9) oraz tkankowego inhibitora MMP (TIMP-1), jak również wpływa na równowagę między tymi molekułami w obrębie endometrium [21]. W patogenezie nieprawidłowych krwawień z macicy rozważana jest również rola lokalnej ekspresji w obrębie endometrium czynników wzrostu o działaniu angiogenetycznym, takich m. in. jak VEGF-A, C, i D, FGF-1 i 2 i angiopoetyny [32].

Ostatnia dekada przyniosła radykalną zmianę zalecanego postępowania w przypadkach krwawień podczas zcHTZ. Współczesna literatura przedmiotu rekomenduje unikanie inwazyjnych metod oceny endometrium w przypadku plamienia lub niewielkiego krwa-



Propozycja algorytmu postępowania w przypadkach krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej

plamienie/niewielkie krwawienie w ciągu pierwszych 3 mies.

- ▶ sprawdź czy pacjentka prawidłowo przyjmuje lek,
 - jeżeli nie zrobiono tego przed wdrożeniem HTZ lub kto inny rekrutował pacjentkę;
- ▶ zbierz dokładny wywiad (interakcje lekowe, choroby współistniejące itd.),
- ▶ przeprowadź badanie ginekologiczne,
- ▶ wykonaj usg przezpochwowe;

jeżeli wyniki ewentualnych badań wymienionych wyżej są prawidłowe lub nie było potrzeby ich wykonywania

- ▶ uspokój pacjentkę,
- ▶ zaproponuj kontynuację HTZ;

plamienie/krwawienie po upływie 3 mies.

jeżeli plamienie/krwawienie ma słabnące nasilenie i jest akceptowane przez pacjentkę

- ▶ zaproponuj kontynuację HTZ;

jeżeli krwawienie nasila się

- ▶ przerwij HTZ,
- ▶ dokonaj oceny endometrium (TVS, histeroskopia, biopsja);

jeżeli ocena endometrium nie wykazuje patologii

- ▶ rozważ powrót do HTZ ze zmianą leku (dawka, rodzaj i droga podania E i P);

krwawienie po okresie amenorrhoea

- ▶ przerwij HTZ,
- ▶ dokonaj oceny endometrium (TVS, histeroskopia, biopsja);

jeżeli ocena endometrium nie wykazuje patologii

- ▶ rozważ powrót do HTZ ze zmianą leku (dawka, rodzaj i droga podania E i P).

Ryc. 2.

wienia pojawiającego się w pierwszych miesiącach zcHTZ w przypadku, gdy rzetelnie wypełniono zalecany panel badań (w tym oceniono sonomorfologię endometrium) przed wdrożeniem substytucji hormonalnej.

Szczegółnej czujności wymaga pojawienie się w trakcie zcHTZ krwawienia z macicy po dłuższym okresie *amenorrhoea*. Leather i wsp. [25] diagnozując 41 takich pacjentek u 2 (4,9%) stwierdzili raka endometrium w 8. roku zcHTZ. Niewątpliwie najbezpieczniejszym dla endometrium schematem HTZ jest terapia

złożona ciągle. Po 5 latach stosowania zcHTZ ryzyko raka endometrium ulega zmniejszeniu o 80% [16, 36] i wynosi 0,2%. Otwartym pozostaje pytanie, ile spośród tych sporadycznie diagnozowanych podczas zcHTZ raków endometrium rozwijało się już przed wdrożeniem substytucji hormonalnej. W tym kontekście szczególne znaczenie posiada wiarygodna ocena endometrium przed wdrożeniem HTZ, dokonana za pomocą ultrasonografii przezpochwowej (rutynowo), a w wybranych przypadkach (np. nieprawidłowe krwa-



wienia z macicy w wywiadzie) za pomocą dodatkowo wykonanej biopsji endometrium. W literaturze przedmiotu ostatnich lat można zaobserwować obniżanie górnej granicy normy wysokości endometrium u kobiet po menopauzie. Coraz więcej doniesień sugeruje, by za taką granicę uznać 4 mm endometrium o homogennej echostrukturze [6].

Szereg publikowanych w ostatnich latach doniesień zawiera analizy porównawcze metod diagnostyki nieprawidłowych krwawień podczas HTZ [10, 13]. Przedmiotem tych opracowań są najczęściej takie metody jak:

- ślepa biopsja endometrialna,
- cytologia (*endo-brush*),
- histeroskopia,
- ultrasonografia przezpochwowa z lub bez infuzji płynu,
- przepływometria dopplerowska.

Histeroskopia wydaje się być metodą najpełniej uzupełniającą diagnostykę ultrasonograficzną endometrium, ponieważ umożliwia celowaną weryfikację histopatologiczną struktur wewnątrzmacicznych [12].

Niektórzy histopatolodzy uważają, że długotrwałe narażenie endometrium na egzogenne gestageny może utrudniać rozpoznanie stanów rozrostowych tej tkanki poprzez łagodzenie cech neotypii czy zmianę architektury gruczołów [31]. W związku z tym sugeruje się, by oceniać histopatologicznie endometrium po 60 dniach od odstawienia złożonej HTZ. Zasób informacji uzyska-

nych z badania histopatologicznego endometrium pozwala nie tylko potwierdzić lub wykluczyć proces nowotworowy, ale może również ukierunkować klinicystę w doborze optymalnej kompozycji hormonalnej dla indywidualnej pacjentki [20]. Wykładniki histopatologiczne proliferacji endometrium stwierdzone podczas zcHTZ wskazują na nieoptymalną dawkę progestagenu. Z kolei brak synchronizacji między gruczołami a podścieliskiem może być wyrazem dysharmonii endometrium w rezultacie złego dobrania dawek estrogenów lub/i progestagenu dla indywidualnej pacjentki [20].

Obecny stan wiedzy uzasadnia traktowanie większości przypadków krwawienia podczas pierwszych miesięcy złożonej ciągłej HTZ jako dopuszczalnego objawu, towarzyszącego w ponad połowie przypadków terapii tego typu. Pacjentka powinna zostać jeszcze przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego poinformowana przez lekarza, że brak krwawień z macicy jest długofalowym celem, a nie natychmiastowym rezultatem ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej.

U pacjentek zakwalifikowanych i prowadzonych wg obowiązujących współcześnie algorytmów, krwawienie podczas zcHTZ wymaga spokojnego potraktowania, ażeby pochopna i nieuzasadniona dowodami medycznymi decyzja o odstawieniu HTZ nie pozbawiła pacjentki w okresie pomenopauzalnym udowodnionych, długoterminowych i wielopłaszczyznowych korzyści substytucji hormonalnej.

Summary

The abnormal uterine bleedings during hormonal replacement therapy constitute one of the most frequent causes of the HRT discontinuation. Bleeding during continuous combined HRT is of special importance. In patients recruited and monitored according to the modern, evidence-based algorithms, bleeding during ccHRT in most cases requires only expectant management as sudden cessation of the hormonal substitution would deprive many of these patients of the multidirectional benefits of HRT.

Key words: continuous hormonal replacement therapy, bleeding

Piśmiennictwo

1. de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, et al. *Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT*. Maturitas 1998; 29: 261-4.
2. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. *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, Pickar JH. *Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding*. Obstet Gynecol 2000; 96: 899-905.
4. Archer DF, Dorin MH, Heine W, et al. *Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate*. Endometrium Study Group. Obstet Gynecol 1999; 94: 323-9.
5. Barret-Connor E. *Evidence-based menopausal health: what's new*. 4th International Symposium Women's Health and Menopause – new strategies; improved quality of life. Washington DC May 19-23, 2001: 29.
6. Bińkowska M. *Krwawienia w czasie stosowania HTZ*. Ginekologia po Dyplomie 2001; 3: 27-34.



7. Brynhildsen J, Hammar M. *Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women.* Menopause 2002; 9: 137-44.
8. Buyuk E, Durmusoglu F, Dokmeci C. *Effect of initial gestagen treatment on bleeding patterns in postmenopausal women receiving continuous combined hormone replacement therapy.* Menopause 1999; 6: 156-60.
9. Buyuk E, Gurler A, Erenus M. *Relationship between circulating estradiol levels, body mass index, and breakthrough bleeding in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy.* Menopause 1998; 5: 24-7.
10. Cameron ST, Walker J, Chambers S, et al. *Comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonography and hysteroscopy to investigate postmenopausal bleeding and unscheduled bleeding on HRT.* Aust NZ J Obstet Gynecol 2001; 41: 291-4.
11. Daren M. *Hormonal replacement regimens and bleeding.* Maturitas 2000; 34 (S1): 17-23.
12. Daren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, et al. *Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy.* Menopause 1999; 6: 299-306.
13. Downes E, Al-Azzawi F. *The predictive value of outpatient hysteroscopy in a menopause clinic.* Br J Obstet Gynecol 1993; 100: 1148-9.
14. Ettinger B, Li DK, Klein R. *Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules.* Fertil Steril 1998; 69: 865-9.
15. Flowers CE Jr, Wilborn WH, Hyde BM. *Mechanisms of uterine bleeding in postmenopausal women receiving estrogen alone or with a progestin.* Obstet Gynecol 1983; 61: 135-43.
16. Grady D, Ernster VL. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimens safe?* J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1088-9.
17. Gruber DM, Wagner G, Kurz C et al. *Endometrial cancer after combined hormone replacement therapy.* Maturitas 1999; 31: 237-40.
18. Grzechocińska B. *Krwawienia u kobiet stosujących hormonalną terapię substytucyjną.* W: Menopauza (red. T. Pertyński). Wyd ADI, Łódź 2000: 41-4.
19. Gull B, Karlsson B, Milsom I, et al. *Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women.* Ultra-sound Obstet Gynecol 1996; 7: 322-7.
20. Habiba MA, Bell SC, AlAzzawi F. *Endometrial responses to hormone replacement therapy: histological features compared with those of late luteal phase endometrium.* Hum Reprod 1988; 13: 1674-82.
21. Hickey M, Higham J, Sullivan M, et al. *Endometrial bleeding in hormone replacement therapy users: preliminary findings regarding the role of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitors of MMPs.* Fertil Steril 2001; 75: 288-96.
22. *Higher progesterone, less bleeding.* Health News 1999; 5: 5.
23. Karakoc B, Erenus M. *Compliance considerations with hormone replacement therapy.* Menopause 1998; 5: 102-6.
24. King RJ, Whitehead MI. *Assessment of the potency of orally administered progestins in women.* Fertil Steril 1986; 46: 1062-6.
25. Leather AT, Savvas M, Studd JW. *Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women.* Obstet Gynecol 1991; 78: 1008-10.
26. Magos AL, Brincat M, Studd JWW et al. *Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestagen therapy in postmenopausal women.* Obstet Gynecol 1985; 65: 496-99.
27. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. *A simple method for determining the optimal dose of progestin in postmenopausal women receiving estrogens.* N Engl J Med 1986; 315: 930-4.
28. Pickar JH, Archer DF. *Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy?* Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland). Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1178-83.
29. Reid RL. *Progestins in hormone replacement therapy: impact on endometrial and breast cancer.* J Soc Obstet Gynecol Can 2000; 22: 677-81.
30. Rhone-Poulenc-Rorer. *Final Study Report – Estradiol/Norethisterone Transdermal Delivery System (RPR106552D).* USA 1996. Data on file – Novartis sp. z o. o.
31. Richart RM. *Symposium participant: global options for postmenopausal hormone therapy.* Contemp Obstet Gynecol 2000 (suppl-Jan); 1: 2-26.
32. Smith SK. *Angiogenesis and menstrual disorders.* 8th European Postgraduate Teaching Course in Obstetrics and Gynecology. Davos, Switzerland, March 23-27, 2002. Proceedings: 104-12.
33. Sobczuk A. *Hormonalna terapia zastępcza a problem krwawień.* W: Menopauza (red. T. Pertyński). Wyd. ADI, Łódź 2001: 99-109.
34. Sturdee DW. *Continuous combined HRT.* In: Perspectives in Gynecology and Obstetrics (ed. FG Gomez, S Palacios) 1999: 93-100.
35. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. *Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy.* Hum Reprod 2000; 15: 7-17.
36. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. *Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1131-7.
37. van de Weijer PH, Barentsen R, de Vries M, et al. *Relationship of estradiol levels to breakthrough bleeding during continuous combined hormone replacement therapy.* Obstet Gynecol 1999; 93: 551-7.

Adres do korespondencji

III Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

