

# Wpływ terapii przezskórnej na profil krwawień oraz jakość życia kobiet w okresie okołomenopauzalnym

## *Influence of transdermal therapy on bleeding patterns and life quality of perimenopausal women*

Anna Sobczuk<sup>1</sup>, Grzegorz Surkont<sup>2</sup>, Agnieszka Wilamowska<sup>3</sup>, Tomasz Pertyński<sup>1</sup>

*Badano tolerancję i skuteczność w leczeniu objawów klimakterycznych terapii hormonalnej (HT) opartej na podawaniu 17 $\beta$ -estradiolu przezskórnie (50 mikrogramów/24 godz.) oraz mikronizowanego progesteronu dopochwowo (2 razy 50 mg). Grupę badaną stanowiło 80 kobiet w wieku 45 do 55 lat – 42 z nich otrzymywały HT wg schematu sekwencyjnego, zaś 38 otrzymywało tylko estrogenoterapię. W oparciu o skalę Greene'a stwierdzono istotną poprawę jakości życia już po 4 tyg. stosowanej terapii, z dalszą poprawą po kolejnych 2 mies. terapii. Zaobserwowano bardzo niski odsetek krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek otrzymujących złożoną sekwencyjną HT. Po 3 mies. terapii nieprawidłowe krwawienia występowały u 19,1% pacjentek, a po 6 mies. terapii krwawienia lub plamienia zgłaszało 4,8% badanych. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w zakresie grubości i struktury echa endometrium po 3 i 6 mies. kuracji. W grupie kobiet stosujących terapię sekwencyjną (E+P) 3 pacjentki przerwały leczenie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, 2 (4,9 proc.) z powodu plamień lub acyklicznych krwawień, 1 (2,4 proc.) z powodu dokuczliwych zaparć w drugiej fazie cyklu. W grupie drugiej, stosującej tylko plastry z estradiolem (ET) z terapii zrezygnowała tylko 1 pacjentka z powodu przybrania na wadze. Pozostałe pacjentki (95%) bardzo dobrze tolerowały terapię HT/ET. Pacjentki stosujące tylko estrogenoterapię (ET) w postaci plastrów zgłaszały mniej działań niepożądanych niż pacjentki stosujące terapię złożoną (E+P).*

**Słowa kluczowe:** menopauza, objawy klimakteryczne, terapia hormonalna, jakość życia

(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 55–59)

Menopauza nie jest chorobą, ale zachodzące w tym okresie zmiany fizjologiczne związane z narastającym deficytem estrogenów mogą być przyczyną wielu problemów zdrowotnych, którym towarzyszy często poczu-

cie dyskomfortu i obniżonej jakości życia. Najbardziej typowe dolegliwości menopauzy to uderzenia gorąca i nocne poty [1]. Uderzeniom gorąca często towarzyszą: kołatanie serca i uczucie lęku, zaburzenia snu, które po-

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

<sup>2</sup> Poradnia Uroginekologiczna, Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

<sup>3</sup> Przychodnia Specjalistyczna Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Przychodni: dr n. med. Piotr Woźniak



wodują uczucie narastającego zmęczenia, drażliwość oraz zaburzenia koncentracji, utrudniając tym samym codzienną aktywność i pogarszając jakość życia kobiety.

Szacuje się, że uderzenia gorąca występują u blisko 85% kobiet, z czego 10–15% wymaga leczenia. Nie znamy bezpośredniej przyczyny uderzeń gorąca, związanych z menopauzą [1]. Wiadomo jednak, że stosowanie estrogenów zmniejsza częstość występowania i nasilenie tego objawu [2].

Dzięki coraz szerszej gamie preparatów hormonalnych dostępnych na naszym rynku, obecnie mamy coraz większe możliwości bardziej racjonalnego stosowania substytucji hormonalnej, indywidualnie dostosowanej zarówno do wieku, ogólnego stanu zdrowia oraz oczekiwań pacjentek. Coraz częściej do pozajelitowego podawania leków wykorzystywane są systemy transdermalne. Ta droga podawania leku często jest lepiej akceptowana przez pacjentki, nie tylko z powodu wygody stosowania, ale przede wszystkim z powodu większego bezpieczeństwa takiej terapii. Lek podawany transdermalnie wymaga stosowania mniejszych dawek niż lek stosowany doustnie, przez co jest bezpieczniejszy i lepiej tolerowany przez pacjentki. Te zalety są szczególnie istotne dla osób przyjmujących długotrwale wiele leków z powodu scho-

rzeń ogólnych. Stosowanie drogi pozajelitowej jest szczególnie zalecane u pacjentek z nadciśnieniem, z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, z hipertrójgliceremią, z żylakami i ryzykiem choroby zatorowo-zakrzepowej oraz z kamicą pęcherzyka żółciowego. Proponując wybrany schemat leczenia hormonalnego, należy uwzględnić preferencje pacjentki co do drogi podania preparatu, jak i wiele czynników pozamedycznych, m.in. możliwości finansowe pacjentki, akceptację comiesięcznych krwawień, poziom wykształcenia pacjentki (zdolności percepcji) szczególnie, gdy zalecamy stosowanie dwóch preparatów metodą cykliczną czy sekwencyjną.

## Materiał i metody

Badaniem objęto kobiety w okresie okołomenopauzalnym, zgłaszające się do Poradni Menopauzy ICZMP w Łodzi z powodu nasilonych objawów wypadowych. Z grupy pacjentek zdecydowanych na leczenie hormonalne, wybrano 80 kobiet, którym z uwagi na towarzyszące schorzenia ogólne zaproponowano terapię przeskórną. Wszystkie otrzymywały 2 razy w tyg. przeskórną 17 $\beta$ -estradiol w dawce 50 mcg/dobę (plastry Estradot). Pacjentki z zachowaną macicą otrzymywały dodatkowo przez ostatnie 2 tyg. cyklu progestagen dopochwowo (Luteina 2 razy dziennie 50 mg).

Zastosowano następujące kryteria włączenia do badania:

- ▶ kobiety w wieku 45–55 lat, nieregularnie miesiączkujące (przerwa w miesiączkowaniu nie dłuższa niż 5 mies.),
- ▶ nasilenie objawów klimakterycznych – 20 lub więcej punktów wg punktowej skali Greene'a [skala obejmuje 23 objawy klimakteryczne, z których każdy oceniany jest od 0 (brak objawu) do 3 punktów (duże nasilenie objawu): maksymalna liczba punktów – 69].

W czasie pierwszej wizyty przeprowadzano dokładny wywiad, aby wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do TH, badanie ginekologiczne z pobraniem cytologii, badanie palpacyjne piersi, mammografię oraz badanie USG TV. W trakcie wizyt kontrolnych po 3 i 6 mies. oceniano nasilenie objawów wypadowych mierzonych w skali Greene'a, regularność i nasilenie krwawień, tolerancję zastosowanej terapii i ewentualne występowanie objawów ubocznych.

Badane podzielono na II grupy:

- ▶ grupa I – 42 pacjentki z zachowaną macicą – u których zastosowano sekwencyjnie plastry Estradot 50 i Luteinę dopochwowo przez ostatnie 2 tyg.,
- ▶ grupa II – 38 pacjentek po operacji usunięcia macicy – u których zastosowano tylko plastry Estradot 50.

## Wyniki

Spośród zakwalifikowanych do badania 80 kobiet; leczenie kontynuowało 76 pacjentek (96,3%). Średni

**Tab. I. Charakterystyka badanej grupy, schorzenia towarzyszące**

Schorzenia współistniejące	Liczba (n = 80)	Odsetek %
otyłość (BMI >30)	28	35
zaburzenia gospodarki lipidowej	30	37,5
nadciśnienie	12	15
cukrzyca	5	6,2
choroba wrzodowa żołądka lub dolegliwości jelitowe	10	12,5
kamica pęcherzyka żółciowego	8	10
żylaki kończyn dolnych	19	23,7

**Tab. II. Częstość występowania acyklicznych krwawień/plamień w czasie leczenia**

Czas trwania terapii	Po 3 mies.	Po 6. mies. liczba (%)
pacjentki z okresowym krwawieniem	8 (19,1%)	2 (4,8%)
pacjentki bez krwawień	34 (80,9%)	38 (95,2%)
razem	42	40



wiek badanych wynosił 51,4 lat (SD 3,3). 3 pacjentki z grupy I zrezygnowały z leczenia; 2 z powodu powtarzających się acyklicznych krwawień oraz 1 z powodu zaparć powtarzających się w II fazie cyklu, które łączyła z zastosowaną terapią. W grupie II zrezygnowała z terapii 1 pacjentka z powodu przybrania na wadze (3,5 kg w ciągu 3 mies.).

Większość badanych kobiet zgłaszała współistnienie innych schorzeń ogólnych, najczęściej były to otyłość i zaburzenia gospodarki lipidowej oraz żylaki kończyn dolnych.

W pierwszych 3 mies. leczenia 8 kobiet z grupy I zgłaszało acykliczne krwawienia lub plamienia; z tego powodu 2 badane zrezygnowały z dalszej terapii. Po 6 mies. okresowe plamienia zgłaszały 2 pacjentki, ale żadna z nich nie przerwała leczenia (tab. II). W czasie trwania badania u żadnej z pacjentek nie zaobserwowano skoków ciśnienia, ani objawów zapalenia żył.

Badano nasilenie objawów wypadowych przed i w trakcie kuracji. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były uderzenia gorąca i nocne poty, zaburzenia snu, drażliwość, zmienność nastroju, płaczliwość, rzadziej depresję. Ustępowanie objawów wypadowych większość badanych zauważyła już w pierwszych 4 tyg. leczenia (tab. III).

Analizowano częstość występowania objawów niepożądanych w trakcie kolejnych wizyt. W miarę trwania terapii obserwowano coraz mniejsze ich nasilenie.

Po 6 mies. leczenia zaledwie 6 kobiet zgłaszało różne dolegliwości (okresowo ból piersi, bóle głowy, wzdęcia), ale nie były one powodem odstawienia leku. Acykliczne plamienia lub krwawienia zgłaszały zaledwie 2 pacjentki. (tab. IV). Tolerancja preparatu w przebiegu całej kuracji była bardzo dobra. Nie obserwowano uczulenia na plastry ani przypadków odklejenia się plastra przy normalnej aktywności.

**Tab. III. Nasilenie objawów wypadowych przed leczeniem oraz po 3 i 6 mies. HT – punktowa skala Greene'a**

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
zmiana liczby punktów po 3 mies. terapii	wzrost	2	4,0	1	2,7	3	3,7
	brak zmian	1	2,0	0	0,0	0	0,0
	spadek	39	94,0	37	97,3	77	96,3
zmiana liczby punktów po 6 mies. terapii	wzrost	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	brak zmian	1	2,5	0	0,0	1,0	1,3
	spadek	39	97,5	37	100	76	98,7

**Tab. IV. Występowanie objawów ubocznych podczas HT**

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
mastalgia	po 3 mies.	6	14,2	3	7,8	9	11,2
	po 6 mies.	2	4,7	1	2,6	3	3,9
uczucie pełności, wzdęcia	po 3 mies.	3	7,1	1	2,6	4	5
	po 6 mies.	1	2,3	0	0,0	1	1,3
zaparcia	po 3 mies.	1	2,3	0	0,0	1	1,2
	po 6 mies.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ból głowy	po 3 m-cach	2	4,7	2	5,2	4	5
	po 6 m-cach	1	2,3	1	2,6	2	2,5
krwawienia plamienia	po 3 mies.	8	19,0			8	10
	po 6 mies.	2	4,7			2	2,5
uczulenie na plaster	po 3 mies.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	po 6 mies.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
odklejanie plastra	po 3 mies.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	po 6 mies.	0	0,0	0	0,0	0	0,0



**Tab. V. Akceptacja stosowanego leczenia**

	Akceptacja terapii	Rezygnacja z terapii
grupa I	39 (95,2%)	3 (7,1 %)
grupa II	37 (97,3%)	1 (2,7%)
razem	76 (5%)	4 (95 %)

Wysoka skuteczność leczenia i dobra tolerancja plastrów miały wpływ na chęć kontynuowania terapii i akceptację stosowanego leczenia.

## Dyskusja

Postępowaniem z wyboru w leczeniu nasilonych dolegliwości klimakterycznych jest zastosowanie terapii hormonalnej. Nie wszystkie pacjentki decydują się jednak na leczenie hormonalne. Szacuje się, że w Polsce tylko 6% kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym stosuje terapię hormonalną (HT). Zasadniczym powodem początkowych niepowodzeń terapii są krwawienia z macicy, które zdaniem Grady i wsp. obniżają liczbę pacjentek zadowolonych z terapii do 80% [2].

W naszym badaniu 42 pacjentki miały wdrożoną terapię kombinowaną sekwencyjną oraz 38 wyłącznie estrogenoterapię przezskórną. Zdecydowana większość pacjentek dobrze tolerowała terapię, a odsetek krwawień w grupie pacjentek stosujących kombinowaną sekwencyjną terapię był niższy niż opisywany w piśmiennictwie [2–6]. Tylko 2 pacjentki zrezygnowały z terapii, z powodu krwawień występujących w pierwszych 3. mies. terapii. Mniej objawów ubocznych zgłaszały pacjentki stosujące wyłącznie plastry.

Przy wdrażaniu terapii hormonalnej bardzo ważnym momentem jest uzyskanie akceptacji pacjentki co do wybranego schematu leczenia oraz drogi podawania.

Przezskórna HT uważana jest za bardziej fizjologiczną, gdyż umożliwia zachowanie bardziej stabilnego stężenia estradiolu w surowicy krwi. Wiele kobiet lepiej toleruje terapię przezskórną, ze względu na brak objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Przezskórna droga podania estrogenów pozwala uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia hormonu

przez wątrobę. Dzięki temu zastosowana dawka leku jest mniejsza i wywiera łagodniejszy wpływ na metabolizm komórek wątrobowych niż terapia doustna [7–9].

Pacjentki uczestniczące w badaniu, które wcześniej stosowały inne rodzaje terapii hormonalnej podkreślały, że zaletą zaproponowanej w tym badaniu terapii jest wygoda i dyskrecja, brak interakcji z innymi lekami. Mała powierzchnia zastosowanych plastrów III generacji (5 cm kwadratowych), opartych na technologii DOT Matrix powoduje lepsze przyleganie do skóry na mniejszej powierzchni niż standardowych plastrów i rzadziej daje odczyny alergiczne. W plastrach tych nośnikiem leku jest akryl, a funkcję adhezyjną pełni silikon, zapewniając dobre przyleganie plastra nawet podczas kąpieli, pływania w basenie czy gimnastyki. Większość badanych kobiet dobrze akceptowała stosowanie progestagenu dopochwowo, oceniła tę drogę podawania jako mało kłopotliwą, choć część badanych uważa, że wygodniejsze jest stosowanie tabletek dopochwowych z dołączonym aplikatorem. Nie zaobserwowano odczynów miejscowych, tylko u 1 badanej wystąpiły objawy grzybicy. Drogę dopochwową lepiej akceptowały pacjentki stosujące równocześnie inne leki internistyczne.

Dzięki szybkiemu postępowi wiedzy i coraz szerszemu asortymentowi leków wprowadzanych na rynek mamy coraz większe możliwości indywidualnego dopasowania leczenia dla danej pacjentki. Wydają się, że takie skomponowanie sekwencyjnej terapii estrogenowo-progestagenowej (podanie progestagenu drogą pozajelitową, podobnie jak estrogenowi), u kobiet obciążonych schorzeniami ogólnoustrojowymi zwiększa bezpieczeństwo terapii, zmniejsza liczbę działań niepożądanych, przy zachowaniu podobnej skuteczności, jak w terapii doustnej [10].

## Wnioski

Połączenie nowoczesnej przezskórnej estrogenoterapii z progestagenem podawanym drogą dopochwową wydaje się być bezpiecznym, skutecznym i wygodnym rodzajem HT, zalecanej szczególnie kobietom ze współistniejącymi schorzeniami internistycznymi.

### Summary

*A group of 80 women (51.4±3.3 years), having commenced transdermal HT – matrix patches with 17β-estradiol, entered this study. The observational period – six months of HT. The following parameters were under evaluation: climacteric symptoms intensity, side – effects estimation, patch detachment frequency, general efficacy of the treatment. Obtained results: Transdermal therapy is an effective and safe kind of HT especially in patients additionally encumbered by general illnesses.*

**Key words:** menopause, menopausal symptoms, hormonal therapy, quality of life



## Piśmiennictwo

1. Ibarra de Palacios P, Schmidt G, Sergejew T, et al. *Comparative study to evaluate skin irritation and adhesion of Estradot and Climara in healthy postmenopausal women.* Climacteric 2002; 5 (4): 383-9.
2. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, et al. *Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy.* Obstet Gynecol 2003; 102 (6): 1233-39.
3. Hillard T. *Evaluation and Management of the HRT Candidate.* Int J Fertil 1997; 42 Suppl 2: 347.
4. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. *Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women.* Gastroenterology 1991; 100: 482-8.
5. Samsioe G. *HRT in Europe.* Int J Fertil 1995; 40 Suppl 3: 124.
6. Toole J, Silagy S, Maric A, et al. *Evaluation of irritation and sensitisation of two 50 microg/day oestrogen patches.* Maturitas 2002; 43 (4): 257-63.
7. Pertyński T, Stachowiak G. *Przeznaczenie podawanie 17-beta estradiolu. Postęp w hormonalnej terapii zastępczej?* Prz Menopauz 2004; 3: 41-8.
8. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. *Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women.* Thromb Haemost 2001; 85: 619-25.
9. Connell EB. *Przeznaczenie leczenia estrogenami.* Med po Dyp 1998; 3: 45-52.
10. Palacios S. *Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women.* Mauritas 1999; 33: 1-13.

## Adres do korespondencji

dr n. med. **Anna Sobczuk**  
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy  
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi  
ul. Rzgowska 281/289  
93-338 Łódź  
tel. +48 42 271 15 07

