Przejście z doustnej antykoncepcji hormonalnej na hormonalną terapię zastępczą u pacjentek premenopauzalnych

The switch from oral contraception to hormonal replacement therapy in premenopausal women

Tomasz Paszkowski, Wojciech Wrona

III Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2006; 6: 402–408

Streszczenie

Autorzy szczegółowo omawiają zmiany hormonalne w organizmie kobiety w okresie przejścia menopauzalnego, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na płodność. W najnowszym piśmiennictwie zaleca się przestawianie pacjentki przedmenopauzalnej z doustnej antykoncepcji hormonalnej (DAH) na hormonalną terapię zastępczą (HTZ) – w pracy przedstawiono zalecane współcześnie algorytmy dokonywania tej zmiany oraz podkreślono wielokierunkowe korzyści zdrowotne przejścia z DAH na HTZ.

Słowa kluczowe: doustna antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza, premenopauza

Summary

Hormonal changes that take place in the organism of a premenopausal women, especially with respect to her fertility potential, have been reviewed in detail by the authors of this paper. It is recommended to switch a premenopausal women from oral contraception (OC) to hormonal replacement therapy (HRT) – this paper presents the algorithms how to make such a switch and presents the multidirectional health benefits for the patients.

Key words: oral contraception, hormonal replacement therapy, premenopause

Fizjologia okresu przejścia menopauzalnego

Premenopauza definiowana jest w dwojaki sposób: jako całość wieku reprodukcyjnego kobiety od *menarche* do momentu wystąpienia ostatniego krwawienia miesiączkowego lub jako kilkuletni okres bezpośrednio poprzedzający menopauzę [1]. W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji kwestionujących precyzję definicji i przydatność kliniczną terminu *premenopauza*. W roku 2001 grupa ekspertów amerykańskich, kanadyjskich i australijskich, reprezentujących m.in. NAMS (*North American Menopause Society*) i ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) zaproponowała nową terminologię stadiów starzenia prokreacyjnego kobiet – STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) [2]. W obrębie tej klasyfikacji pomiędzy stadiami -2 a 0 (lata w stosunku do menopauzy) występuje okres przejścia menopauzalnego (*menopausal transition*). Termin ten zyskuje coraz większą popularność, szczególnie w literaturze anglojęzycznej ostatnich lat. Okres przejścia menopauzalnego (OPM) dzieli się wg terminologii STRAW na wczesny (-2), kiedy występuje zmienność długości cyklu miesiączkowego (powyżej 7 dni) oraz późny (-1), kiedy wypadają co najmniej 2 cykle i występuje *amenorrhoea* trwająca co najmniej 60 dni. Okres przejścia menopauzalnego poprzedzony jest wg terminologii systemu STRAW okresem pauzy rozrodczej (*reproductive interval*), trwającym od stadium -5 do stadium -3. Okres ten charakteryzuje się na ogół regularnymi cyklami miesiączkowymi i jedynie w swojej późnej fazie (-3) cechuje się wzrostem FSH utrzymującym się

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-594 Lublin,
e-mail: tomasz.paszkowski@am.lublin.pl

następnie przez wczesny i późny okres przejścia menopauzalnego. Odpowiednikiem okresu pauzy reprodukcyjnej jest często używany w literaturze ostatnich lat termin *zaawansowany wiek rozrodczy* (*advanced reproductive age*), którego początek definiowany jest różnie, przez niektórych autorów nawet od 35. roku życia.

Nomenklatura zaproponowana w systemie STRAW różni się od definicji wcześniej rekomendowanych przez WHO [3] oraz CAMS (*Council of Affiliated Menopause Societies*) [4], które to definicje zawierały nakładające się na siebie okresy premenopauzy, perimenopauzy, przejścia menopauzalnego i klimakterium. Podstawą do krytyki definicji WHO jest również fakt, że zaledwie u 67% pacjentek istnieje zgodność między samooceną ich stanu menopauzalnego a statusem menopauzalnym wg kryteriów WHO [5].

Istnieją również mniej precyzyjne aniżeli STRAW definicje okresu przejścia menopauzalnego. U podłoża takiej terminologii leży założenie, iż OPM zaczyna się u każdej kobiety w innym punkcie czasowym, którego wyznacznikiem jest pojawienie się pierwszych objawów ustawania funkcji endokrynnej jajnika, takich jak nieregularność cyklu miesiączkowego. Definiowany wg kryterium objawowego okres przejścia menopauzalnego rozpoczyna się średnio w wieku 45,1 lat życia (95% przedział ufności: 39–51 lat) i trwa przeciętnie 5,0 lat (95% przedział ufności: 2–8 lat) [6]. Istnieje zatem bardzo duża zmienność osobnicza w zakresie ram czasowych OPM.

Nie istnieje idealny marker biochemiczny statusu menopauzalnego kobiety [6, 7]. Poziom FSH zaczyna wzrastać ok. 6 lat przed menopauzą, podczas gdy poziom LH podnosi się później (ok. 4 lata przed ostatnim krwawieniem miesiączkowym). Duże znaczenie praktyczne ma fakt, iż poziom estradiolu we krwi w latach poprzedzających ostatnią miesiączkę nie spada stopniowo. Do 6–12 mies. przed ostatnią miesiączką poziom E_2 jest prawidłowy lub nawet podwyższony [8]. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że sprzężenie zwrotne FSH-inhibina bardziej aniżeli FSH-estradiol odzwierciedla proces starzenia się jajników.

Wydaje się, iż markerem biochemicznym najbliższym zgodności ze statusem menopauzalnym jest poziom inhibiny [9–11]. Wydolność ujemnego sprzężenia zwrotnego inhibina-FSH jest najlepszym znanym markerem reaktywności aparatu pęcherzykowego jajników. Poziom inhibiny obniża się już od 35. roku życia – przyspieszenie spadku jej poziomu w surowicy występuje ok. 40. roku życia i spadek ten pozostaje w ścisłej korelacji ze spadkiem płodności w tym okresie życia. Obecny stan wiedzy pozwala na stwierdzenie, że wzrost stężenia FSH we wczesnej perimenopauzie jest wynikiem spadku stężenia inhibiny a nie estradiolu.

W okresie przejścia menopauzalnego spada także produkcja androgenów, zarówno przez jajnik (w mniejszym stopniu), jak i przez nadnercza (w stopniu znacznie większym) [12].

Najważniejszymi elementami *milieu* endokrynnego kobiety, towarzyszącymi starzeniu się jajników są [12–17]:

- spadek wytwarzania bioaktywnych dimerów inhibiny (inhibiny A w fazie lutealnej; inhibiny B w fazie folikularnej);
- wzrost wydzielania E_2 i spadek wydzielania FSH we wczesnej fazie folikularnej;
- skrócenie fazy folikularnej;
- przedwczesny wzrost stężenia progesteronu i postępująca niewydolność lutealna;
- wcześniejszy pik LH;
- spadek liczby i jakości oocytów;
- spadek proliferacji i wzmożenie apoptozy komórek ziarnistych;
- nieprawidłowe dojrzewanie jądrowe i cytoplazmatyczne oocytu;
- rozregulowanie dwukierunkowej komunikacji między komórką jajową a komórkami ziarnistymi.

Wśród kobiet w wieku 45–55 lat spotykamy 3 grupy pacjentek: 1) regularnie miesiączkujące bez objawów wypadowych; 2) nieregularnie miesiączkujące od co najmniej roku; 3) niemiesiączkujące od co najmniej roku [1]. Liczebność drugiej spośród tych kategorii kobiet wzrasta w miarę zbliżania się do menopauzy.

Jeden z najbardziej fascynujących fenomenów biologii rozrodu człowieka polega na tym, że dojrzewający w pęcherzyku jajnikowym oocyt nie ma bezpośredniego dostępu do łożyska naczyniowego. Ostatnią unaczynioną warstwą ściany pęcherzyka przedowulacyjnego jest *teca interna*. Tym samym *naturalną odżywkę* dojrzałego oocytu stanowi płyn pęcherzykowy. Ostatnie lata przyniosły interesujące doniesienia na temat roli niehormonalnych składników płynu pęcherzykowego w regulacji płodności kobiety w okresie przedmenopauzalnym [18–20]. W procesie *porozumiewania się* oocytu z komórkami ziarnistymi istotną rolę odgrywają takie m.in. cytokiny, jak insulinowe czynniki wzrostu 1 i 2, epidermalny czynnik wzrostu, czynnik wzrostu guza alfa i beta, czynnik wzrostu fibroblastów, interleukina-1, czynnik martwicy guza alfa czy wreszcie naczyniowy endotelialny czynnik wzrostu (VEGF). VEGF jest angiogenną cytokiną produkowaną przez komórki ziarniste. Poziom VEGF w płynie pęcherzykowym wzrasta u kobiet w późnej premenopauzie, co ma odzwierciedlać zmiany niedokrwienne w obrębie ściany pęcherzyka Graafa [19]. W przebiegu prawidłowego cyklu miesiączkowego w wieku rozrodczym, po szczycie LH dochodzi do gwałtownego przemodelowania mikrokrążenia w obrębie *teca interna* zapewniającego odpowiednie dotlenienie środowiska wewnątrzpęcherzykowego, zawierającego wzgórek jajonośny z oocytem przedowulacyjnym. Jeżeli mechanizm ten zawodzi, oocyt w warunkach niedotlenienia jest bardziej narażony na aberracje chromosomalne, co tłumaczy relatywnie częste występowanie u kobiet w okresie przedmenopauzalnych takich niepowodzeń rozrodu, jak poronienia samoistne czy malformacje płodów.

Płodność kobiety w późnym okresie rozrodczym

Wraz z wiekiem i spadkiem rezerwy jajnikowej dochodzi do spadku proliferacji i nasilenia apoptozy w zluteinizowanych komórkach ziarnistych [21]. Zjawisko starzenia się pęcherzyków jajnikowych wiąże się ze spadkiem całkowitej liczby komórek ziarnistych na pęcherzyk, czemu towarzyszy zmniejszanie się wytwarzanie bioaktywnych dimerów inhibiny. Trwa debata na temat pierwotnej przyczyny starzenia się układu rozrodczego. Nie wiemy, czy elementem wywołującym kaskadę skutków biologicznych jest przysadka powodująca poprzez dysfunkcję gonady zaburzenia funkcji komórek ziarnistych i w ostateczności oocytu. Niezależnie od tego, na jakim poziomie układu regulacyjnego dochodzi do zmian pierwotnych, ostatecznym celem zmian składających się na proces starzenia się prokreacyjnego kobiety jest oocyt. Najważniejsza rolę w starzeniu się oocytu odgrywają prawdopodobnie komórki ziarniste, pozostające w całym okresie rozrodczym w stanie dwukierunkowej komunikacji z komórką jajową (*cross-talk*). To właśnie zakłócenie prawidłowej współpracy komórek ziarnistych z oocytem w zakresie formowania *drugiego mózgu* komórki jajowej, jakim jest centrosom, leży u podłoża starzenia się gamety żeńskiej [22–24]. W rezultacie tego procesu centrosom traci swą precyzję w wytwarzaniu wrzeciona podziałowego. W ok. 80% oocytów pochodzących od kobiet po 40. roku życia wykazano zaburzenia wrzeciona podziałowego – od subtelnych uszkodzeń struktury mikrotubul aż do pełnej dezorganizacji płytki metafazalnej [22]. Nawet subtelne nieprawidłowości w budowie centrosomu mogą skutkować przeniesieniem chromosomów poza płytkę metafazalną. Zaburzenia szkieletu cytoplazmatycznego w starszych komórkach jajowych są przyczyną powstawania aneuploidii. Spośród różnych rodzajów aneuploidii najczęściej występują te, które są rezultatem zaburzeń dystrybucji chromosomów podczas pierwszego podziału mejotycznego. To właśnie aneuploidia odpowiedzialna jest – zdaniem wielu autorów – za obniżoną płodność i zwiększoną częstość błędów rozrodu u kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym [21].

Płodność kobiety w okresie przejściowym stopniowo zmniejsza się w rezultacie wielu zjawisk [7, 25]. W wieku 37–38 lat rozpoczyna się faza przyspieszonej utraty pęcherzyków jajnikowych spośród puli ok. 25 tys. obecnych w gonadach kobiety w tej grupie wiekowej (w momencie urodzin płodu żeńskiego wielkość tej puli to ok. 2 mln pęcherzyków). W ciągu kilkunastu lat, jakie pozostają do menopauzy, kobieta straci w szybkim tempie kolejne dwadzieścia kilka tysięcy pęcherzyków, by w momencie ostatniego krwawienia miesiączkowego zachować ich w jajnikach ok. tysiąca.

Częstość występowania cykli bezowulacyjnych zaczyna istotnie wzrastać na 2 do 8 lat przed ostatnim krwawieniem miesiączkowym. Z punktu widzenia kobiety ogromne znaczenie ma fakt istnienia w tym okresie jej życia bardzo dużej zmienności osobniczej w zakresie występowania jajeczkowania [6]. Według Bongaartsa prawdopodobieństwo wystąpienia cyklu bezowulacyjnego zawiera się u kobiety w wieku 40 lat w przedziale od 23–40%, podczas gdy w wieku 45 lat przedział ten wynosi 40–80% [25]. Oznacza to, że w 45. roku życia prawdopodobieństwo jajeczkowania w przebiegu cyklu może równie dobrze wynosić 20, jak i 60%. Trudno zatem płodność kobiety w tym okresie życia uznać za przewidywalną. Uważa się, że dopóki nie stwierdza się hipergonadotropinemii na poziomie FSH >20 IU/l i LH >30 IU/l kobiety w premenopauzie nie są wolne od ryzyka nieplanowanej ciąży.

Doustna antykoncepcja hormonalna w okresie przejścia menopauzalnego

Jednym z najbardziej zaznaczonych trendów w antykoncepcji hormonalnej ostatnich lat jest zastosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej (DAH) u kobiet w zaawansowanym wieku reprodukcyjnym i okresie przejścia menopauzalnego. Literatura przedmiotu zawiera nieliczne dane, dotyczące popularności DAH u kobiet w zaawansowanym wieku rozrodczym. Według Lundberg i wsp. istnieją bardzo duże różnice dotyczące odsetka kobiet w okresie premenopauzy stosujących DAH w różnych krajach i na różnych kontynentach. Odsetek ten wśród kobiet w wieku 35–44 lat waha się od 0–52% i jest wyższy w zachodnich krajach Europy i w Australii, natomiast niższy w krajach Europy Środkowej i Wschodniej oraz w Ameryce Północnej [26]. W Europie największy odsetek kobiet po 35. roku życia, stosujących DAH notuje się w Niemczech (19%), USA (do 16%) i Francji (10%), podczas gdy w Wielkiej Brytanii jest to zaledwie 3%, zaś we Włoszech mniej niż 1% [27]. Brak takich danych dotyczących naszego kraju.

Wdrożenie DAH w zaawansowanym wieku rozrodczym, podobnie jak każda interwencja farmakologiczna, powinno być poprzedzone uważnym oszacowaniem relacji korzyści do ryzyka.

Po stronie korzyści antykoncepcji hormonalnej w wieku przedmenopauzalnym wymienia się obniżenie ryzyka występowania takich chorób i dolegliwości, jak [27]:

- rak jajnika – o 40%,
- rak endometrium – o 40%,
- łagodne choroby sutka – o 40%,
- torbiele czynnościowe jajników – o 78%,
- mięśniaki macicy (po 5 latach stosowania DAH) – o 17%,
- stany zapalne w obrębie miednicy mniejszej – o 50%,
- obfite krwawienia miesiączkowe – o 50%,
- niedokrwistość w rezultacie obfitych krwawień miesiączkowych – o 50%,
- bolesne miesiączki – o 50%.

Na podstawie obserwacji 252 cykli niskodawkowej DAH stosowanej u kobiet w wieku 36–44 lat stwierdzono zmniejszenie obfitości krwawień miesiączkowych u 88,4%, zaś zmniejszenie dolegliwości bólowych towarzyszących miesiączce u 90,7% pacjentek [28]. Niektóre spośród korzyści stosowania tabletki antykoncepcyjnej rozciągają się w czasie – wiele lat po zaprzestaniu jej stosowania – takim przykładem jest korzystny wpływ tabletki antykoncepcyjnej na ryzyko wystąpienia raka jajnika.

Przedmiotem kontrowersji jest prewencyjny wpływ DAH w okresie premenopauzalnym na rozwój osteoporozy. Według DeCherney w okresie premenopauzy może dojść do utraty ok. 10% masy kostnej kręgów [29]. Ten sam autor twierdzi, że osteoprotekcyjne działanie DAH jest zależne od czasu nieprzerwanego przyjmowania tabletki i ujawnia się dopiero po 3–6 latach. Uważa się również, że osteoprotekcyjne działanie DAH zależne jest od dawki etynyloestradiolu (EE) estrogenu w tabletce.

U 37 kobiet w wieku 45–48 lat po 2 latach stosowania tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 20 µg EE oraz 150 µg dezogestrelu, nie stwierdzono znamiennego wzrostu mineralnej gęstości kości (BMD) [30].

Inni autorzy stwierdzili po 3 latach stosowania DAH przy użyciu preparatów zawierających 35–40 µg EE oraz 50–125 µg lewonorgestrelu, niezmieniony poziom gęstości mineralnej kości, podczas gdy u rówieśniczek niestosujących w tym czasie DAH następował nieznaczny spadek BMD [31].

Pytanie, czy DAH w okresie premenopauzalnym zmniejsza ryzyko osteoporozy, pozostaje nadal bez jednoznacznej odpowiedzi – wydaje się, że do osiągnięcia efektu osteoprotekcyjnego potrzebna jest dawka etynyloestradiolu (EE) przeciwwskazana dla kobiet po 35. roku życia.

W odniesieniu do ryzyka DAH w okresie premenopauzalnym najwięcej obaw zarówno pacjentek, jak i lekarzy budzą rak piersi oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Według Rookusa i wsp. [32], ryzyko względne wystąpienia raka piersi u pacjentek długotrwale przyjmujących tabletkę antykoncepcyjną zależy od okresu życia pacjentki, kiedy stosowała DAH wynosząc: w wieku <36 lat – RR 2,1, w wieku 36–45 lat – RR 1,0, w wieku 46–54 lat – RR 1,9. Zatem względne ryzyko zapadalności na raka piersi jest u kobiety po 45. roku życia stosującej DAH zbliżone do tego, jakie ma stosująca tę samą tabletkę antykoncepcyjna kobieta co najmniej 10 lat młodsza. Wyniki badań eksperymentalnych i pośrednie dowody kliniczne wskazują na to, że zastosowanie minimalnej dawki estrogenu w premenopauzie jest bezpieczniejsze dla sutka [27]. Przesłanki te są następujące:

- kancerogenne działanie EE na sutek jest wysoce zależne od dawki,
- sutek staje się narządem coraz mniej estrogenozależnym wraz z wiekiem,
- w odróżnieniu od nieródek, gruczoł piersiowy wieloródek jest znacznie mniej podatny na stymulację egzogennymi estrogenami.

Są to jednak argumenty teoretyczne – brak w dostępnej literaturze przedmiotu dowodów na to, że zastosowanie dawki 20 mcg EE wiąże się z lepszym profilem bezpieczeństwa, w tym również w stosunku do gruczołu piersiowego, aniżeli dawki 30/35 mikrogramów. W odniesieniu do ryzyka raka piersi, zestawienie danych dotyczących DAH i HTZ wskazuje na większe ryzyko zapadalności na ten nowotwór u kobiet premenopauzalnych, stosujących syntetyczny estrogen i progestagen w celach antykoncepcyjnych.

W odniesieniu do potencjalnych powikłań naczyniowych DAH stosowanej w okresie premenopauzy literatura przedmiotu zawiera dane niejednoznaczne. Volpe i wsp. stwierdzili, ze tabletka zawierająca 20 µg EE stosowana przez długi okres u kobiet po 35. roku życia nie wywiera wpływu na profil lipidowy krwi w zakresie HDL, LDL, Apo A i Apo B. [30]. Ci sami autorzy zauważyli, że niskodawkowa DAH u kobiet po 35. roku życia nie wywiera wpływu w obserwacji długoterminowej na parametry koagulogramu, takie jak fibrynogen, antytrombina III, fibrynopeptyd A oraz PT i PTT. Z kolei Winkler i wsp. [33] stwierdzili, że jednofazowa tabletka antykoncepcyjna, zawierająca 20 µg EE powoduje wzrost poziomu czynników prokoagulacyjnych (fibrynogen, cz. VII, VIII, XIII, TATcx) w stopniu większym niż analogiczny preparat zawierający 30 µg EE.

Trosarelli i wsp. [34] stwierdzili podczas 12-mies. obserwacji obejmującej kobiety w wieku 35–49 lat przyjmujące tabletkę antykoncepcyjną zawierającą 20 µg EE oraz 150 µg dezogestrelu, wystąpienie zakrzepowego zapalenia powierzchownych żył podudzia z częstością 1,7%.

W opublikowanym w 2000 r. stanowisku grona międzynarodowych ekspertów, stwierdzono w oparciu o analizę opublikowanych dowodów naukowych, że wzrost ryzyka zapadalności i umieralności z powodu zawału serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i udaru mózgu u kobiet stosujących niskodawkową DAH nie jest zależny od wieku pacjentki [35]. Należy jednak pamiętać, że nawet niskodawkowa DAH wiąże się ze wzrostem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ok. 2-krotnie wyższym aniżeli w przypadku hormonalnej terapii zastępczej [36]. Z punktu widzenia bezpieczeństwa naczyniowego HTZ jest więc terapią znacznie bezpieczniejszą niż DAH.

Kolejnym problemem o zasadniczej wadze jest pytanie, u których pacjentek w okresie premenopauzy nie należy stosować DAH? Do takich pacjentek należą:

- kobiety palące papierosy,
- kobiety otyłe,
- kobiety z nadciśnieniem,
- kobiety obarczone podwyższonym ryzykiem zakrzepicy,
- kobiety z chorobą niedokrwienną serca.

Pacjentek przedmenopauzalnych z powyższymi obciążeniami jest stosunkowo dużo. Należy podkreślić, że

wiele spośród kobiet, u których w premenopauzie DAH jest przeciwwskazana, może bezpiecznie otrzymywać terapię hormonalną opartą na podawaniu niskich dawek estradiolu i metabolicznie bezpiecznego progestagenu.

Szczególnie ważne jest, by nie stosować doustnej antykoncepcji hormonalnej u pacjentek po 35. roku życia uzależnionych od dymu tytoniowego. U niepalących kobiet w wieku powyżej 35 lat stosujących DAH, względne ryzyko zawału serca nie wzrasta. Natomiast palenie papierosów powoduje u tych pacjentek bardzo istotny, bo aż 7-krotny wzrost ryzyka zawału [36].

Kolejnym zagadnieniem o kluczowym znaczeniu jest częstość występowania objawów ubocznych DAH u kobiet w premenopauzie. Opublikowane w tej mierze doniesienia wskazują na to, że parametry tolerancji oraz częstotliwość objawów ubocznych niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet po 35. roku życia są zbliżone do tych, które podawane są w literaturze przedmiotu dla kobiet w 3. dekadzie życia [28, 34, 37, 38].

Przestawianie pacjentek przedmenopauzalnych z DAH na HTZ

U każdej pacjentki w okresie premenopauzy nadchodzi moment, w którym korzyści ze stosowania DAH, związane z zabezpieczeniem przed nieplanowaną ciążą, przestają przeważać nad ewentualną hormonalną terapią zastępczą (HTZ). W tym okresie życia kobiety HTZ jest zdecydowanie bardziej fizjologiczna niż DAH. HTZ pozwala sięgnąć po niskie dawki naturalnego estrogenu, jakim jest 17-beta estradiol zamiast syntetycznego estrogenu o ogromnej potencji biologicznej, jakim jest etynyloestradiol. Inny jest również cel podawania hormonów w obu tych rodzajach terapii hormonalnej. Zamiast agresywnej ingerencji w ustrój hormonalny tabletką antykoncepcyjną z progestagenem o wysokiej aktywności biologicznej i silnym estrogenem syntetycznym dodanym w celu zminimalizowania działań ubocznych progestagenu, mamy w HTZ jedynie uzupełnianie (najlepiej naturalnym estradiolem) niedoborów produkcji jajnikowej tego steroidu, z podawaniem minimalnie skuteczniej dawki progestagenu do protekcji endometrium.

Pytanie, jak długo można prowadzić pacjentki w premenopauzie na niskoestrogennej tabletce antykoncepcyjnej ma duże znaczenie praktyczne. Niektórzy autorzy zalecają w 50. roku życia (lub wcześniej, jeśli pojawią się objawy wypadowe w 7-dniowej przerwie przyjmowania tabletki) – oznaczyć FSH w 6.–7. dniu przerwy. Jeśli poziom FSH w surowicy jest większy aniżeli 20 IU/l, należy rozważyć zamianę DAH na niskodawkową, sekwencyjną hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Pozostaje kwestią kontrowersyjną, czy do podjęcia tej decyzji niezbędne są wyniki badań hormonalnych – wielu autorów uważa, że wystąpienie objawów wypadowych pod koniec 7-dniowej przerwy w DAH jest kryterium wystarczającym. Należy pamiętać, że u kobiet premenopauzalnych poziom FSH jest zmienny w ciągu doby i pojedyncze oznaczenie tej gonadotropiny może przynieść mylący wynik. Ponadto pod wpływem składników tabletki antykoncepcyjnej poziom FSH w surowicy ulega supresji na dłużej niż 7 dni. Według Castracane i wsp. istnieje grupa kobiet w menopauzie, u których pomimo niskiego poziomu estradiolu nie obserwuje się wzrostu poziomu FSH nawet w 13.–14. dniu przerwy [39]. Szacuje się, że niezależnie od poziomu FSH co druga 52-letnia kobieta przyjmująca DAH nie jest jeszcze w okresie pomenopauzalnym [40]. Creinin [41] twierdzi, że bardziej czułym niż oznaczanie FSH wskaźnikiem statusu menopauzalnego pacjentek przyjmujących DAH jest stosunek FSH: LH (powyżej 1) lub zawartość estradiolu (poniżej 20 pg/mL).

Podsumowując, w literaturze przedmiotu można znaleźć trzy kryteria wyboru momentu do zamiany DAH na HTZ: kryterium biochemiczne (poziom FSH >20 IU/l, E_2< 20 pg/ml lub FSH: LH>1), kryterium objawowe (objawy wypadowe pod koniec przerwy w stosowaniu tabletki) oraz arbitralne kryterium wieku pacjentki (np. 50 lat) [40].

Pacjentki, stosujące przez wiele lat tabletkę antykoncepcyjną, zwykle rozumieją potrzebę stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Hammar i wsp. w oparciu o badanie dotyczące 1323 pacjentek stwierdzili, że stosowanie HTZ jest prawie 2-krotnie częstsze w grupie kobiet stosujących uprzednio DAH (41,3%), niż wśród pacjentek, które DAH nigdy nie stosowały (23,1%) [42].

De Vries i wsp. na podstawie obserwacji 8701 kobiet stwierdzili, że stosowanie niskodawkowej DAH nie zwiększa ryzyka wcześniejszej menopauzy w odróżnieniu od tabletki z wyższą dawką EE, która przyspieszała wystąpienie menopauzy średnio o 1,2 mies. na każdy rok stosowania DAH [43].

W przypadku przestawiania pacjentki z tabletki antykoncepcyjnej na hormonalną terapię zastępczą należy pamiętać o podstawowych zasadach jej stosowania. Najważniejszą zasadą jest odejście od schematycznego pojmowania terapii na rzecz indywidualizacji jej prowadzenia. Praktyczny wymiar indywidualizacji terapii dotyczy wyboru dla konkretnej pacjentki: rodzaju terapii (same estrogeny czy złożona terapia estrogenowo-progestagenowa, w tym drugim przypadku sekwencyjna czy ciągła), dawki i rodzaju estrogenu i progestagenu, drogi podawania hormonów, a także momentu rozpoczęcia i czasu prowadzenia terapii.

Szczególnie ważne jest unikanie w HTZ niepotrzebnie wysokich dawek hormonów. Zaletami terapii niskodawkowej jest skuteczna osłona endometrium przy użyciu mniejszych dawek progestagenów oraz rzadsze występowanie objawów ubocznych, takich jak:

- nieprawidłowe krwawienia z macicy,
- retencja płynów,
- bolesne obrzmienie piersi.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne wydało w roku 2006 rekomendacje, w których wskazując na korzyści niskodawkowej terapii hormonalnej wieku menopauzalne-

go zaleca, by rozpoczynać HTZ od minimalnie skutecznej dawki hormonów [44]. Za standard niskodawkowej HTZ uznaje się aktualnie następujące dawki estrogenów [45]:
- 0,5 do 1 mg estradiolu (E_2) doustnie,
- 25 do 37,5 µg E_2/dobę przezskórnie,
- 0,3 mg skoniugowanych estrogenów doustnie.

Jeżeli przestawiamy pacjentkę na niskodawkową HTZ, to metodą z wyboru powinno być podawanie estrogenów w sposób ciągły, natomiast progestagenów w sposób cykliczny, ponieważ jest to sposób najlepiej tolerowany przez pacjentki (brak objawów wypadowych, które wystąpiłyby w 7-dniowej przerwie w podawaniu estrogenu [46]), a także zapewniający najlepszą kontrolę nad krwawieniami z macicy oraz minimalizujący występowanie objawów ubocznych.

Bardzo istotną sprawą jest dobór gestagenu do terapii złożonej. Przestawiając pacjentkę z DAH na HTZ należy wybierać preparat zawierający *silny* gestagen, tak by do minimum ograniczyć możliwość występowania powikłań, takich jak nieprawidłowe krwawienia z macicy [47]. Jest to szczególnie ważne, albowiem krwawienie/plamienie z macicy podczas złożonej ciągłej HTZ jest najczęstszą przyczyną dyskontynuacji terapii [48]. W badaniach własnych, porównujących zastosowanie dwóch niskodawkowych preparatów doustnych do złożonej ciągłej HTZ u kobiet okołomenopauzalnych stwierdziliśmy, że preparat zawierający 1 mg E_2 oraz octan noretisteronu powoduje w pierwszych 3 mies. stosowania istotnie mniej nieprawidłowych krwawień z macicy, aniżeli preparat zawierający taką samą dawkę estradiolu i dydrogesteron [49].

Dobór gestagenu dla konkretnej pacjentki ma również duże znaczenie w kontekście kardiotoksycznego i protrombogennego potencjału tych steroidów. Należy pamiętać, że pacjentki w okresie premenopauzy relatywnie często są obciążone chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz mają podwyższone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej. Badania ostatnich lat wykazują, że niektóre progestageny (np. octan medroksyprogesteronu) znacząco uczulają mięśnie gładkie ścian naczyń na prozakrzepowe działanie trombiny, aktywując receptory trombinowe na drodze proteolitycznej [50]. Działania takiego nie wykazuje octan noretisteronu.

Podsumowując obecny stan wiedzy na ten temat, u kobiety w okresie przejścia menopauzalnego należy rozważyć zamianę DAH na HTZ z następujących powodów:
- HTZ jest bardziej fizjologiczną formą terapii hormonalnej aniżeli DAH,
- HTZ wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych niż DAH,
- HTZ w przeciwieństwie do DAH ma udowodnione działanie osteoprotekcyjne,
- HTZ wdrożona wcześnie u zdrowej kobiety okołomenopauzalnej może działać kardioprotekcyjnie, czego nie wykazano w przypadku prowadzenia DAH u tych pacjentek,
- złożona sekwencyjna HTZ z ciągłym podawaniem estradiolu skuteczniej eliminuje objawy wypadowe niż DAH z 7-dniową przerwą w podawaniu hormonów,
- HTZ daje możliwość zastosowania niskiej dawki naturalnego estrogenu i minimalnie skutecznej dawki progestagenu o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Odejście od utartych schematów oraz traktowanie każdej pacjentki indywidualnie pomaga uniknąć podstawowych przyczyn przedwczesnej rezygnacji kobiet z leczenia. Według grupy badaczy ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) stopień kontynuacji terapii hormonalnej przez pacjentkę jest w dużej mierze zależny od wyczerpującej informacji na temat leczenia, uzyskanej od lekarzy i producentów preparatów. To samo badanie podkreśla znaczenie tego, by sposób podawania hormonów był możliwie jak najprostszy [51].

Należy pamiętać, że hormonalnej terapii zastępczej nie wolno i nie da się prowadzić *na siłę*, wbrew pacjentce, zaś priorytetem jej prowadzenia powinna być nie tylko kobieta obiektywnie zdrowa, ale także, a nawet przede wszystkim – kobieta subiektywnie zadowolona z prowadzonego leczenia i uzyskanej dzięki niemu poprawy jakości życia.

Piśmiennictwo

1. Skałba P. Endokrynologia ginekologiczna. PZWN, Warszawa 1998.
2. Soules MR, Sherman S, Parrot E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril 2001; 76: 874-8.
3. World Health Organization. Research on Menopause in the 1990s: report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 866. Geneva 1996.
4. Utian WH. The International Menopause Society. Menopause-related terminology definitions. Climacteric 1999; 2: 284-6.
5. Garamszegi C, Dennerstein L, Dudley E, et al. Menopausal status: subjectively and objectively defined. J Psychosom Obstet Gynecol 1998; 19: 165-73.
6. Treolar AE. Menstrual cyclicicty and the premenopause. Maturitas 1981; 14: 103.
7. Speroff L. The perimenopausal transition. Ann NY Acad Sci 2000; 900: 375-92.
8. Santoro N, Brown JR, Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81: 1495-501.
9. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. Fertil Steril 1998; 70: 119-123.
10. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, et al. Decreased inhibin-B secretion is associated with the menotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin-A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81: 2742-5.
11. Reame NE, Wyman TL, Philips DJ, et al. Net increase in stimulatory input resulting from a decreae in inhibin B and an increase in activin A may conribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women. J Clin Encocrinol Metabol 1998; 83: 3302-7.
12. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3537-45.
13. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev 1996; 17: 121-155.
14. Pellicer A, Mari M, de los Santos MJ, et al. Effects of aging on the human ovary: secretion of immunoreactive alpha-inhibin and progesterone. Fertil Steril 1994; 61: 663-8.
15. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. Fertil Steril 1999; 71: 658-62.
16. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1995; 63: 1-11.

17. Seifer DB, Charland C, Berlinsky D, et al. Proliferative index of human luteinized granulosa cells varies as a function of ovarian reserve. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1531-5.
18. Friedman CI, Danforth DR, Herbosa-Encarnocion C, et al. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. Fertil Steril 1997; 68: 607-12
19. Friedman CI, Seifer DB, Kennard EA, et al. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker of diminished pregnancy potential. Fertil Steril 1998; 70: 836-9.
20. Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, et al. Ovarian follicular devlopment and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81: 1946-51.
21. Seifer DB. The aging ovarian follicle; can we turn back the clock? Contemp Obstet Gynecol 2000; 45: 76-86.
22. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA,et al. Influence of maternal age on meiotic spindle in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod 1996; 11: 2217-22.
23. Battaglia DE, Klein NA, Soules MR. Changes in centrosomal domains during meiotic maturation in the human oocyte. Mol Hum Reprod 1996; 2: 845-51.
24. Harper JC, Coonen E, Handyside AH, et al. Mosaicism of autosomes and sex chromosomes in morphologically normal, monospermic preimplantation human embryos. Prenat Diag 1995; 15: 41-9.
25. Bongaarts J. Infertility and age: not so uresolved: a reply. Fam Plan Perspect 1982; 14: 289-90.
26. Lundberg V, Tolonen H, Stegmayr B, et al. Use of oral contraceptives and hormone replacement therapy in the WHO Monica project. Maturitas 2004; 48: 39-49.
27. Drife JO.The Benefits and Risks of Oral Contraceptives Today. London, New York. The Parthenon Publishing Group 1996.
28. Paszkowski T. Tolerancja niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet po 35 roku życia. Ginekologia Praktyczna 2001; 5: 1-3.
29. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 15-20.
30. Volpe A, Petraglia A, Maietta Latessa A, et al. Advantages of a 20 µg ethinylestradiol oral contraceptive administration in older women. Progress in Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the Second European Winter Conference in Gynecology and Obstetrics, Italy 1989; 765-9.
31. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. Int J Fertil 1985; 30: 18-28.
32. Rookus MA, van Leeuwen FE. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. Lancet 1994; 344: 844-51.
33. Winkler U. Blood coagulation and oral contraceptives: a critical review. Contraception 1998; 57: 203-9.
34. Trossarelli GF, Gennarelli G, Benedetto C, et al. Climacteric symptoms and control of the cycle in women aged 35 or older taking oral contraceptive with 0,150 mg desogestrel and 0,020 mg ethinylestradiol. Contraception 1995; 51: 13-8.
35. International consensus on combination of OC and cardiovascular disease. Pol J Gynecol Invest 2000; 2: 107-14.
36. Paszkowski T, Dębski R. Antykoncepcja hormonalna a ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ginekologia po Dyplomie (w druku).
37. Salonen JT. Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young women. A longitudinal population study in eastern Finland. Acta Med Scand 1982; 212: 141-4.
38. Serfaty D, Vree M. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol and either 150 µg desogestrel or 75 µg gestodene. Eur J Contracept Reprod Health 1998; 3: 179-89.
39. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe to Switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy? Contraception 1995; 52: 371-6.
40. How to make the switch from OC use to HRT. Contracept Technol Update 2000; 21: 33.
41. Creinin MD. Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. Fertil Steril 1996; 66: 101-4.
42. Hammar M, Bryhildsen J, Dabrosin J, et al. Hormone replacement therapy and previous use of oral contraceptives among Swedish women. Maturitas 1996; 25: 193-9.
43. de Vries E, den Tonkelaar I, van Noord PAH, et al. Oral contraceptive use in relation to age at menopause in the DOM cohort. Human Reprod 2001; 16: 1657-62.
44. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. Problem dawki HT wieku menopauzalnego. Ginekologia po Dyplomie 2006 – wydanie specjalne: 19-20.
45. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2004; 7: 210-6.
46. Blümel JE, et al. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. Menopause 2001; 8: 286-9.
47. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje w sprawie progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej. Ginekologia po Dyplomie 2006 – wydanie specjalne: 21-2.
48. Paszkowski T. Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania. Przegl Menopauz 2002; 3: 26-32.
49. Paszkowski T. Porównanie skuteczności i tolerancji dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17β-estradiolu oraz dydrogesteron lub octan noretisteronu zastosowanych jako terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych. Przegl Menopauz 2006; 28: 367-73.
50. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. Circulation 2001; 104: 2826-31.
51. The ESHRE Capri Workshop Group: Continuation rates for oral contraceptives and hormone replacement therapy. Human Reprod 2000; 15: 1865-71.