

## Rola ginekologa w okresie pre- i okołomenopauzalnym

### *Role of the gynaecologist in pre- and perimenopausal period*

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz

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

Przeгляд Menopauzalny 2007; 2: 63–69

#### Streszczenie

Rola, jaką ginekolog odgrywa w opiece lekarskiej nad kobietami w wieku przed- i okołomenopauzalnym, jest nie do przecenienia. Z jednej strony jest on często w warunkach polskich lekarzem pierwszego kontaktu, z drugiej zaś pre- i perimenopauza są czasem, gdzie właściwy nadzór nad ulegającym pogorszeniu zdrowiem kobiet jest niezmiernie ważny. Zadanie ginekologa jest złożone, obejmuje wykonanie wielu badań przesiewowych, działania profilaktyczne – w tym utrzymanie prawidłowego BMI (*body mass index*), propagowanie zdrowego stylu życia, dobrą współpracę z lekarzami innych specjalności oraz konkretne działania lecznicze, w ramach których stosowanie ultraniskodawkowej terapii hormonalnej jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia wielu dolegliwości menopauzalnych i podniesienia jakości życia kobiet.

**Słowa kluczowe:** premenopauza, perimenopauza, ultraniskodawkowa HT

#### Summary

The role of the gynaecologist in pre- and perimenopausal care cannot be overestimated. On the one hand she/he is often in Polish circumstances a first-contact doctor; on the other hand pre- and perimenopause are periods when care for the deteriorating female health status is extremely important. The gynaecologist's task is complex, including some screening examinations, prophylactic actions (e.g. correction of BMI and propagation of a healthy lifestyle), good co-operation with other specialists and some concrete therapies with ultra low dose hormone therapy as an effective and safe tool for the treatment of many menopausal ailments as well as for the improvement of female quality of life.

**Key words:** premenopause, perimenopause, ultra low dose HT

### Zmiany hormonalne w okresie pre- i perimenopauzalnym

Ostatnią miesiączkę w życiu kobiety – menopauzę – poprzedza wiele charakterystycznych zmian hormonalnych. Okres ten (premenopauza) trwa średnio 5–6 lat, a u jego podłoża leży proces wygasania czynności hormonalnej jajników wraz z szybko postępującą redukcją liczby pęcherzyków jajnikowych [1].

Nim dojdzie do zaburzeń miesiączkowania i spadku produkcji estrogenów, obserwuje się wprawdzie (już od 42. roku życia kobiety) zmniejszenie wydzielania hormonów osi somatotropowej, hormonu wzrostu (GH – ang. *growth hormone*) oraz insulinopodobnego czynnika

wzrostu (IGF – *insulin-like growth factor*). Ma to związek z obniżeniem komórkowej wrażliwości na insulinę [2].

Kolejnymi, typowymi dla okresu premenopauzy zmianami są zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa, zahamowanie owulacji, osłabienie czynności ciała żółtego i jego niewydolność, co skutkuje spadkiem produkcji progesteronu. Dalsze obserwowane zmiany to narastający hipiestrogenizm, niedobór inhibitorów jajnikowych oraz stopniowy wzrost stężeń gonadotropin przysadkowych – stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) w tym okresie waha się w granicach 10–30 IU/l, mogąc okresowo powracać do wartości prawidłowych (poniżej 10 IU/l). Wiadomo, że bezpośred-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 91-603 Łódź

nią przyczyną ww. zjawisk nie są zaburzenia ośrodkowe, lecz pojawiająca się wtórna niewydolność jajników. Do zaniku pęcherzyków jajnikowych *in situ* dochodzi najprawdopodobniej na drodze apoptozy. Jajnik nie jest w stanie w wystarczający sposób odpowiedzieć na działanie hormonów przysadkowych i dochodzi do zaniku ujemnego sprzężenia zwrotnego przysadka-jajnik. Zanik pęcherzyków jajnikowych, a w szczególności komórek ziarnistych pęcherzyka, powoduje spadek produkcji estrogenów i inhibin. Brak hamującego działania inhibin powoduje zaś wzrost FSH – głównej hormonalnej oznaki menopauzy. Wzrost FSH rozpoczyna się średnio 6 lat przed ostatnią miesiączką (jeszcze przy prawidłowych poziomach LH i E<sub>2</sub>), natomiast LH zaczyna rosnąć nieco później, średnio 4 lata przed menopauzą [3, 4].

W premenopauzie liczba cykli owulacyjnych spada z 50% w wieku lat 35 do 5% w wieku 45 lat. Ponieważ stężenie progesteronu we krwi w tym okresie nie wykazuje odchylenia od normy tylko w cyklach owulacyjnych, przez większość cykli mamy do czynienia ze względny hiperestrogenizmem i brakiem hamującego działania progesteronu na endometrium [5].

Stosowanie egzogennych estrogenów u kobiet przed menopauzą nie obniża poziomów FSH (przyczyną jest wspomniane wyżej zakłócenie ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze-przysadka-jajnik) [6].

W okresie premenopauzy dochodzi również do spadku produkcji androgenów zarówno pochodzenia jajnikowego (testosteron, androstendion), jak i nadnerczowego (dehydroepiandrosteron i jego siarczany – DHEAS). Proces ten pogłębia się w okresie pomenopauzalnym [7].

Hormonalnie premenopauza kończy się wtedy, gdy stężenie FSH w surowicy osiągnie poziom 30 IU/l, a E<sub>2</sub> spadnie poniżej 30 pg/ml, przy współczynniku FSH/LH przekraczającym 1 (najwyższe stężenia FSH i LH występują 2–3 lata po menopauzie) [8].

### Dolegliwości okresu pre- i perimenopauzy

Dwie najbardziej charakterystyczne grupy dolegliwości okresu pre- i perimenopauzalnego to zaburzenia cyklu miesiączkowego oraz tzw. objawy wypadowe, tworzące obraz zespołu klimakterycznego.

Wymienione uprzednio zmiany hormonalne premenopauzy mają odbicie w zaburzeniach cyklu miesiączkowego o różnorodnym charakterze – *metrorrhagia climacterica*, *menometrorrhagia*, *polymenorrhoea*, *oligomenorrhoea*, *spaniomenorrhoea*. Cykl miesiączkowy może ulec skróceniu (najczęściej niewydolność ciątka żółtego – skrócenie lub brak drugiej fazy) lub wydłużeniu (najczęściej cykle jednofazowe, bezowulacyjne), a krwawienie może być bardzo obfite lub skąpe. Względny hiperestrogenizm i brak równoważącego wpływu progesteronu na błonę śluzową macicy może powodować przewlekłe krwawienia z dróg rodnych (również na tle

rozrostu, czy raka endometrium!) – szczególnie charakterystyczne są tu krwawienia spowodowane przedłużoną ekspozycją endometrium na estrogeny produkowane przez przetrwały pęcherzyk Graafa.

Zaburzeniom miesiączkowania może towarzyszyć w tym czasie następujący – stały, lub sekwencyjnie zmieniający się – profil hormonalny gonadotropin [9]:

- prawidłowe stężenia FSH i LH – zwykle skrócenie cyklu,
- wysokie (podobnie jak po menopauzie) stężenia FSH i LH – wydłużenie cyklu,
- izolowany wzrost FSH – zwykle skrócenie cyklu,
- izolowany wzrost LH – wydłużenie cyklu.

**Objawy wypadowe**, zwane inaczej dolegliwościami klimakterycznymi, to druga, najbardziej typowa dla okresów pre- i perimenopauzy grupa dolegliwości kobiet. Na pierwszy plan wśród nich wysuwają się objawy naczynioruchowe o charakterze zaburzeń termoregulacji, bóle głowy oraz bezsenność. Kobiety szczególnie często zgłaszają występowanie uderzeń gorąca oraz zlewnych potów (zwłaszcza nocnych). Uderzenia gorąca – występujące w postaci nagłego uczucia gorąca na twarzy, szyi i klatce piersiowej – są odczuwane jako ograniczone lub rozsiane uczucie gorąca skóry, połączone z obfitym poceniem się i zaburzeniami rytmu serca [10]. Objawy wypadowe dotyczą nawet 75% kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Utrzymują się najczęściej do 1–2 lat po menopauzie. Są one głównym powodem zgłaszania się kobiet menopauzalnych do lekarza oraz próśb o terapię hormonalną (HT – ang. *hormone therapy*). Mogą bardzo przeszkadzać w pracy i utrudniać codzienne funkcjonowanie [11]. Fizjopatologia uderzeń gorąca nie jest do końca poznana, choć zjawisko to zostaje zapoczątkowane najprawdopodobniej na poziomie podwzgórza. Wyzwolić powyższą reakcję może aktywacja układu adrenergicznego, dopaminergicznego lub serotonergicznego. W trakcie uderzeń gorąca dochodzi do nagłego wzrostu poziomu LH (ang. *luteinizing hormone*, *hormon luteinizujący*), jednak wzrost ten nie jest ich przyczyną, gdyż objawy występują również u kobiet z usuniętą przysadką. Zasadniczą rolę odgrywają tu estrogeny, a objawy wazomotoryczne wydają się być nie tyle konsekwencją ich niskiego stężenia, co zespołem z ich odstawienia. Przykładowo, młoda kobieta z pierwotną niewydolnością jajników (z wysokim poziomem FSH i niskimi stężeniami estrogenów) nie doświadczy uderzeń gorąca dopóki nie rozpocznie się u niej, a następnie nie odstawi terapii estrogenami.

Inne typowe problemy okresu przejścia menopauzalnego to:

- **dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego** – suchość pochwy, dyspareunia, *colpitis vetullarum*, nawracające infekcje dróg moczowych, dolegliwości związane z obniżeniem i wypadaniem narządów płciowych (*cystocele*, *rectocele*, *enterocele*, *prolapsus uteri*) oraz nietrzymanie moczu (UI – ang. *urinary inconti-*

nence). UI jest jednym z najczęstszych przewlekłych schorzeń kobiet. W okresie menopauzy zaburzenia trzymania moczu stają się jednymi z częściej zgłaszanych dolegliwości, wpływając znacząco na obniżenie jakości życia. UI jest schorzeniem o podłożu wieloczynnikowym, gdzie różne czynniki ryzyka (wśród nich menopauza), działając w określonych kombinacjach, dają rezultat w postaci zaburzeń UI o różnym typie i nasileniu. W naszym kraju częstość występowania UI u kobiet w okresie menopauzalnym jest oceniana na 33% [12]. Estrogeny odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie różnych objawów dysurycznych, a ich receptory znajdują się w dolnych drogach moczowych, strukturach mięśniowo-powięziowych dna miednicy mniejszej oraz w ośrodkach korowych odpowiedzialnych za mikcję (most, podwzgórze) [13, 14].

- **zaburzenia libido** – zmniejszone zainteresowanie życiem płciowym, skrócenie czasu i obniżenie intensywności orgazmu kobiet (ewentualnie jego brak), bolesność stosunków płciowych, zapalenia pochwy. Cierpi na nie wiele kobiet. Szacuje się, że częstość zaburzeń seksualnych u kobiet w USA wynosi aż 43% [15]. Zaburzenia funkcji seksualnych po menopauzie występują bardzo często, a w 10 lat po menopauzie skarży się na nie ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet [16].
- **zaburzenia sfery psychicznej** – nagłe zmiany nastroju, trudności w radzeniu sobie ze stresem życia codziennego, stany przygnębienia, utrata chęci wykonywania czynności, które wcześniej sprawiały przyjemność, łatwe męczenie się, nerwowość, rozdrażnienie, słaba koncentracja, pogorszenie pamięci, dolegliwości somatyczne niereagujące na leczenie, wreszcie – pełnoobjawowa depresja.
- **zmiany w tkance łącznej** – ścięczenie skóry, obniżenie aktywności gruczołów potowych i łojowych, wypadanie włosów, bóle kostno-stawowe;
- **osteopenia i osteoporoza** – u ich podłoża leży brak równowagi w metabolizmie tkanki kostnej, z przewagą procesów resorpcji nad procesami kościotworzenia. U kobiet przyczyną osteoporozy – oprócz niedoboru wapnia w diecie, czynników genetycznych, steroidoterapii, reumatoidalnego zapalenia stawów, czy nadczynności tarczycy – jest również menopauzalny niedobór estrogenów. Choć utrata masy kostnej trwa głównie pierwsze 5 lat po menopauzie (tracone jest wówczas ok. 15% całkowitej masy kostnej), to proces ten zaczyna się właśnie w okresie premenopauzy, co przy braku odpowiedniego postępowania profilaktyczno-leczniczego skutkuje w okresie późniejszym wzrostem poważnych powikłań związanych ze złamaniami osteoporotycznymi – umiera 12–30% kobiet, u których doszło do złamania szyjki kości udowej [17].

W okresie tym dochodzi również do zwiększonej częstości występowania [18]:

- **zaburzeń metabolicznych** – dyslipidemie (hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, podwyższone pozio-

my LDL, obniżone HDL), upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2;

- **otyłości** – wg danych własnych 2/3 kobiet menopauzalnych ma nadwagę lub otyłość;
- **chorób sercowo-naczyniowych**, takich jak miażdżycy naczyń, choroba wieńcowa serca (CHD – ang. *coronary heart disease*), nadciśnienie tętnicze oraz
- **nowotworów** – raka sutka, płuca, szyjki macicy, raka żołądka, jajnika, trzonu macicy i innych.

Wszystkie one są tzw. chorobami towarzyszącymi okresowi menopauzalnemu, negatywnie wpływającymi na jakość życia kobiet.

## Jak poprawić jakość życia kobietom w tym okresie?

### Diagnostyka, badania przesiewowe

Od ginekologa zajmującego się kobietami menopauzalnymi wymaga się, by poza standardowymi procedurami ginekologicznymi umiał całościowo spojrzeć na pacjentkę. Okres okotomenopauzalny stanowi bowiem dobry moment do oceny zdrowotnych czynników ryzyka i rozpoczęcia profilaktyki szeregu schorzeń typowych dla tego okresu.

W trakcie corocznych wizyt lekarskich u kobiety po 40. roku życia powinno się wykonywać badania przesiewowe w kierunku nowotworów (rak szyjki macicy, sutka, jelita grubego), chorób serca, osteoporozy, chorób tarczycy, cukrzycy, chorób psychicznych oraz kłaść nacisk na prowadzenie zdrowego trybu życia.

Minimalny zakres badań, to poza badaniem ginekologicznym i cytologią (wykonywaną co 1–3 lata), przepochowe badanie ultrasonograficzne narządów płciowych, mammografia (wykonywana przed 50. rokiem życia co 2 lata) oraz badania biochemiczne krwi obejmujące morfologię, glukozę, cholesterol, trójglicerydy i próby wątrobowe.

### Współpraca z lekarzami innych specjalności

Ważną rolą ginekologa jest, by w przypadkach zdiagnozowania chorób nieginekologicznych lub wykrycia czynników ich ryzyka, skierować szybko daną kobietę do odpowiedniego specjalisty. Dlatego też niezwykle ważna jest dobra współpraca ginekologa z lekarzami innych specjalności – kardiologiem, internistą, urologiem, psychiatrą, psychologiem, czy dietetykiem.

### Promocja zdrowego stylu życia

Okres premenopauzy to ostatni dzwonek, by kobieta sama skutecznie zadbała o zdrowie. W warunkach polskich, gdzie ginekolog jest często lekarzem pierwszego kontaktu, propagowanie w gabinecie ginekologicznym zdrowego stylu życia jest nad wyraz wskazane. Lekarz powinien zwrócić uwagę kobiety menopauzalnej

na wysiłek fizyczny, na konieczność zrezygnowania z nałogów (palenie tytoniu, picie alkoholu, ograniczenie spożycia kofeiny), dietę (promocja zdrowia powinna także obejmować naukę samokontroli piersi).

Jeśli istnieje taka potrzeba, należy zalecać kobiecie rzucenie palenia oraz redukcję masy ciała, a także wykonywanie ćwiczeń odchudzających, stosowanie diety ubogotłuszczowej, ograniczenie spożycia alkoholu i kofeiny oraz unikanie zbyt intensywnej ekspozycji na promieniowanie słoneczne.

Na szczęście wśród kobiet w wieku pre- i okołomenopauzalnym coraz częściej propaguje się konieczność zmian w stylu życia, mających na celu zmniejszenie ryzyka chorób układu krążenia, osteoporozy oraz łagodzenie objawów związanych z menopauzą. Powoduje to, że coraz większa ich liczba staje się zwolenniczkami zdrowego stylu życia. Według badań *American Menopause Society* ponad 70% kobiet w wieku okołomenopauzalnym w USA stosuje ćwiczenia fizyczne, dietę oraz kontrolę masy ciała. Dodatkowo większość przyjmuje witaminy, preparaty ziołowe lub estrogeny pochodzenia roślinnego, a część preparaty wapniowe [19].

Typowa dieta amerykańska czy europejska (zawierająca ok. 3 mg flawonoidów) prowadzi do wzrostu stężenia hormonów płciowych w osoczu, z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia wiążącej je globuliny, co zwiększa narażenie tkanek obwodowych na działanie krążących estrogenów. Dieta bogata w przetwory soi (azjatycka zawiera 40–80 mg izoflawonów dziennie) działa zaś odwrotnie – zmniejsza stężenie steroidów we krwi i tkankach. Duża podaż izoflawonów powoduje zmniejszenie stężenia LH, a w konsekwencji syntezy estrogenów jajnikowych. Rośliny strączkowe są bogatym źródłem difenoli, które mają zmniejszać ryzyko występowania nowotworów. Spożywanie dużych ilości fitoestrogenów sojowych powoduje zmniejszenie częstości występowania różnych typów nowotworów (raka sutka, endometrium, jelita) oraz zmniejszenie nasilenia objawów naczynioruchowych [20].

U wszystkich kobiet w okresie pre- i okołomenopauzalnym należy propagować zdrowe nawyki żywieniowe i ewentualną zmianę diety – dobrym przykładem jest tu dieta śródziemnomorska. Kobiety w tym okresie powinny spożywać więcej pełnoziarnistego pieczywa razowego i otrębów oraz więcej warzyw i jarzyn (fasola, soja, groszek, marchew, brokuły, pomidory itp.). Należy zwiększyć udział ryb w diecie (np. łosoś, tuńczyk), a wołowinę zastąpić drobiem. Spożycie masła winno być ograniczone. W diecie musi być zapewniona odpowiednia podaż witamin i składników mineralnych, w szczególności witamin A, B<sub>6</sub>, C, D, E, kwasu foliowego, wapnia, magnezu oraz beta-karotenu [21].

Nie mniejsze znaczenie od prawidłowej diety ma aktywność fizyczna. Istotnym jest zarówno prawidłowo dobrany zestaw ćwiczeń wykonywanych w czasie codziennej gimnastyki, jak i ruch na świeżym powietrzu. Siedzący tryb życia zwiększa bowiem ryzyko wystąpienia

choroby niedokrwiennej serca aż o 190%. Wysiłek fizyczny umożliwia utrzymanie pełnej sprawności fizycznej, zapobiega atrofii mięśni, a także osteoporozie. Utrzymanie prawidłowej gęstości masy kostnej dzięki aktywności fizycznej zachodzi na drodze wpływu wysiłku fizycznego na funkcje osteoklastów i osteoblastów poprzez metabolizm prostaglandyn oraz efekt piezoelektryczny [21]. Wykazano, że kobiety, które ćwiczą co najmniej 3 razy w tyg., lepiej znoszą okres menopauzy – u kobiet wykonujących ćwiczenia fizyczne objawy naczynioruchowe, obniżenie nastroju i osłabione libido występują rzadziej niż u prowadzących siedzący tryb życia [22].

### Konkretne działania lecznicze

Do najważniejszych problemów tego okresu z punktu widzenia ginekologa należy leczenie nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, stosowanie antykoncepcji oraz stosowanie terapii hormonalnej.

#### Leczenie nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych

Nieregularne, często też obfite krwawienia z dróg rodnych, są jednym z głównych powodów zgłoszeń pacjentek menopauzalnych do ginekologa. Jak wynika z literatury, jedynie u 10% kobiet ustanie miesiączkowania nie jest poprzedzone zaburzeniami cyklu – u większości menopauzę poprzedzają nieregularne (w różnych kombinacjach), obfite i przedłużające się krwawienia z dróg rodnych [23]. Ich wystąpienie, podobnie jak i licznych objawów wegetatywnych, zależne jest w dużej mierze od uprzedniej opieki lekarskiej i stosowania, bądź nie, terapii hormonalnej. Należy umieć odróżnić nieregularne miesiączkowanie od nieprawidłowych krwawień. W przypadku nieregularnych miesiączek, po wykonaniu diagnostyki ultrasonograficznej (gdzie nie stwierdza się patologii macicy i przydatków), postępowaniem z wyboru jest antykoncepcja hormonalna lub też substytucja II fazy za pomocą progestagenów (np. dydrogesteron 2 razy 10 mg między 16. a 25. dniem cyklu). Można też rozpocząć stosowanie niskodawkowej sekwencyjnej HT z przewagą gestagenną (np. 1 mg E<sub>2</sub> + 1 mg NETA, wstawka 12-dniowa). Należy wówczas ostrzec pacjentkę, że terapia ta nie działa antykoncepcyjnie i/lub zabezpieczyć ją przed niechcianą ciążą innymi metodami (np. wkładka wewnątrzmaciczna). Natomiast nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, ze względu na podejrzenie zmian organicznych (polipy, rozrosty, nowotwory), są – po przeprowadzeniu diagnostyki USG – wskazaniem do histeroskopii diagnostycznej oraz frakcjonowanej abrazji kanału szyjki i jamy macicy [24].

#### Stosowanie antykoncepcji

Pomimo iż płodność kobiet premenopauzalnych jest bardzo niska, problemu tego nie należy bagatelizować, gdyż każda (szczególnie niechciana) ciąża w tym okresie generuje wiele problemów natury medycznej, socjalnej

i etycznej [25]. U kobiet, które zajdą w ciążę po 45. roku życia ryzyko samoistnego poronienia wynosi 40–50%. Natomiast ciężarne w wieku okołomenopauzalnym są narażone na 2-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań przed- i śródporodowych. Wyższy jest u nich odsetek wad wrodzonych płodów, martwych urodzeń oraz cięć cesarskich [26].

Poziomy gonadotropin przysadkowych i steroidów jajnikowych ulegają w okresie premenopauzalnym (niecharakterystycznym) fluktuacjom – np. w czasie krwawień miesięczkowych stężenia FSH są typowe dla okresu pomenopauzalnego, przy wciąż prawidłowym LH. W okresie tym owulacja jest możliwa, dlatego też ryzyko nieoczekiwanej i całkowicie nieplanowanej ciąży jest realne. Stwierdzenie podwyższenia stężenia zarówno FSH (powyżej 20 IU/l), jak i LH (powyżej 30 IU/l) nie jest jednoznaczne z brakiem możliwości zajścia w ciążę. Celem stwierdzenia braku owulacji zaleca się oznaczyć stężenie progesteronu we krwi na tydzień przed miesiączką (stężenie progesteronu jest poniżej 300 ng/dl) [27, 28].

Wydaje się więc być zupełnie oczywistym, że każda aktywna seksualnie kobieta przed menopauzą wymaga zastosowania skutecznej antykoncepcji. U kobiet w okresie menopauzalnym będą to następujące opcje antykoncepcyjne:

- dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna (COC – ang. *combined oral contraceptive*) zawierająca niską dawkę etynyloestradolu (najlepiej 20 µg) i progestagen o możliwie niskiej aktywności glukokortykoidowej,
- *minitabletka* progestagenna (codzienna dawka 75 µg dezogestrelu),
- domięśniowe iniekcje z progestagenu (150 mg octanu medroksyprogesteronu co 12 tyg.),
- wkładka wewnątrzmaciczna (IUCD – ang. *intrauterine contraceptive device*),
- IUCD z progestagenem (5-letnia wkładka uwalniająca lewonorgestrel w dobowej dawce 20 µg),
- plaster antykoncepcyjny (zmieniany raz w tygodniu – 3 plastry + tygodniowa przerwa; dobowe uwalnianie 20 µg etynyloestradolu i 150 µg norelgestrominu) oraz
- antykoncepcyjny pierścień pochwy (uwalniający dobową dawkę 15 µg etynyloestradolu i 120 µg etonogestrelu, zakładany do pochwy na 3 tyg., z następującą tygodniową przerwą, tak jak w przypadku COC).

Do niedawna wątpliwości dotyczyły głównie stosowania COC, co wynikało z potencjalnego wzrostu ryzyka chorób serca i choroby zakrzepowo-zatorowej generowanego przez tabletki. Tę formę antykoncepcji można bezpiecznie zastosować w przypadku kobiety ogólnie zdrowej, niepalącej tytoniu, z prawidłowym BMI, a przy decyzji o włączeniu COC lub jej kontynuacji w okresie perimenopauzy należy zwracać szczególną uwagę na wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych i czynników ich ryzyka. Warto podkreślić, że COC wywiera również szereg korzystnych efektów pozakon-

cepcyjnych na organizm kobiety menopauzalnej. Wśród nich najważniejsze to regulacja cyklu miesięczkowego (zabezpieczenie przed nieregularnymi i obfitymi krwawieniami spowodowanymi brakiem jajczkowania), profilaktyka rozrostów endometrialnych i raka endometrium, zmniejszenie ryzyka raka jajnika oraz, co bardzo ważne, znoszenie objawów zespołu klimakterycznego. Antykoncepcję, jeśli istnieje taka potrzeba, należy stosować do roku po menopauzie.

#### Stosowanie terapii hormonalnej

Pomimo obserwowanego po 2002 r. odwrotu od HT – spowodowanego głównie przez wyniki badań typu RCT (ang. *randomized controlled trials*) – w ostatnich latach (2005–2006) zauważalny jest na świecie pozytywny trend powrotu do jej stosowania. Dzięki szczegółowym analizom zmieniono bowiem dawki i skład zalecanych preparatów hormonalnych, wprowadzono leki nowej generacji, co znacznie zwiększyło bezpieczeństwo leczenia. Terapia ta pozostaje nadal jednym z głównych narzędzi w ręku ginekologa w ramach szeroko pojętej opieki menopauzalnej. Stosowanie HT w okresie pre- i okołomenopauzalnym jest jednym z elementów tej opieki, mającym pozytywnie wpłynąć na dobrostan kobiet, a zmniejszając lub eliminując wiele objawów tego okresu, ma za zadanie podnieść jakość życia kobiet.

Żadna z terapii alternatywnych w stosunku do HT – witamina E, fitoestrogeny, klonidyna, progestageny w niskich dawkach, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (paroksetyna, fluoksetyna, wenlafaksyna), czy inne leki antydepresyjne (np. mirtazepina, gabapentyna) – nie jest tak skuteczna jak ona w leczeniu całej gamy objawów klimakterycznych, a HT to ciągle najlepszy środek zwalczania uciążliwych uderzeń gorąca i zlewnych potów.

Choć lista wskazań do stosowania HT nie jest już tak długa, jak 20 lat temu, to – wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) – stosowanie złożonych preparatów estrogenowo-progestagenowych w okresie pre- i perimenopauzalnym jest nadal wysoce wskazane w leczeniu nasilonych objawów wypadowych, następstw atrofii urogenitalnej oraz w osteopenii i osteoporozie [29].

Natomiast terapia androgenami w tym okresie, choć może odegrać pozytywną rolę w leczeniu dysfunkcji seksualnych u kobiet (niskie libido) oraz zwiększyć im napęd życiowy, pozostaje tematem kontrowersyjnym – ryzyko objawów ubocznych w postaci hirsutyizmu, trądziku, nieodwracalnej zmiany barwy głosu, a także niekorzystnego wpływu na funkcje wątroby i poziom lipidów [30]. W naszym kraju brak jest doustnego preparatu estrogenowo-androgenowego, który można by było zastosować u pacjentek z dolegliwościami klimakterycznymi na tle niskiego poziomu androgenów. Alternatywą dla ww. terapii może być stosowanie niewielkich ilości maści lub kremów (1%) z testosteronem na okolice ramion, podbrzusza lub dopochwowo. Ponieważ więk-

szość androgenów jest aromatyzowana do estrogenów, terapia androgenowa może powodować te same zagrożenia, co stosowanie estrogenów.

Uważa się, że HT należy rozpoczynać możliwie jak najwcześniej, wraz z pojawieniem się pierwszych klinicznych objawów niedoboru estrogenów. Przy kwalifikacji do HT oczywistym jest, że należy uwzględnić wszystkie wskazania i przeciwwskazania do tego rodzaju terapii, a leczenie prowadzić pod stałą kontrolą lekarską. Należy pamiętać, że bezwzględnymi przeciwwskazaniami do HT jest czynna choroba zakrzepowo-zatorowa, ciężkie uszkodzenie wątroby, nowotwory estrogenozależne (rak sutka i rak endometrium), ciężka postać choroby niedokrwiennej serca, porfiria i otoskleroz.

W okresie przed- i okołomenopauzalnym metodą z wyboru jest stosowanie sekwencyjnej HT – naśladującej naturalny cykl miesięczkowy – z wywoływaniem regularnych krwawień miesięcznych.

Gama leków w ramach HT staje się z roku na rok coraz szersza i bezpieczniejsza, a sama terapia stosowana jest bardziej racjonalnie, będąc lepiej dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjentki. Stosowanie HT musi zapewniać wysoki stopień bezpieczeństwa w czasie leczenia oraz nie powodować niebezpiecznych konsekwencji dla zdrowia.

Elementem uważanym za bardzo ważny w HT jest jej indywidualizacja, będąca odpowiednikiem angielskiego terminu *tailored therapy*, tj. *terapii skrojonej na miarę pacjentki*. Za hasłem tym kryje się nie tylko dopasowanie HT do wieku danej kobiety, jej potrzeb zdrowotnych, występujących schorzeń towarzyszących i wywiadu rodzinnego, lecz również uwzględnienie w leczeniu poziomu wykształcenia pacjentki, jej oczekiwań wobec terapii oraz (co jest, niestety, ważne w realiach polskich) jej możliwości finansowych.

Innym ważnym trendem we współczesnej HT jest **redukcja dobowych dawek steroidów płciowych**, przede wszystkim dawek estrogenów. Ma to umożliwić osiągnięcie celów terapeutycznych przy minimalnym obciążeniu organizmu, z mniejszą częstością towarzyszących objawów ubocznych, w tym mastalgii, zwiększonej gęstości mammograficznej sutka, działania prozakrzepowego czy nieregularnych plamień/krwawień z dróg rodnych.

Według zaleceń PTG leczenie hormonalne winno być rozpoczynane od możliwie najmniejszych dawek estrogenów (i progestagenów). Rolę taką spełniała przez wiele lat (i spełnia nadal) niskodawkowa HT, z dobową dawką  $E_2$  1 mg doustnie lub 25  $\mu$ g przezskórnie.

W chwili obecnej na świecie do HT wprowadzane są ultraniskie dawki hormonów, z o połowę mniejszą dawką estrogenów, w przypadku preparatów doustnych jest to 0,5 mg  $E_2$  dziennie.

**Ultraniskodawkowa HT** (uldHT – ang. *ultra low dose HT*) będzie miała szczególne znaczenie w przypadku doustnej drogi podawania hormonów, gdyż to właśnie doustna HT jest obwiniana (głównie) o zwiększone ry-

zyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie krążenia [31].

Jak wiadomo nie od dziś, poziom powikłań zakrzepowo-zatorowych, zarówno w układzie żylnym, jak i tętnicznym, w trakcie HT jest wyraźnie zależny od dawki estrogenów. Prozakrzepowo mogą działać również progestageny – jest to zależne m.in. od ich wpływu na proces aktywacji receptora trombinowego PAR-1 (aktywność glukokortykoidowa części progestagenów – np. progesteron, czy medroksyprogesteron; octan nerotisteronu – NETA nie wykazuje takiej aktywności) [32].

Podobnie jest z występowaniem innych objawów ubocznych (także startowych) tej terapii. W związku z tym wprowadzenie do powszechnego stosowania uldHT będzie – jak można przypuszczać – wiązało się ze zwiększeniem bezpieczeństwa HT. Z drugiej strony istnieje obawa, czy w przypadku tak małych dawek hormonów utrzymane zostanie działanie lecznicze HT w stosunku do objawów wypadowych, czy też gęstości mineralnej kości (BMD – ang. *bone mineral density*).

Z dostępnych (już) danych literaturowych wynika, że uldHT jest dla kobiet menopauzalnych nie tylko bezpieczną, ale również skuteczną formą HT:

- stosowanie ultraniskich, doustnych dawek  $E_2$  (0,5 mg/dobę) i NETA (0,25 lub 0,1 mg/dobę) powoduje znaczącą redukcję częstości i nasilenia uderzeń gorąca (mierzonych w *Hot Flush Weekly Weighted Score* i *Green Climacteric Scale*) już w pierwszych tygodniach leczenia, przy bardzo dobrej tolerancji ww. terapii (objawy uboczne występowały tylko u 1% kobiet) [33];
- doustny  $E_2$  (0,5 mg/dobę) oraz NETA (0,25 lub 0,1 mg/dobę) dają bardzo mało niechcianych krwawień/plamień w trakcie leczenia – odsetek *amenorrhoea* w pierwszych 6 cyklach waha się w granicach 85–89% dla  $E_2$  z niższą dawką NETA i 90–95% dla  $E_2$  z wyższą dawką NETA, będąc znacznie wyższym nawet w stosunku do niskodawkowej HT, z 1 mg  $E_2$  na dobę. Wpływa to korzystnie na *compliance* pacjentek, nie powodując niepotrzebnego, zbyt wczesnego odstawienia terapii [34];
- odsetek niepożądanych objawów sercowo-naczyniowych u grupie kobiet stosujących dobowe dawki 0,5 mg  $E_2$  + 0,1 mg NETA jest bardzo niski, niższy niż w grupie z *placebo* (odpowiednio 4 i 6%). Dobra tolerancja ww. terapii przejawia się również brakiem wzrostu masy ciała, brakiem wzrostu ciśnienia tętniczego oraz niskim (3%, takim jak w grupie stosującej *placebo*) odsetkiem kobiet zgłaszających dolegliwości ze strony piersi w postaci dyskomfortu, napięcia, tkliwości, czy bólu gruczołów sutkowych. Terapia ta ma ponadto neutralny, bądź korzystny wpływ na profil lipidowy, gospodarkę węglowodanową oraz układy krzepnięcia i fibrynolizy [35];
- ze wstępnych badań wynika, że kombinacja doustnego  $E_2$  (w dawce 0,5 mg/dzień) oraz NETA (w 0,1 mg/dobę) ma, w przeciwieństwie do innych złożonych prepa-

ratów w HT, bardzo niewielki (lub żaden) wpływ na gęstość mammograficzną sutka [36];

- doustny  $E_2$  w dawce 0,5 mg/dobę powoduje znaczący wzrost BMD (o 3,3–4,6% w ciągu 2 lat) w stosunku do placebo, a dodanie NETA wzmacnia korzystny wpływ estrogenu na kości. uldHT wydaje się więc być dobrą alternatywą dla wyższych dawek w prewencji osteoporozy pomenopauzalnej (warto dodać, że wzrost BMD uzyskuje się również przy dobowej dawce  $E_2$  wynoszącej 0,25 mg) [37].

Obecnie na świecie panuje pełna zgodność co do korzyści wynikających z HT, jako leczenia znoszącego nasilone objawy zespołu klimakterycznego. Natomiast niekorzystne aspekty długotrwałego stosowania HT – w postaci ryzyka onkologicznego i choroby zakrzepowo-zatorowej – sprawiające, że długość tej terapii ograniczana jest coraz częściej do minimum, będzie można zminimalizować poprzez wprowadzanie coraz niższych dawek hormonów w ramach uldHT.

## Piśmiennictwo

1. Driancourt MA, Gougeon A, Royere D, et al. Ovarian function. In: *Reproduction in Mammals and Man*. Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF (eds). Ellipses. Paris 1993; 281-305.
2. Gurpide E, Murphy L. Effects of Hormones and Growth Factors on Human Endometrial Cell Proliferation. In: *Treatment of the Postmenopausal Women*. Lobo RA (ed.). Raven Press Ltd. New York 1994; 363-72.
3. Santoro NF, Bron JR, Tovagghol A, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495-1501.
4. Lenton EA, Sulaiman R, Sobowale O, Cooke ID. The human menstrual cycle: plasma concentration of prolactin, LH, FSH, oestradiol and progesterone in conceiving and non-conceiving women. *J Reprod Fertil* 1982; 65: 131-9.
5. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629-36.
6. Lutejn PJ, Findlay JK, Trounson AO, et al. Effect on plasma gonadotropins of cyclic steroid replacement in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 419-23.
7. Schiff I, Walsh B. Menopause. In: *Principles Practice Endocrinology Metabolism*. Becker KJ (red.). JB Lippincott Comp. Philadelphia, 1995; 915-24.
8. Fournet N, Judd HL. Menopause overview. In: *Reproductive Medicine and Surgery*. Wallach EE, Zacur HA (ed.). Mosby, St. Louis 1995; 961-81.
9. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Classification of menstrual cycles in pre- and perimenopausal women. *J Endocrinol* 1981; 91: 1-10.
10. Utian WH. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *South African Med J* 1972; 46: 732-7.
11. Schiff I, Regenstein Q, Tulchinsky D, et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of the hypogonadal woman. *JAMA* 1979; 242: 2405-7.
12. Ptachta Z, Mazur P, Walaszek P i wsp. Nietrzymanie moczu u kobiet – epidemiologia i czynniki ryzyka. *Przegl Menopauz* 2002; 1: 28-32.
13. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS. *Life Sci* 1985; 37: 893-906.
14. Blok BFM, Holstege G. Androgen receptor immunoreactive neurons in the hypothalamic preoptic area project to the pontine micturition center in the male cat. *NeuroUrol Urodyn* 1998; 17: 404-5.
15. Laumann E, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
16. Oldenhave A. Some aspects of sexuality during the normal climacteric. In: *Urogenital ageing*. Red. von Schoultz B, The Partenon Publishing Group, New York, London 1994; 15-26.
17. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-86.
18. Pertyński T, Stetkiewicz T. *Perimenopauza*. W: *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Pertyński T (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 313-22.
19. Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29: 139-46.
20. Gardner C. Easy through menopause with homeopathic and herbal medicine. *J Perianesth Nurs* 1999; 14: 139-43.
21. Stetkiewicz T, Sobczuk A, Pertyński T. Diagnostyka i terapia zaburzeń okresu menopauzalnego. *Med Biol* 2002; 2: 29-35.
22. Slaven L, Lee C. Mood and symptoms reporting among middle-aged women: The relationship between menopausal status, HRT and exercise participation. *Health Psychol* 1997; 16: 203-8.
23. Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1992; 4: 37-46.
24. Sobczuk A, Pertyński T, Stetkiewicz T. Przydatność biopsji aspiracyjnej endometrium u kobiet po menopauzie kwalifikowanych do hormonalnej terapii zastępczej. *Gin Pol* 2003; 74: 1370-5.
25. Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in woman's life. *Int J Fertil* 1996; 41: 85-9.
26. O'Reilly-Green C, Cohen WR. Pregnancy in women aged 40 and older. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 313-22.
27. Metcalf MG, Livesay JH. Gonadotropin excretion in fertile women: effect of age and the onset of menopausal transition. *J Endocrinol* 1985; 105: 357-62.
28. Speroff L. Management of the perimenopausal transition. *Contemp Obstet Gynecol* 2000; 45: 14-24.
29. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. *Problem profilaktyki HT wieku menopauzalnego*. Ginekologia po Dyplomie. Wydanie specjalne, wrzesień 2006; 19-20.
30. Bachmann G, Bancroft J, Brunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-5.
31. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
32. Wiegatz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 277-85.
33. Panay N, Ylikorkala O, Archer D, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 227.
34. Sturdee D, Archer D, Lang E, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: further reduction in unwanted bleeding. *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 227-8.
35. Samsioe G, Schönberg L, Lang E, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: optimizing tolerability and safety? *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 228.
36. von Schoultz B, Lundström E, Bygdesson M, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: is a neutral effect on the breast possible? *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 228-9.
37. Gambacciani M, Cappagli B, Genazzani AR, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: additional benefit for the bones. *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 229.