

Premenopauza – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Od kiedy hormonalna terapia zastępcza, do kiedy antykoncepcja?

Premenopause – diagnostic and therapeutic consideration. When to use hormonal therapy, when contraception?

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (10) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

ALINA WARENIK-SZYMANKIEWICZ, RADOSŁAW SŁOPIEŃ

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Warenik-Szymankiewicz

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej UM w Poznaniu
ul. Polana 33, 60-535 Poznań, Poland
tel. (061) 841-93-66

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	2731/2318
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	14

Received: 30.04.2008

Accepted: 25.08.2008

Published: 02.12.2008

Streszczenie

W artykule omówiono aktualne wytyczne, co do stosowania hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji hormonalnej w okresie przekwitania. Zwrócono uwagę na kryteria istotne przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej, wskazania i przeciwwskazania co do tego rodzaju leczenia, zalecenia co do dawki i drogi podania leków. Szczególną uwagę zwrócono na kwestie powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz wpływ hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego. W odniesieniu do antykoncepcji hormonalnej omówiono zalety i wady dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej, jak również problemy związane ze stosowaniem mini pill, czy wkładki domacicznej uwalniającej lewonorgestrel.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja hormonalna.

Summary

In the article, the current recommendations for hormonal therapy in climacteric period were described. Criteria for introducing the therapy, indications and contraindications, dosage regimens and administration routes were underlined. Thromboembolic complications and breast cancer risk issues were also carefully discussed. In case of hormonal contraception estrogen-progestagen pills advantages and disadvantages as well as problems with mini pills or levonorgestrel releasing IUDs were presented.

Key words: menopause, hormonal therapy, hormonal contraception

WSTĘP

Przekwitanie (klimakterium) oznacza okres przejściowy między okresem reprodukcyjnym a starością, jest wynikiem utraty cyklicznej funkcji jajnika przede wszystkim w zakresie wydzielania estrogenów. Następstwem niewydolności jajników są zmiany somatyczne i psychiczne, które manifestują się w tym okresie, a mają istotne znaczenie dla całego przyszłego życia kobiety. Określenie premenopauza oznacza okres kilku lat poprzedzających ostatnią miesiączkę w życiu kobiety, w którym zaznaczają się kliniczne, hormonalne, czy metaboliczne zmiany związane z wygasaniem czynności jajników.

Główną przyczyną zmian zachodzących w organizmie kobiety w okresie premenopauzy jest niedobór estrogenów, u którego podłoża leży utrata cyklicznej czynności układu podwzgórze-przysadka-jajnik. W tym okresie stężenie FSH stopniowo wzrasta, aby osiągnąć wartości powyżej 100-150 IU/l, tzn. 20-30-krotnie większe niż w prawidłowym cyklu miesięczkowym. Stężenie LH wzrasta w tym okresie 4-8-krotnie. Zanik cyklicznego wydzielania LH powoduje zniesienie cyklicznej czynności jajnika. W tym czasie gonady stopniowo przestają odpowiadać na bodźce gonadotropowe. W efekcie dochodzi do zmniejszenia produkcji 17- β estradiolu. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają wyłącznie z nadnerczowego androstendionu, który za pośrednictwem mechanizmu zwanego obwodową, pozagruzołową aromatyzacją ulega przemianie w estron - główny estrogen pomenopauzalny. Ilość wytwarzanego estradiolu zależy od wielkości produkcji nadnerczowego androstendionu oraz od stopnia jego konwersji w estron. Pozagruzołowa konwersja androstendionu odbywa się głównie w tkance tłuszczowej, ale także w kościach, mięśniach i innych tkankach.

Zmiany hormonalne zachodzące w okresie przekwitania leżą u podłoża szeregu objawów klinicznych i zmian metabolicznych. Znaczny spadek wydzielania 17- β estradiolu jest przyczyną nasilonych objawów neurovegetatywnych i psychicznych (zespół klimakteryczny, depresja), zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych (osteoporoza, choroba Alzheimera, zmiany zanikowe w układzie moczowo-płciowym) oraz zaburzeń metabolicznych (choroba niedokrwienna serca).

Hormonalna terapia zastępcza ma na celu złagodzenie dolegliwości związanych z niedoborem estrogenów oraz zapobieganie i leczenie odległych następstw tego stanu. Podstawowe znaczenie w tym zakresie mają estrogeny naturalne, które są najlepiej tolerowane przez ustrój i wykazują najbardziej fizjologiczne działanie. Spośród nich stosuje się 17 β -estradiol, estriol i estrogeny skoniugowane. Ograniczenia, co do stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie wynikają przede wszystkim z wpływu estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. **Wyniki badań klinicznych wskazują, że podawanie estrogenów u kobiet z miażdżycą ma niekorzystny wpływ na krążenie**

INTRODUCTION

Climacterium is a transient period between reproductive age and senium resulting from the lost in cyclic ovary functions especially in case of estrogens synthesis. Somatic and psychological changes results from ovaries insufficiency and are important for the next life-stages. Premenopause denotes a few years before the menopause time when clinical, hormonal and metabolic changes due to a physiological ovaries insufficiency occur.

Estrogen deficiency is the main cause of the changes seen in perimenopausal females. FSH levels elevates gradually up to the values higher than 100-150 IU/l, 20-30-times higher than in physiological menstrual cycle. LH levels increase 4-8 times. Loss of cyclic LH synthesis inhibits the cyclic ovaries function. The gonads gradually stop to respond on gonadotropic stimuli what results in decline in 17- β estradiol (E2). In postmenopausal women the estrogens are synthesize from adrenal gland androstendione that converts into estrone via aromatization. Extraglandular aromatization takes place in adipose tissue as well as in bones, muscles and other tissues.

Hormonal changes in climacterium result in clinical and metabolic changes. Neurovegetative symptoms (climacteric syndrome, depression), degenerative changes in estrogen-dependant tissues (osteoporosis, Alzheimer disease, urogenital changes) and metabolic disturbances (ischemic heart disease) are due to decline in E2 levels.

Hormonal therapy (HT) is aimed to reduce the climacteric symptoms, prevent and treat long-term effects of that state. The most suitable for that purpose are natural estrogens (17- β estradiol, estriol and conjugated estrogens). The limitations of HT use are mainly due to its effect on cardiovascular system. **Clinical studies showed that estrogens hormonal therapy used in women with atherosclerosis has a negative effect on coronary blood flow due to pro-coagulatory effect on coronary arteries with atherosclerosis; the purposefulness of the use of HT in secondary prophylaxis of ischemic heart disease is questionable.** First such doubts were observed after publication of the results from Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) – in postmenopausal women taking HT the risk of vein thrombosis and pulmonary embolism rose by 2-4 folds. It is worth to notice, that the increase risk was seen only in the first year of the treatment. In the next years of the therapy the risk was lower compared to controls. Additionally, the mean age of females was 67 years and ischemic heart disease was diagnosed in every subject.

wieńcowe poprzez aktywację koagulacji w krążeniu tętniczym w bezpośrednim sąsiedztwie blaszki miażdżycowej, co stawia pod znakiem zapytania celowość stosowania HTZ we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Pierwsze wątpliwości, co do bezpieczeństwa takiego postępowania wystąpiły po opublikowaniu wyników badania Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) z których wynika, że u kobiet po menopauzie stosujących HRT ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej i zatoru płuc zwiększa się 2-4-krotnie. Omawiając wyniki badania należy zwrócić uwagę na to, że wzrost ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej i zatoru płuc w omawianym badaniu dotyczył tylko pierwszego roku stosowania HTZ, potem ryzyko to było niższe niż u kobiet nie leczonych, średni wiek badanych wynosił 67 lat oraz to, że u wszystkich badanych rozpoznano chorobę niedokrwinną serca.

W innych badaniach klinicznych potwierdzono wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowej w następstwie stosowania HTZ (ryzyko względne dla osób stosujących HTZ wynosi 3,6). **Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowej zależy od stosowanej dawki estrogenów. Według niektórych autorów roczna liczba idiopatycznych zakrzepic żylnych wśród kobiet w wieku okołomenopauzalnym stosujących HTZ wynosi 27/100000, podczas gdy w grupie nie stosujących wynosi 10,9/100000.** Dla estrogenów skoniugowanych ryzyko w zależności od dawki wynosi odpowiednio dla dawki 0,325mg - 2,1; 0,625mg - 3,3; 1,5mg - 6,9. Ryzyko względne wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowej jest podwyższone szczególnie w ciągu pierwszego roku stosowania HTZ i wynosi 4,6. Wpływ HTZ na fibrynolizę nie jest, jak dotychczas całkowicie poznany. Wydaje się, że po początkowym wzroście aktywności po roku leczenia aktywność fibrynolizy powraca do stężenia przed terapią. Stwierdzono, że HTZ powoduje obniżenie agregacji płytek i zmniejszenie uwalniania tromboksanu, a także obniżenie poziomu fibrynogenu (terapia doustna).

Kolejne ograniczenia, co do stosowania HTZ, dotyczą wpływu tego rodzaju leczenia na ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego. Według różnych autorów **ryzyko względne (RR) zachorowania na raka sutka po 10 latach stosowania HTZ mieści się w przedziale: 1,06-1,9.** Wymieniane są różne mechanizmy działania estrogenów na poziomie sutka: wpływ na wydzielanie czynników wzrostu: TGF α i TGF β , katepsyny D, protonkogenów (c-fos, c-myc, HER-2/neu), wpływ na konfigurację receptorów dla innych hormonów steroidowych. Analizując wpływ HTZ na ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego należy podkreślić, że wzrost ryzyka raka piersi w następstwie stosowania HTZ jest niższy niż wzrost ryzyka wynikający z zespołu PCOS (RR=2,5), niepłodności (RR=2,53), czy leczenia niepłodności (RR=3,19 w przypadku 12 miesięcy terapii klomifenem lub gonadotropinami). Należy również pamiętać, że najwię-

The other studies confirmed the increased risk of vein thrombosis in HT users (relative risk (RR)– 3,6). The risk of vein thrombosis depends on the dose of estrogens. According to some authors the incidence of idiopathic vein thrombosis in perimenopausal females on HT is 27/100000 and in controls, not using HT – 10,9/100000. For conjugated estrogen the risk depends on the dose: for 0,325 mg – 2,1; 0,325 mg – 3,3; 1,5 mg – 6,9. The RR of vein thrombosis is higher in the first year of treatment – 4,6. The influence of HT on fibrinolysis has been not well understood. It seems that after elevated fibrinolytic activity in the first year of treatment it declines to the normal values. Oral HT causes lowering platelets aggregation and thromboxane release as well as lowering the level of fibrinogen.

The influence of HT on breast cancer risk might constitute some limitation in HT application. According to different authors relative risk of breast cancer after 10 years of HT is between 1,06-1,9. Different mechanism of estrogen action in the breast are proposed: growth factors levels modulation TGF- α , TGF- β , cathepsin D, protooncogenes (c-fos, c-myc, HER-2/neu) or influence on receptors for other steroid hormones. It has to be underlined that the risk of breast cancer in HT users is lower than the risk in PCOS (RR=2,5), infertility (RR=2,53) or infertility treatment (RR=3,19 in case of 12 months clomifen therapy). It has to be remembered that the greatest risk of breast cancer is in women between 60 and 65 years of age.

The positive effect of HT on skeletal system was confirmed in recently published studies. That effect is dependant on a time of treatment [4,5]. For prevention and treatment of osteoporosis in females of reproductive age and estrogen deficiency HT is recommended. In older females due to a risk of possible side effects in treatment of osteoporosis other medications are recommended (bisphosphonates).

Estriol used in HT has a positive effect on mucous membranes of urogenital system or conjunctiva as well as general health and patient psyche. It is often used in treatment of vaginal atrophy, vaginitis and urethritis or urine incontinence. The other indications are: dry eye syndrome, pharynx and nasal mucous membrane atrophy. The treatment is effective, safe. Additionally no contraindications exist.

sze ryzyko zachorowania na raka piersi dotyczy kobiet między 60 a 65 rokiem życia.

Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań klinicznych dotyczących HTZ potwierdzają korzyści wynikające z tego rodzaju leczenia dla układu kostnego. Potwierdzono korzystny wpływ HTZ na częstość złamań kości zależny od czasu stosowania leczenia [4,5]. U kobiet w okresie reprodukcyjnym z niedoborem estrogenów zaleca się stosowanie HTZ w profilaktyce i leczeniu osteoporozy. U kobiet w starszym wieku ze względu na ryzyko ewentualnych powikłań w leczeniu osteoporozy zaleca się raczej inne leki (bisfosfoniany).

Stosowany w ramach HTZ estriol wywiera korzystny wpływ na stan błon śluzowych, takich jak błona śluzowa układu moczowo-płciowego, czy spojówka oka. Wpływa również pozytywnie na ogólne samopoczucie i psychikę pacjentki. Często jest stosowany w leczeniu zmian zanikowych, stanów zapalnych pochwy i cewki moczowej oraz nietrzymania moczu. Inne wskazana to zespół suchego oka, zmiany zanikowe śluzówki gardła, czy jamy nosowej. Istotnym podkreślenia faktem jest duże bezpieczeństwo i brak przeciwwskazań do takiego leczenia.

Szczególną zaletą estrogenów skoniugowanych jest przedłużony efekt kliniczny ich podawania. Jako estrogeny obcogatunkowe są wolniej metabolizowane w organizmie człowieka. Ten przedłużony okres działania jest wykorzystywany w praktyce klinicznej szczególnie u kobiet, u których stopniowo odstawia się hormony, zmniejsza dawkę lub wydłuża przerwy czasowe między podawaniem kolejnych dawek. W odróżnieniu od estradiolu podawanie estrogenów skoniugowanych nie powoduje tak silnego efektu „przyzwyczajenia”.

Stosowanie progestagenów jest zalecane we wszystkich postaciach hormonalnej terapii zastępczej za wyjątkiem kobiet po operacji usunięcia macicy. Stosowane progestageny to najczęściej progesteron, pochodne 19-noretysteronu i 17-hydroksyprogesteronu. Progestageny można stosować drogą doustną, przezskórną (plastry), dopochwową i domaciczną. Efekty uboczne progestagenów stosowanych w ramach HTZ związane są przede wszystkim z androgennymi właściwościami niektórych z nich. Może to być przyczyną: niekorzystnego wpływu na profil lipidowy: wzrost stężenia cholesterolu LDL oraz spadek stężenia cholesterolu HDL (szczególnie podfrakcji HDL₂), co zwiększa ryzyko powstawania zmian miażdżycowych, obniżenia tolerancji glukozy i wzrostu wydzielania insuliny oraz przyrostu masy ciała. Rzadko obserwuje się maskulinizujące efekty uboczne, jak trądzik, czy nadmierne owłosienie. Coraz częściej podkreśla się korzystny efekt stosowania drogi wewnątrzmacicznej podawania progestagenów. Przy podawaniu progestagenów zaleca się ostrożność w chorobach serca, nerek, dychawicy oskrzelowej i padaczce. Mogą wystąpić dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, bóle

The specific advantage of conjugated estrogens is their prolonged clinical effect. They are metabolized slower in human body. That prolonged clinical effect is used especially in females planning to cease the therapy, lower the dose or increase the time gaps between the doses. In contrast to estradiol administration of conjugated estrogens does not cause addictive behaviors.

Progestagen use is recommended in all types of HT except hysterectomized females. 19-noretisterone and 17-hydroxyprogesterone derivatives are mostly used. Oral, transdermal, vaginal and intrauterine administration of progestagens is possible. The side effect of some progestagens is due to its androgenic effect. It might cause: negative effect on lipid profile: increase in LDL level, decrease in HDL concentration (especially HDL₂) what may higher the risk of atherosclerosis, impaired glucose tolerance, increase of insulin secretion as well as weight gain. Andromimetic effects as acne or hypertrichosis are rarely observed. During progesteron therapy in case of heart and kidney diseases, asthma and epilepsy some precautions should be taken. Dyspepsia, headaches and vertigo, acne or edemas may a side effects in that cases. The type and the dose of progestagens becomes more important especially in context of estrogen dose reduction in currently available HT. Due to progestagens affinity to glucocorticoid and thrombin receptors progestagens might have a procoagulatory effect. Testosterone derivatives are thus preferable (norethisterone acetate).

In a novel HT Selective Estrogen Receptor Modulators – SERM – have a special place. In case of SERMS the stimulating effect on breast cells endometrium was eliminated. Enhancing the positive effect of estrogens in cardiovascular, skeletal and central nervous system are the main goals.

Raloxifene is used most frequently and does not show any endometrium-stimulating effect with a positive influence on skeletal and cardiovascular systems. However, raloxifene does not reduce the severity of climacteric symptoms and has a similar to estrogens procoagulatory effect.

Tibolon is also used in current HT. It has estrogenic, progestagenic and androgenic potential in postmenopausal women. It reduces the severity of climacteric symptoms, increase the mood and libido, normalizes the vaginal epithelium, and increases the bone density. Its administration does not lead to endometrium stimulation. The dose might be reduced during the therapy.

i zawroty głowy, trądzik, obrzęki. Rodzaj i dawka gestagenu staje się coraz bardziej istotna w związku z tendencją do stosowania coraz mniejszych dawek estrogenów w HTZ. Zwraca się uwagę na możliwy wpływ prozakrzepowy pochodnych progesteronowych z racji ich powinowactwa do receptora glikokortykoidowego i receptora trombinowego. Z tego względu preferuje się raczej pochodne testosteronowe (octan noretisteronu).

Ważne miejsce w nowoczesnej HTZ zajmują preparaty zaliczane do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (Selective Estrogen Receptor Modulators; SERM). W ich działaniu podstawowe znaczenie ma wyeliminowanie działania stymulującego na gruczoł sutkowy i błonę śluzową macicy, które występuje przy stosowaniu preparatów estrogenowych. Z drugiej strony dąży się do zachowania, czy wręcz wzmocnienia korzystnego działania estrogennego na układ sercowo-naczyniowy, kostny, czy centralny układ nerwowy.

Raloksyfen najczęściej stosowany obecnie preparat z grupy SERM nie wykazuje działania stymulującego na błonę śluzową macicy, działa korzystnie na układ kostny i układ sercowo-naczyniowy. Jego wadą jest brak wpływu na stopień nasilenia objawów zespołu klimakterycznego oraz podobne do estrogenów działanie prozakrzepowe.

Kolejnym lekiem o działaniu estrogenowym stosowanym w ramach HTZ jest tibolon. Jest to związek o działaniu estrogenno-gestagenno-androgennym stosowany u kobiet po menopauzie. Lek ten zmniejsza nasilenie objawów klimakterycznych, poprawia nastrój i libido, przyczynia się do normalizacji zanikowego nabłonka pochwy, zwiększa gęstość kości. Jego podawanie nie powoduje stymulacji błony śluzowej macicy. Dawka leku może być zmniejszana po pewnym czasie stosowania.

Przy podejmowaniu decyzji o HTZ bardzo istotne znaczenie odgrywa właściwie przeprowadzona rozmowa z pacjentką. Wyrażona przez nią potrzeba leczenia jest bardzo ważnym czynnikiem determinującym podjęcie decyzji o rozpoczęciu terapii. Ta potrzeba zależy od stopnia nasilenia dolegliwości i występowania innych uwarunkowań medycznych, ale także od innych czynników jak: charakter wykonywanej pracy, plany życiowe i zawodowe oraz pozycja socjalno-ekonomiczna. Decyzję o rozpoczęciu leczenia zawsze podejmuje pacjentka. Rola lekarza sprowadza się do kompetentnego przedstawienia korzyści i zagrożeń takiego postępowania.

Istotnym czynnikiem warunkującym podjęcie decyzji o rozpoczęciu terapii i jej schemacie jest wiek pacjentki. W przypadku rozpoczęcia HTZ u kobiety w okresie premenopauzy (w wieku 43-47 lat) stosuje się schemat cyklicznej terapii, który wiąże się z występowaniem regularnych krwawień miesięczkowych. W tym okresie życia stosowanie HTZ nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zmian nowotworowych, których najwyższa częstość przypada na późniejsze lata

Before the decision for HT application in a client is made, some issue should be carefully discussed with the patient. In decision making process needs and expectations of individual patient are crucial. The decision is always made by patient. The role of physician is to inform of possible advantages and disadvantages of the therapy.

Age of a patient is an important factor determining the decision on the therapy start and type of regiment. In premenopausal women (43-47 years of age) cyclic hormonal therapy is used (regular bleedings will occur). HT in that time does not increase the risk of cancers. In postmenopausal women continuous HT is preferred (without bleedings). The doses of estrogens depend on severity of menstrual symptoms, drug tolerability and contraindications. In females aged 65 or more, HT is not recommended. The only option is local estriol administration. One should remember that climacteric symptoms present in such women might be due to different disorders: hyperthyroidism or hormonally active tumors of alimentary tract.

HT should be started with low estrogen dose (0,5-1,0 mg of estradiol and 0,3 mg of conjugated estrogens, 0,25 ug of estradiol transdermally) that might be increase in time depending of clinical state of patient. If such a low dose therapy is started, the risk of potential side effects (edemas, mastalgia), dysfunctional uterine bleedings is lower and long term therapy safer. Estrogens in low doses reduces the climacteric symptoms: dyssomnia, hot flashes and sweats. It was confirmed that 1 mg of estradiol is an effective dose to reduce the vasomotoric symptoms. Estradiol in combination with NETA (0,5 mg) leads to a rapid clinical improvement. 1 mg of estradiol is effective in osteoporosis prevention as well as vaginal mucous atrophy reduction. Low dose HT has a far lower risk of side effects and does not influence the body mass of treated females.

życia kobiety. U kobiet po menopauzie preferuje się schemat ciągłej terapii bez występowania krwawień miesięczkowych. Dawki estrogenów podawanych doustnie lub transdermalnie zależą od stopnia nasilenia objawów zespołu klimakterycznego, tolerancji leków i ewentualnych przeciwwskazań. U kobiet po 65 roku życia, które wcześniej nie stosowały terapii hormonalnej nie zaleca się rozpoczynania HTZ. Jedyną zalecaną opcją leczenia jest miejscowe stosowanie estriolu. Należy pamiętać o tym, że u kobiet w tym wieku występowanie nasilonych dolegliwości przypominających objawy zespołu klimakterycznego może być związane z innymi schorzeniami, jak nadczynność tarczycy, czy guzy hormonalnie czynne przewodu pokarmowego.

Obecnie zaleca się rozpoczynanie HTZ od niskiej dawki estrogenów (0,5-1 mg estradiolu i 0,3 mg estrogenów skoniugowanych doustnie, 0,25 mg estradiolu transdermalnie), która później jest zwiększana w razie potrzeby. Istotną zaletą HTZ prowadzonej w oparciu o niskie dawki estrogenów jest rzadsze występowanie objawów ubocznych takich jak: obrzęki i napięcie piersi, brak występowania nieprawidłowych krwawień i większe bezpieczeństwo długotrwałego leczenia. Estrogeny podawane w niskich dawkach powodują ustąpienie objawów zespołu klimakterycznego - uderzenia gorąca, pocenie się, zaburzenia snu. Wykazano, że 1 mg estradiolu stanowi skuteczną dawkę w leczeniu objawów wazomotorycznych u kobiet. Równoczesne stosowanie niskiej dawki NETA (0,5 mg) umożliwia uzyskanie szybszej poprawy klinicznej. Dawka 1 mg estradiolu jest skuteczna w profilaktyce osteoporozy, na poziomie tkanki kostnej daje podobny efekt, jak wyższe dawki w odniesieniu do biochemicznych markerów kości. Ta sama dawka skutecznie likwiduje atrofię nabłonka pochwy. Stosowanie niskich dawek wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem częstości występowania objawów ubocznych, nie ma również wpływu na masę ciała leczonych kobiet.

W odniesieniu do drogi podawania estrogenów należy zwrócić uwagę na to, że terapia doustna nie jest zalecana w przypadku występowania kamicy pęcherzyka żółciowego oraz w stanach zaburzonej czynności wątroby i w hipertriglicydemii. Zaleca się również dużą ostrożność przy stosowaniu estrogenoterapii doustnej w przypadkach umiarkowanego nadciśnienia i leczonego wyrównanego nadciśnienia. Obok korzystnego efektu podawania estrogenów naturalnych, jakim jest obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, obniżenie cholesterolu LDL i wzrost stężenia cholesterolu HDL, niekorzystnym efektem takiej terapii jest podwyższenie stężenia trójglicerydów. Stężenie trójglicerydów wyższe niż 500 mg/dl stanowi przeciwwskazanie do doustnego podawania estrogenów ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Leczenie doustne wywiera też silniejszy wpływ na układ krzepnięcia.

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie HTZ do 5 lat nie zwiększa ryzyka powi-

In case of gall bladder stone, liver dysfunctions and hypertriglyceridemia oral HT is not recommended. Estrogen therapy should be used carefully in patients with mild hypertension. Despite the positive effect on lipid profile estrogens increase triglyceride (TG) concentration. TG levels >500 mg/dl is a contraindication for oral estrogens due to a risk of acute pancreatitis. Oral treatment has also a stronger effect on coagulatory system.

The results of epidemiological studies suggest that HT up to 5 years does not increase the risk of oncological complications. It does not indicate the absolute need for cessation of therapy after 5 years. One has to remember that the requirement for hormones decreases in time. Thus dose decreasing or long-lasting drugs should be used.

The results of the recent studies do not depreciate the role of HT in prevention and treatment of estrogen deficiency. It is still a first line treatment in case of severe climacteric symptoms, osteoporosis, or urogenital atrophy. Before beginning the therapy other factors should be analyzed: age, general health, presence of coexisting risk factors for ischemic heart disease, deep vein thrombosis and breast cancer.

The choice of effective contraceptive method in perimenopausal period might be problematic. The use of contraceptives in that population of females is especially reasonable. It was proved that the risk of chromosomal aberrations (e.g. Down syndrome) increases with the age of patients. The prevalence of that syndrome in 35 years old patient is 1 on 300, for 40 years old client – 1 on 100. The rate of pregnancy complications also increase: pregnancy induced hypertension, preterm placental ablation, and gestational diabetes. Unplanned pregnancy for those women would be as well problematic.

kłań onkologicznych. Nie oznacza to bezwzględnej konieczności przerwania leczenia po 5 latach. Należy jednak pamiętać o tym, że z biegiem czasu zapotrzebowanie na hormony maleje. Dlatego sugeruje się podjęcie próby zmniejszenia dawki hormonów lub zastosowanie leków o przedłużonym czasie działania.

Przeprowadzone ostatnio badania kliniczne nie umniejszają roli HTZ w zapobieganiu i leczeniu stanów niedoboru estrogenów. Nadal jest to postępowanie z wyboru w przypadku występowania nasilonych objawów zespołu klimakterycznego, osteoporozy, czy zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym. Stosowanie HTZ musi być jednak związane ze szczegółową analizą innych czynników takich jak: wiek, stan zdrowia i współwystępowanie innych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i raka gruczołu piersiowego.

Kolejnym problemem klinicznym przed jakim staje kobieta w okresie premenopauzy jest wybór skutecznej metody antykoncepcji. Stosowanie antykoncepcji w tej grupie kobiet jest szczególnie uzasadnione. Stwierdzono, że wraz z wiekiem matki zwiększa się częstość licznych aberracji chromosomalnych u potomstwa, a w szczególności zespołu Downa. Częstość występowania zespołu Downa przypisana dla wieku 35 lat wynosi około 1 na 300, a dla wieku 40 lat prawie 1 na 100. Zwiększa się również częstość powikłań ciąży takich jak: nadciśnienie indukowane ciążą, przedwczesne oddzielenie się łożyska, czy cukrzyca ciążowa. Dla wielu kobiet w wieku premenopauzalnym nieplanowana ciąża stanowiłaby poważny problem emocjonalny, szczególnie gdy muszą powiedzieć o tym córkom, które same przestrzegały przed podejmowaniem współżycia w sposób nieodpowiedzialny.

O wyborze metody antykoncepcji w tym okresie życia decyduje wiele czynników, z których najważniejsze to:

- ogólny stan zdrowia (występowanie czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej),
- potrzeby pacjentki,
- styl życia i sytuacja rodzinna,
- czy jest to kontynuacja wcześniejszego postępowania,
- akceptacja stosowania hormonalnej terapii zastępczej w przyszłości.

Wprowadzenie niskich dawek estrogenów i progestagenów trzeciej generacji do dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej zwiększyło bezpieczeństwo stosowania tej metody. **Należy jednak zwrócić uwagę na to, że dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna nie jest zalecana u kobiet po 40 roku życia, a nie powinna być stosowana w ogóle u kobiet po 45 roku życia.** Bezwzględnym warunkiem bezpieczeństwa tej metody jest dobry ogólny stan zdrowia, nie palenie, nie występowanie otyłości, cukrzycy, nadciśnienia i zakrzepicy w wywiadzie u pacjentki, jak i w wywiadzie rodzinnym.

The choice of contraceptive method depends on different factors:

- General health (presence of thromboembolic disease risk factors)
- Patients needs
- Life style and family
- History of contraception use
- Acceptance of HT use in the future

The introduction of low estrogen doses and III generation of progestagens in oral contraceptive therapy (OCP) increased the safety of its use. It has to be noted that OCP should not be recommended to females over 40 years of age and should not be used in females over 45 years of age. Good general health, not smoking, negative history of obesity, diabetes, hypertension and thrombosis in patient and within the family.

As clinical studies showed, the risk of thromboembolic disease increases in OCP users. Procoagulatory effect of OCP is 3-fold higher compared to HT. It is important due to the fact that the main causes of all deaths in that life-decade are circulatory system dysfunctions. Additionally, other risk factors might be present: hypertension, atherogenic lipid profile, abdominal obesity, diabetes and smoking. Hormonal contraception causes the increase in TG levels but in contrast to HT does not decrease the level of LDL cholesterol. The risk of myocardial infarction is 20-folds higher in smokers using OCPs.

The use of hormonal contraception in climacteric period does not have a positive effect on central nervous system. It was proved that ethinyloestradiol does not have affinity to estrogen receptors in the brain and might have a negative effect on brain blood flow. Hormonal contraception does not increase the risk of Alzheimer disease or other type of dementia.

Badania kliniczne dotyczące antykoncepcji hormonalnej wykazały, że związane z jej stosowaniem jest wzrost ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Działanie prozakrzepowe antykoncepcji hormonalnej jest trzykrotnie większe niż hormonalnej terapii zastępczej. Ten aspekt stosowanej terapii jest szczególnie istotny ze względu na to, że główną przyczyną zgonów kobiet w tym okresie życia są choroby układu krążenia. Dodatkowym problemem jest częste występowanie w okresie przekwitania innych czynników ryzyka chorób układu krążenia takich jak: nadciśnienie tętnicze, niekorzystne zmiany w profilu lipidowym, otyłość brzuszna, cukrzyca i palenie papierosów. Antykoncepcja hormonalna powoduje wzrost poziomu trójglicerydów, w odróżnieniu od hormonalnej terapii zastępczej nie zmniejsza poziomu cholesterolu LDL. U pałaczek stosujących antykoncepcję hormonalną stwierdzono ponad dwudziestokrotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca.

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej w okresie przekwitania w odróżnieniu od hormonalnej terapii zastępczej nie wiąże się z korzystnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy. Stwierdzono, że etynyloestradiol nie wykazuje powinowactwa do receptorów estrogenowych na poziomie mózgu, może również mieć niekorzystny wpływ na mózgowy przepływ naczyniowy. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej nie zmniejsza ryzyka choroby Alzheimera i innych zmian otępiennych.

Ważnym aspektem antykoncepcji hormonalnej u kobiety w okresie przekwitania jest związane z jej stosowaniem spadek libido i wzrost częstości zakażeń głównie o charakterze grzybiczym.

Doskonałym rozwiązaniem w odniesieniu do antykoncepcji z punktu widzenia pacjentki w okresie premenopauzy wydaje się wkładka wewnątrzmaciczna. Jej stosowanie nie ma związku z podejmowaniem współżycia, jest pozbawione działań ubocznych i zagrożeń związanych ze stosowaniem antykoncepcji hormonalnej, nie wyklucza równoczesnego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Wadą tej metody może być obserwowane u niektórych kobiet zwiększenie obfitości krwawień miesięczkowych.

Wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel oprócz działania antykoncepcyjnego daje miejscowe działania progestagenne na poziomie endometrium, umożliwiając systemowe stosowanie estrogenów w ramach hormonalnej terapii zastępczej. Spośród wad tej metody należy wymienić częste powstawanie torbieli zastoinowych jajników.

W odniesieniu do tabletek zawierających tylko progestageny (mini pill) należy stwierdzić, że jest to bezpieczna i skuteczna metoda antykoncepcji. Odsetek ciąży dla kobiet w wieku 35 lat wynosi 0,8 na 100 kobiet stosujących tę metodę przez okres 1 roku i spada do 0,3 dla kobiet w wieku 40 lat. Wadą tej metody jest przede wszystkim konieczność bardzo regularnego przyjmowania tabletek. Spośród powikłań wymienia się częste

IUD seems to be a solution for premenopausal females. Its use is independent of sexual activity; IUD has a low risk of side effects compared to OCPs. HT and IUD might also be used simultaneously. Heavy bleedings might be a disadvantage of that method.

Levonorgestrel releasing IUD has both contraceptive and local progestagenic effect and enables for systemic estrogen HT. Ovary cysts formations are an example of possible adverse effect of that method.

Progestagen only pills (mini pills) are a safe and effective method. The pregnancy rate in females 35 years of age is estimated at the level of 0,8 on 100 females using that method during a year period and decreases to 0,3 in females of the age of 40. The need for extremely regular administration is definitely a disadvantage of that method. Perimenstrual bleedings, bad mood or ovary cysts are the main side effects. The progestagen dose in mini pills is too low for climacteric symptoms reduction so the client will notice the beginning of climacterium. Thus combined estrogen and mini pills use is recommended due to menstrual cycle regulation and climacteric symptoms reduction. The contraceptive effectiveness of that therapy has, however, not been proved. Theoretically simultaneous use of estrogens might inhibit the contraceptive effect of progestagens on cervical mucus. The presence of secondary amenorrhea should not be diagnosed as a menopausal symptom – it might be seen in 30% of females taking mini pills.

The natural family planning should not be used in perimenopausal women due to a high rate of irregular cycles in that population.

występowanie plamień międzymiesiączkowych, obniżenia nastroj, czy torbieli czynnościowych jajnika. Dawka progestagenu jest zbyt niska, aby mogła łagodzić objawy zespołu klimakterycznego, tym samym pacjentka łatwo zorientuje się, że wkracza w okres przekwitania. W związku z tym niekiedy zaleca się równoczesne przyjmowanie estrogenów celem regulacji cyklu, czy likwidacji objawów wypadowych. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że brak jest danych potwierdzających skuteczność antykoncepcyjną tego rodzaju postępowania. Ponadto należy stwierdzić, że przynajmniej teoretycznie równoczesne stosowanie estrogenów może zmniejszyć skuteczność metody poprzez korzystny wpływ na śluz szyjkowy. Wystąpienie wtórnego braku miesiączki nie może być traktowane jako objaw menopauzy, ze względu na to, że wtórny brak miesiączki występuje u ponad 30% kobiet stosujących mini pill.

W odniesieniu do tzw. naturalnych metod antykoncepcji należy podkreślić, że ich stosowanie u kobiet w okresie przekwitania wiąże się z dużym ryzykiem ze względu na częste w tej grupie wiekowej występowanie nieregularnych cykli miesięczkowych.

PODSUMOWANIE

Premenopauza stanowi trudny okres w życiu kobiety z wielu różnych względów. Na występujące w tym okresie życia problemy rodzinne (rozluźnienie więzi z dziećmi) i zawodowe (zmniejszenie dochodów, utrata pracy) nakładają się zmiany hormonalne związane przede wszystkim z niedoborem 17 β -estradiolu. Ich konsekwencją jest pogorszenie komfortu życia, jak i wzrost ryzyka chorób przewlekłych. Kolejnym problemem jest konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji. W tym okresie życia jeszcze bardziej zawodne stają tzw. metody naturalne (nieregularne miesiączki) i pojawiają się związane z wiekiem przeciwwskazania do wcześniej stosowanych metod (choroba niedokrwienna serca, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie). W tej sytuacji konieczne jest podejmowanie decyzji o ewentualnym stosowaniu HTZ, czy antykoncepcji hormonalnej. Lęk przed stosowaniem hormonów nie powinien wykluczać tych możliwości, z drugiej strony konieczna jest znajomość zagrożeń wynikających z takiego postępowania.

SUMMARY

Pre-menopause is a difficult period in every woman's life. Hormonal changes due to 17-beta estradiol deficiency might be superimposed on family and work problems (lower incomes, job lost). In consequence, the quality of life worsens and the risk of chronic diseases increases. The need for effective contraceptives might also be problematic. Natural family planning is ineffective at that time (irregular cycles) and some contraindications for other methods arise (ischemic heart disease, obesity, diabetes, and hypertension). In that case a decision of beginning HT or using hormonal contraceptives might be needed. The fear of the hormones should not disqualify that option but, on the other hand, the need for knowledge of potential side effects of the hormonal treatment is essential.

Piśmiennictwo / References:

1. **Stampfer MJ, Colditz GA.** Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
2. **Lindsay R.** Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341, 801.
3. **Kuhl H.** Pharmacokinetics of oestrogens and progestagens. *Maturitas* 1990; 12: 171-197.
4. **Kuhl H.** Effects of progestogen on haemostasis. *Maturitas* 1990; 24:1-19.
5. **Szamatowicz M.** Doustne środki antykoncepcyjne zawierające progestageny trzeciej generacji – bezpieczeństwo stosowania. *Medipress Ginekologia* 1997; 3: 14-15.
6. **Oyelola OO, Thomas KD, Olusi SO.** Steroidal contraceptives and changes in individual plasma phospholipids: possible role in thrombosis. *Adv Contraception* 1990; 6: 193-206.
7. **Saleh AA, Dorey LG., Dombrowski MP.** Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1554-7.
8. **Lobo RA.** Estrogen replacement therapy and hypertension. *Postgrad Med* 1987; Sept.14: 48-54.
9. **Notelovitz M.** Estrogen replacement therapy: indications, contraindications and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1832-41.
10. **Daly E, Vessey MP, Painter R.** Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 1027-29.
11. **Falkeborn M, Persson I, Adami HO.** The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 821-828.
12. **Winkler UH.** Hormone replacement therapy and hemostasis: principles of a complex interaction. *Maturitas* 1996; 24: 131-145.
13. **Notelovitz M.** Hormone therapy and hemostasis. In: Lobo R.A. ed. Treatment of postmenopausal women: basic and clinical aspects. *New York Raven Press* 1994; 271-281.
14. **Cloarec M, Griton P.** Hormones and vein system. *Phlebologie* 1989; 42: 409-420