

MENOPAUAZA W ASPEKTCIE SPOŁECZNYM I EKONOMICZNYM

MENOPAUSE IN SOCIAL AND ECONOMIC CONTEXT

Rafał Zadykowicz¹, Anna Sójka¹, Urszula Czyżewska², Michał Rutkowski³, Karolina Kilen³, Edyta Rysiak⁴, Wojciech Miłyk²

¹ Studenckie Koło Naukowe, Samodzielna Pracownia Analizy Leków

² Samodzielna Pracownia Analizy Leków

³ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej, Zakład Chemii Leków

⁴ Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Wstęp. W wyniku utraty cyklicznej funkcji jajników, do której dochodzi w okresie menopauzy następuje obniżenie stężenia estrogenów w krążeniu ogólnoustrojowym, co skutkuje licznymi zaburzeniami w organizmie, do których należą atrofia pochwy, zmniejszenie gęstości kości, niekorzystne zmiany w profilu lipidowym oraz układzie krzepnięcia, obniżenie libido, zaburzenia snu, uderzenia gorąca, drażliwość oraz obniżenie nastroju. Terapia estrogenem jest najefektywniejszą metodą leczenia objawów menopauzy, w szczególności uderzeń gorąca.

Cel. Celem pracy jest analiza czynników mających istotny wpływ na decyzję o rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzalnym, w tym ocena kosztów ponoszonych przez pacjentki poddane omawianej metodzie leczenia.

Materiał i metody. Korzystając z bazy leków systemu „AtMedis” oraz bazy leków refundowanych „Centrum Informacji o Leku”, oceniono miesięczne oraz roczne koszty prowadzenia hormonalnej terapii zastępczej wyliczone na podstawie cen detalicznych preparatów dostępnych w polskich aptekach.

Wyniki. Na polskim rynku aptecznym istnieje szeroki wybór preparatów zawierających substancje niwelujące objawy menopauzy. Koszty rocznej terapii w przypadku poszczególnych preparatów różnią się mogą nawet 5-krotnie i wynosić blisko 500 zł. Na ceny preparatów wpływają postać leku oraz substancje w nich zawarte, które warunkują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wygodę i skuteczność związane ze sposobem dawkowania.

Wnioski. W procesie decyzyjnym dotyczącym rozpoczęcia HTZ istotne znaczenie ma rozważenie korzyści i zagrożeń wynikających z terapii oraz uwzględnienie kosztów leczenia w odniesieniu do sytuacji ekonomicznej pacjentki. Każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie zarówno jeśli chodzi o zasadność i rodzaj stosowanej terapii, jak również dawkę i drogę podania leków.

Słowa kluczowe: menopauza, HTZ, koszty.

ABSTRACT

Introduction. As a result of the loss of ovarian function, occurring during menopause, decrease of estrogen level leads to many undesirable effects such as vaginal atrophy, decrease in bone density, adverse lipid changes and clotting disorders, decreased libido, sleep disturbances, hot flashes, irritability and mood disorders. Estrogen therapy is the most effective method of treatment of menopause symptoms, especially hot flashes.

Aim. The aim of the study was to analyze factors that significantly influence the decision to start HRT, including cost analysis of the therapy.

Material and methods. Cost analysis of monthly and yearly hormone replacement therapy was performed based on retail prices in Polish pharmacies found at „AtMedis” and „Centrum Informacji o Leku” drug product database.

Results. There is a large selection of HRT drugs in Polish pharmacies. Yearly costs of therapy vary widely. We observed even five-fold yearly difference costs of treatment between medications. Chemical substances included in particular medicinal products and drugs form influence the prices of particular medicines.

Conclusions. Accurate analysis of possible benefits and hazards is required in decision-making about hormone replacement therapy. In decision-making process economic status of a patient is equally important.

Keywords: menopause, HRT, costs.

Wstęp

Wydłużenie średniej długości życia ludzi spowodowało, że w przypadku kobiet około 1/3 tego czasu przypada w okresie po menopauzie. Menopauza zwykle dotyka kobiety średnio w wieku 51 lat (95% kobiet w wieku 45–55 lat). W wyniku utraty cyklicznej funkcji jajników, do której dochodzi w czasie menopauzy, następuje obniżenie stężenia estrogenów w krążeniu ogólnoustrojowym. Skutkuje to licznymi działaniami niepożądanymi w organizmie, do których należą zmiany zanikowe w pochwie (powodujące suchość pochwy, szczególnie uciążliwą podczas stosunków seksualnych) i cewce moczowej, zmniejszenie

gęstości kości, niekorzystne zmiany w profilu lipidowym (prowadzące do wzrostu ryzyka miażdżycy), zmiany w układzie krzepnięcia, obniżenie libido oraz problemy ze snem (w wyniku zmniejszonego wydzielania melatoniny przez szyszynkę).

W okresie menopauzy objawia się również zespół klimakteryjny, odczuwany przez 75% kobiet, na który składają się objawy wazomotoryczne, takie jak: uderzenia gorąca, drażliwość, obniżenie nastroju, zaburzenia snu oraz zawroty i bóle głowy [1]. Objawy te mogą utrzymywać się przez wiele lat wpływając znacząco na jakość życia kobiet. Celem hormonalnej terapii zastępczej jest wyeliminowanie

lub złagodzenie objawów, co wpłynęłoby korzystnie na jakość życia kobiet odczuwających symptomy menopauzy [2, 3].

Terapia estrogenem jest najefektywniejszą metodą leczenia objawów menopauzy, a szczególnie uderzeń gorąca. Labilność emocjonalna, depresja [4], zaburzenia snu oraz atrofia macicy również należą do symptomów okresu klimakterium podatnych na pozytywne działanie estrogeny.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca wprowadzenie HTZ w przypadku wystąpienia objawów wazomotorycznych oraz w leczeniu atrofii urogenitalnej i związanych z nią objawów seksuologicznych, w profilaktyce i leczeniu osteopenii i osteoporozy menopauzalnej oraz w przypadku pacjentek, u których pojawiła się przedwczesna menopauza. Należy rozważyć wprowadzenie leczenia już w okresie przedmenopauzalnym lub rozpocząć terapię krótko po menopauzie. Obecnie nie zaleca się stosowania HTZ w prewencji choroby wieńcowej i osteoporozy, jak to miało miejsce w przeszłości [5–7].

Cel pracy

Celem pracy jest analiza czynników mających istotny wpływ na decyzję o rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzalnym, w tym ocena kosztów ponoszonych przez pacjentki poddane omawianej metodzie leczenia.

Materiał i metody badawcze

Korzystając z bazy leków systemu „AtMedis” oraz bazy leków refundowanych „Centrum Informacji o Leku”, oceniono miesięczne oraz roczne koszty prowadzenia hormonalnej terapii zastępczej, wyliczone na podstawie cen detalicznych preparatów dostępnych w polskich aptekach. W badaniu nie uwzględniono poziomu refundacji leków, a także kosztów zalecanych regularnie wizyt lekarskich u lekarza specjalisty.

Lekarze przypisujący hormonalną terapię zastępczą w porozumieniu z pacjentkami mają możliwość wyboru drogi podania hormonów: doustną, przeskórną (plasty, żele i implanty przeskórne), przezśluzówkową (dopochwowa – globulki, kremy), domaciczną – wkładka domaciczna), domięśniową lub donosową [8].

Zaleca się rozpoczęcie terapii od jak najmniejszych dawek aż do opanowania objawów. Mniejsze dawki związane są z mniejszym krwawieniem macicznym i mniejszą tkliwością piersi, a także pozwalają na możliwość dłuższego stosowania [9]. Skuteczność jest przy tym porównywalna z większymi dawkami. Dawki preparatów estrogenów w różnych postaciach różnią się, lecz nieznacznie wpływa to na ich skuteczność [10]. Wszystkie drogi podania estro-

genów są efektywne w leczeniu uderzeń gorąca, różnią się natomiast wpływem na metabolizm organizmu.

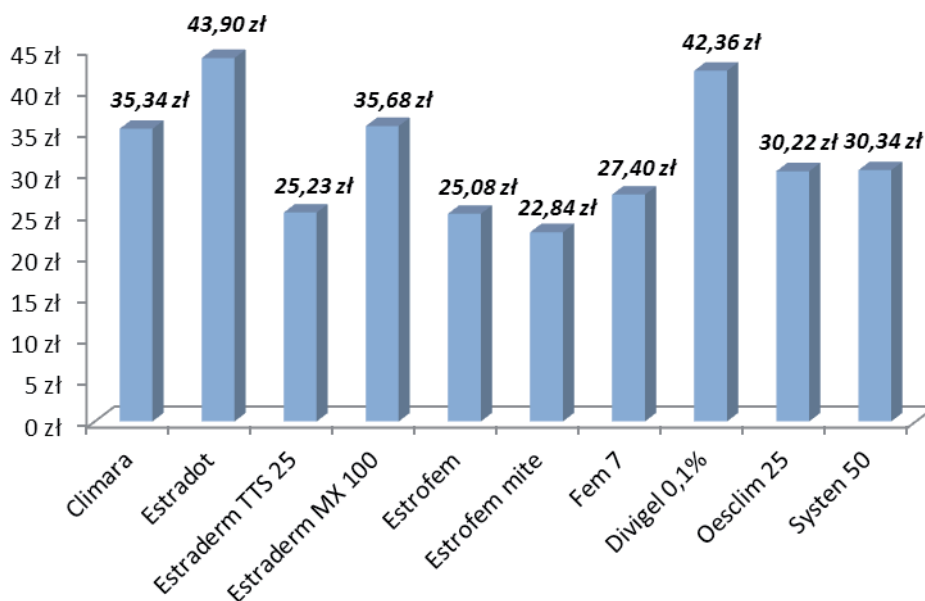
Na rekomendowaną przez PTG niskodawkową HTZ składa się 1 mg estradiolu (doustnie), 50 µg 17-β-estradiolu (w systemach terapeutycznych) lub 0,3 mg estrogenów skoniugowanych (doustnie). Zaleca się stosowanie systemów transdermalnych, jednak jeżeli kobieta preferuje tabletki doustne – nie ma ku temu zdrowotnych przeciwwskazań [11]. Systemy transdermalne wiążą się z mniejszym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz udarów mózgu niż doustna terapia [12]. Estrogen dopochwowy stosowany jest w bardzo małych dawkach głównie w leczeniu atrofii błony śluzowej macicy, lecz w dużych dawkach skutecznie zmniejsza objawy wazomotoryczne menopauzy, podobnie jak systemy terapeutyczne [13].

Terapię zalecaną kobietom, u których upłynęły co najmniej 3 lata od menopauzy jest terapia ciągła (stosowana bez przerwy) – złożona (bez krwawień). Młodsze kobiety powinny stosować terapię sekwencyjną (najczęściej z 7-dniową przerwą pomiędzy kolejnymi opakowaniami leku) – złożoną (z krwawieniami).

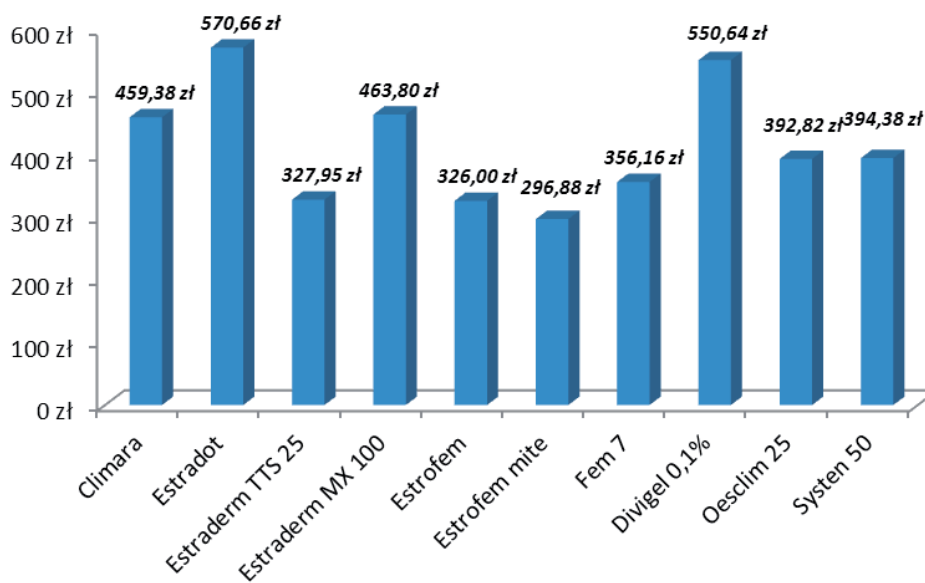
Estrogeny stosuje się w połączeniu z gestagenami, aby zapobiec zmianom dysplastycznym endometrium, które mogą prowadzić do transformacji nowotworowej. Preparaty wyłącznie estrogenowe stosuje się jedynie przez pacjentki, które przeżyły zabieg usunięcia macicy [11]. Zalecanym gestagenem jest progesteron mikronizowany, podawany w terapii sekwencyjnej u kobiet w okresie przedmenopauzalnym oraz tych, które niedawno weszły w okres menopauzy. Terapia ciągła przeznaczona jest dla kobiet, które są 2, 3 lata po klimakterium [11] (**Ryciny 1, 2**).

Do działań niepożądanych progesteronu stosowanego doustnie zalicza się nasilenie objawów choroby zakrzepowo-zatorowej oraz depresji. Ponadto pacjentki stosujące preparaty progesteronu skarżyły się na obrzęki kończyn dolnych oraz zwiększenie masy ciała. Progesteron w HTZ stosowany jest 3–4 x/dobę lub 2 x/dobę dopochwowo. Konieczność podawania wielu dawek w ciągu doby wynika z krótkiego czasu półtrwania w organizmie (blisko 2 razy dłuższy czas w przypadku stosowania dopochwowego). W wielu przypadkach z powodu nasilenia objawów niepożądanych przy stosowaniu dużych dawek progesteronu pacjentki zmieniają stosowany preparat lub nawet przerywają leczenie [11] (**Ryciny 3, 4**).

Oprócz kosztów związanych z zakupem samych leków, których zadaniem jest złagodzenie lub wyeliminowanie objawów, nie wolno zapominać o konieczności monitorowania leczenia przez lekarza ginekologa. Przed wdrożeniem HTZ pacjentce Polskie Towarzystwo Ginekologiczne



Rycina 1. Miesięczny koszt leczenia objawów menopauzy w terapii sekwencyjnej jednoskładnikowymi preparatami estrogenowymi dostępnymi w polskich aptekach z uwzględnieniem kosztów terapii skojarzonej z preparatem gestagenowym (Luteina 50 w postaci tabletek dopochwowych)

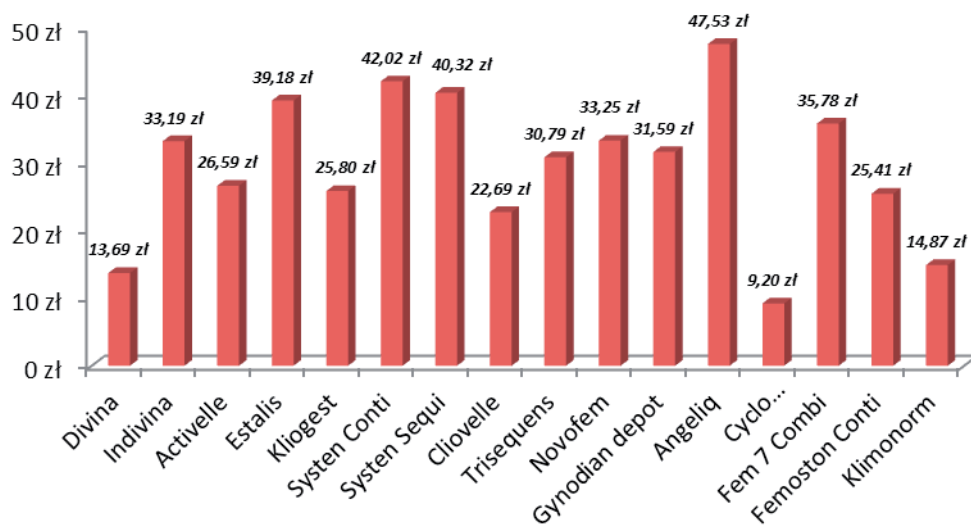


Rycina 2. Roczny koszt leczenia objawów menopauzy w terapii sekwencyjnej jednoskładnikowymi preparatami estrogenowymi dostępnymi w polskich aptekach z uwzględnieniem kosztów terapii skojarzonej z preparatem gestagenowym (Luteina 50 w postaci tabletek dopochwowych)

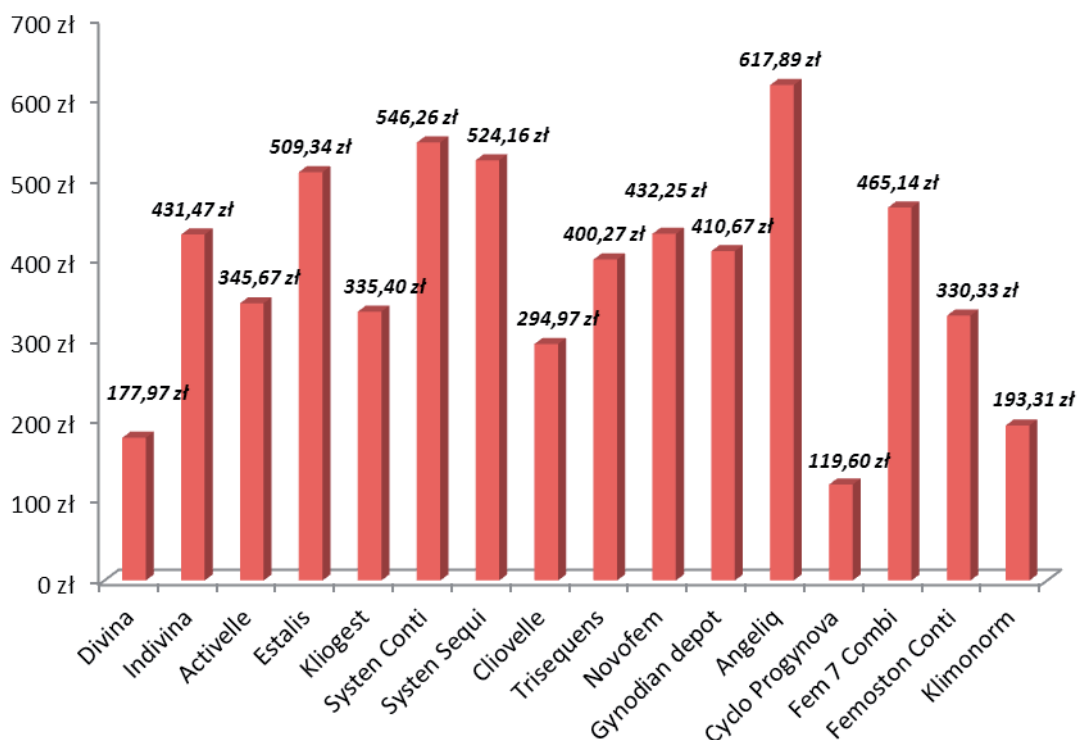
rekomenduje przeprowadzenie badania ginekologicznego, pobranie cytologii, wykonania USG przezpochwowego oraz badania piersi (mammografia, USG). Konieczne jest wykluczenie przeciwwskazań do stosowania HTZ poprzez badania umożliwiające ocenę czynności funkcji wątroby, układu krzepnięcia, występowania choroby wieńcowej serca czy nowotworów estrogenozależnych.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca częste wizyty kontrolne oraz staranne monitorowanie przebiegu stoso-

wania HTZ, polegające na regularnych kontrolach lekarskich (nie rzadziej niż raz do roku), podczas których lekarz powinien zbadać pacjentkę ginekologicznie wraz z oceną stanu narządów rodnych w USG przezpochwowym. Ponadto konieczna jest ocena gruczołów sutkowych w badaniu palpacyjnym oraz mammografii lub USG raz do roku, a także przeprowadzanie badania cytologicznego co najmniej raz na trzy lata. W niektórych przypadkach może zająć konieczność wykonywania innych badań dodatkowych.



Rycina 3. Miesięczny koszt leczenia objawów menopauzy preparatami dwuskładnikowymi dostępnymi w polskich aptekach w terapii sekwencyjnej



Rycina 4. Roczny koszt leczenia objawów menopauzy preparatami dwuskładnikowymi dostępnymi w polskich aptekach w terapii sekwencyjnej

Wyniki

Na polskim rynku aptecznym istnieje szeroki wybór preparatów zawierających substancje niwelujące objawy menopauzy. Ceny preparatów dwuskładnikowych różnią się znacznie, w przeciwieństwie do zbliżonych cen preparatów jednoskładnikowych. Koszty leczenia preparatami dwuskładnikowymi wahają się od 9,20 zł do 47,53 zł za miesiąc terapii. Różnica w rocznych kosztach terapii w tym wypadku jest 5-krotna i wynosi blisko 500 zł. W przypadku pre-

paratów jednoskładnikowych różnica w kosztach rocznej terapii między poszczególnymi preparatami, pomimo że jest mniejsza, osiąga w przypadku niektórych produktów ponad 250 zł. Na ceny preparatów niewątpliwie wpływają postać leku oraz substancje w nich zawarte, które bezpośrednio oddziałują na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wygodę i skuteczność związane ze sposobem dawkowania.

Dyskusja

Oprócz niewątpliwych zalet suplementacji hormonów płciowych w okresie okołomenopauzalnym istnieją również działania niepożądane wynikające ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Jednym z nich jest wzrost ryzyka zachorowalności na raka sutka postępujący wraz z długością terapii i spowodowany stosowaniem progestagenów, które dodatkowo zwiększają ryzyko wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy przy niezrównoważonej terapii estrogenu oraz długotrwałej (powyżej 5 lat) cyklicznej HTZ, natomiast brak jest wpływu na ryzyko wystąpienia raka endometrium przy ciągłej estrogeno-progestagenowej HTZ [14].

Badania WHO wykazały, że ryzyko komplikacji zdrowotnych związanych z przyjmowaniem HTZ u osób przed 60. rokiem życia jest niskie. Według zaleceń leczenie powinno trwać 2, 3 lata, nie więcej niż 5 lat, aby uniknąć niepożądanych skutków terapii [15]. Wiele kobiet przerywa terapię z powodu niedogodności zgłaszanych podczas leczenia HTZ. Według badania z 1999 roku kobiety w wieku 50–55 lat skarżyły się głównie na krwawienia z dróg rodnych (29% zaprzestało terapię z tego powodu), a także ze względu na zagrożenie zdrowia (9%) czy obawę przed rakiem sutka (7%). Nie mniej ważne były również bóle głowy (7%) oraz przybranie masy ciała (6%). Najczęściej zgłaszanym powodem przerwania przyjmowania HTZ przez kobiety starsze (powyżej 65. r.ż.) były również krwawienia z dróg rodnych (52%), a także obrzmienie sutków (18%), rzadko zgłaszane u młodszych pacjentek [16].

Ze względu na obawy części pacjentek dotyczące rozpoczęcia HTZ, istnieje dla nich alternatywa w postaci m.in. preparatów roślinnych, zawierających fitoestrogeny. Badania wykazały, że łagodzą one objawy menopauzy [17], a także dodatkowo wykazują właściwości przeciwzapalne, przeciwrzybicze i przeciwbakteryjne. Do fitoestrogenów należą soja, tofu, zielona herbata, czerwona koniczyna. Inne metody, wykazujące skuteczność w leczeniu skutków klimakterium obecne w piśmiennictwie, to m.in. aktywność fizyczna, techniki relaksacyjne, konsultacje psychologiczne czy fitoterapia oraz stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), stosowane skutecznie w leczeniu zaburzeń nastroju w okresie menopauzalnym [18, 19].

Wnioski

Podejmując decyzję o rozpoczęciu HTZ, należy rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z terapii dla zdrowia pacjentki oraz uwzględnić koszty przeprowadzenia leczenia. Ze względu na liczne przeciwwskazania, HTZ nie może być stosowana u wszystkich kobiet w okresie menopau-

zalnym. U kobiet po 60. roku życia, według zaleceń PTG, stosowanie HTZ powinno być ograniczone jedynie do wyjątkowych sytuacji. Z drugiej strony, w każdym przypadku należy zdecydować, czy nie jest zasadne wprowadzenie HTZ już w okresie przedmenopauzalnym. Wskazania do zastosowania HTZ należy ustalić precyzyjnie, a w przypadkach dyskusyjnych zaleca się rozważenie alternatywnych metod leczenia skutków menopauzy.

W procesie decyzyjnym istotne znaczenie mają również system wartości i preferencji lekarza oraz pacjenta, a także – nie mniej ważna – sytuacja ekonomiczna pacjentki. Dysponując tymi samymi danymi pochodzącymi z badań naukowych, osoby o różnym punkcie widzenia mogą podjąć zupełnie inną decyzję dotyczącą leczenia. Pacjentka o trudnej sytuacji materialnej, która musi przeznaczyć na leki pełną kwotę z własnego budżetu będzie miała inne zdanie o zasadności leczenia lub rodzaju preferowanej metody czy preparatu od osoby pracującej, której zakup leków pokrywany jest częściowo w ramach firmowego pakietu ubezpieczeniowego. Każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie zarówno jeśli chodzi o zasadność i rodzaj stosowanej terapii, jak również dawkę i drogę podania leków.

Piśmiennictwo

1. SBU. *Behandling med ostrogen – En evidensbaserad kunskapssammanställning*. Stockholm: Statens beredning for medicinskutvardering. SBU. 2002.
2. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *Brit Med Journ.* 1993;307:836–840.
3. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand R.T. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1997;104:1191–1195.
4. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen L.S. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58:529–534.
5. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115:839–855.
6. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
7. Taylor HS, Manson J.E. Update in hormone therapy use in menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:255–264.
8. Słomko Z. *Ginekologia T. 1*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 442–449.
9. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Amer Journ Med*. 2005;118:74–78.
10. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R. et al. Comparison of pharmacodynamics properties of various estrogen formulations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982;144:511–518.

11. Portal z zasobami klinicznymi UpToDate wydawcy publikacji naukowych Wolters Kluwer <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy> (dostęp 30.08.2014)
12. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2007;115:840–845.
13. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102:823–834.
14. Oficjalna strona Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego http://endogin.wum.edu.pl/sites/endogin.wum.edu.pl/files/hormonalna_terapia_wieku_menopauzalnego.pdf (dostęp 30.08.2014).
15. Martin KA, Manson J.E. Approach to the patient with menopausal symptoms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93:4567–4575.
16. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:273–276.
17. Kurzer M.S. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*. 2008;16:227–229.
18. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:943–950.
19. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012;73:127–133.

Adres do korespondencji:

Rafał Zadykowiec
Samodzielna Pracownia Analizy Leków
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok
tel.: 517916909
e-mail: rochcia@yahoo.com