

# Indywidualizacja terapii hormonalnej – analiza ryzyka i korzyści

DONNA SHOUBE, MD

Wiele kobiet może odnieść korzyści ze stosowania terapii hormonalnej w okresie menopauzy i po niej. Plan terapii hormonalnej oparty na starannym doborze pacjentek, dokładnej analizie indywidualnego ryzyka i korzyści oraz wyborze opcji terapeutycznej minimalizującej ryzyko może zasadniczo poprawić jakość życia naszych pacjentek.

**P**rzejście między okresem prokreacyjnym a menopauzą jest stopniowe i charakteryzuje się znaczącym zmniejszeniem wytwarzania hormonów przez jajniki, co skutkuje pojawieniem się wielu objawów wpływających na codzienną aktywność oraz jakość życia. Brak hormonów jajnikowych, progesteronu i estrogenów prowadzi także do zmian w metabolizmie kości, konsekwencją czego jest fizjologiczna utrata ich gęstości oraz zmniejszenie wytrzymałości szkieletu. Na skutek niedoboru hormonów jajnikowych niekorzystne zmiany zachodzą również w innych układach i tkankach, w tym w rejonie urogenitalnym, w układzie naczyniowym i ośrodkowym układzie nerwowym (tab. 1).

Pytanie o bezpieczeństwo terapii hormonalnej (hormonal therapy, HT) stosowanej w zapobieganiu opisanym powyżej zmianom jest istotną kwestią, wobec której stają zarówno pacjentki, jak i ich lekarze. Nie ma na nie jednoznacznej odpowiedzi, każda kobieta i jej lekarz muszą zdecydować, czy terapia hormonalna jest właściwą strategią postępowania w jej przypadku. Wiele badań naukowych poświęcono pytaniu o bezpieczeństwo, odpowiedź na nie

## Do zapamiętania

- W badaniach klinicznych prowadzonych przez ponad 40 lat wykazano znaczącą ochronę układu sercowo-naczyniowego u kobiet w czasie menopauzy przyjmujących wyłącznie estrogeny.

zależy od dokładnie przeprowadzonej analizy ryzyka i korzyści. Istotnymi elementami takiej analizy są trzy zmienne znacząco wpływające na profil ryzyka i korzyści HT, tj. wiek w chwili rozpoczęcia terapii, dawka hormonów oraz droga podania.

## Wiek kobiety w chwili rozpoczęcia terapii hormonalnej

Korzystny wpływ estrogenów polega na ich zdolności do zapobiegania powstawaniu zmian w zdrowych tkankach. Wieloletni niedobór estrogenu może powodować znaczące i nieodwracalne zmiany, takie jak: utrata masy kostnej, atrofia pochwy i pęcherza oraz zmniejszona elastyczność skóry. Włączenie terapii hormonalnej w celu przywrócenia zmniejszonego okołomenopauzalnego stężenia estradiolu może spowolnić lub zatrzymać niekorzystne procesy. Termin rozpoczęcia HT ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia terapeutycznego działania hormonów. Duża liczba badań jednoznacznie potwierdza znaczenie wyznaczenia najodpowiedniejszego momentu na rozpoczęcie terapii, nazywanego oknem terapeutycznym, dla ochrony wielu tkanek i układów, w tym kości i skóry, narządu rodowego i dolnych dróg moczowych, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego.<sup>1-11</sup> Rozpoczęcie terapii hormonalnej do 60 roku życia lub w ciągu 10 lat od początku okresu menopauzalnego jest optymalnym okresem maksymalizującym profil korzyści i ryzyka.<sup>1-7</sup>

## Dawkowanie w terapii hormonalnej

Drugim czynnikiem mającym istotny wpływ na profil ryzyka i korzyści HT jest dawka estrogenów i progestagenu. Istnieją solidne dowody, że małe dawki hormonów równie

Dr Shoupe, Professor of Obstetrics and Gynecology, Departments of Obstetrics and Gynecology and Family Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, staff physician, Keck Hospital, University of Southern California. Zgłasza wsparcie w postaci grantu z National Institutes of Health na badania nad działaniem hormonów i w zakresie chorób układ sercowo-naczyniowego.

TABELA 1

## Niekorzystne skutki krótko- i długotrwałego niedoboru hormonów jajnikowych

Naczynia	Pochwa	Pęcherz	Szkielet	Skóra/tkanki miękkie
Uderzenia gorąca Pocenie nocne Bóle głowy Napadowa tachykardia Kołatanie serca	Atrofia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Świąd</li> <li>• Suchość</li> <li>• Krwawienie</li> <li>• Zakażenia</li> <li>• Uplawy</li> <li>• Utrata elastyczności</li> <li>• Zmniejszenie wymiarów pochwy</li> </ul>	Dolne drogi moczowe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstomocz</li> <li>• Nietrzymanie moczu</li> <li>• Parcia nagłące</li> <li>• Zakażenia</li> </ul>	Utrata masy kostnej <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporoza</li> <li>• Złamania bliższego odcinka kości udowej</li> <li>• Złamania kręgow</li> <li>• Bóle pleców</li> <li>• Ubytek wzrostu</li> <li>• Ograniczenie poruszania się</li> <li>• Zgon</li> </ul> Zapalenie stawów/ból stawów	Atrofia skóry <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszona elastyczność</li> <li>• Ścieńczenie</li> <li>• Zmarszczki</li> </ul> Zmiana rozmieszczenia tkanki tłuszczowej Zmniejszenie masy mięśniowej
Psychologiczne	Społeczne	Sercowo-naczyniowe	Ośrodkowy układ nerwowy	Piersi
Zmiany nastroju <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresja</li> <li>• Utrata dobrego samopoczucia</li> </ul> Zmęczenie Drażliwość	Dyspareunia Zmniejszenie libido	Szybko postępująca miażdżycza Choroba układu sercowo-naczyniowego i zgon	Utrata pamięci krótkoterminowej Utrata funkcji poznawczych Otępienie Choroba Alzheimera Zwyrodnienie plamki żółtej Ślepotą Bezsensowność	Ból piersi Atrofia

skutecznie zapobiegają utracie masy kostnej i leczą objawy menopauzy z mniejszą liczbą nieprawidłowych krwawień i innych działań niepożądanych.<sup>12-14</sup> Co ważniejsze, mniejsze dawki wiążą się z mniejszym ryzykiem powikłań.

Prospektywne obserwacyjne 20-letnie badanie kohortowe Nurses' Health Study (NHS) obejmujące 70 533 kobiety po menopauzie oceniło czas trwania terapii hormonalnej, dawki hormonów i rodzaj HT stosowanej w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego. Badacze wykazali, że przyjmowanie 0,3 mg estrogenów skoniugowanych/24 h wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i udaru, podczas gdy większe dawki zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, ale nasilają ryzyko udaru (tab. 2).<sup>15</sup>

### Droga podania HT

Droga podania HT jest szczególnie ważna dla potencjalnych użytkowniczek z chorobą wieńcową, licznymi czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (venous thromboembolism, VTE) w wywiadzie lub wrodzoną trombofilią. Kobiety z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub trombofilią, lub rozpoczynające terapię po 60 roku życia lub później niż 10 lat po menopauzie mogą być kandydatkami do przezskórnej, niskodawkowej estrogenoterapii, ponieważ, jak wykazano, droga przezskórna odznacza się

mniejszym ryzykiem VTE niż terapia doustna.<sup>16</sup> Przezskórna estrogenoterapia niesie również dodatkową korzyść, eliminując efekt pierwszego przejścia przez wątrobę i pozwalając uniknąć zmian w syntezie czynników krzepnięcia i innych białek wątrobowych. Badania poświęcone estrogenoterapii przezskórnej dokumentują brak zwiększonego ryzyka zakrzepicy i VTE nawet u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka.<sup>17,18</sup>

### Staranne oszacowanie korzyści HT

W wielu badaniach potwierdzono korzyści z estrogenoterapii rozpoczętej w momencie okna terapeutycznego. Zalicza się do nich łagodzenie objawów menopauzalnych, zapobieganie utracie masy kostnej i złamaniom osteoporotycznym oraz prewencję i leczenie atrofii urogenitalnej. Ponadto badania wykazały, że terapia estrogenowa może zapobiec incydentom sercowo-naczyniowym, zmniejszyć ogólną śmiertelność, związaną z menopauzą redystrybucją tkanki tłuszczowej, zapobiec menopauzalnej utracie kolagenu w skórze i tworzeniu się zmarszczek, zmniejszyć częstość zapaleń stawów, raka jelita grubego oraz utraty uzębienia, częstość choroby Parkinsona, otępienia i choroby Alzheimera, a także zapobiec utracie pamięci krótkoterminowej i usprawnić funkcje poznawcze.<sup>2,3,6,8,9,11-14,19-38</sup>

Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła różne postaci estrogenów do prewencji menopauzalnej utraty masy kostnej i osteoporozy. Badanie Women's He-

TABELA 2

**Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zależne od dawki estrogenu w terapii doustnej**

Dawka	Poważne incydenty sercowo-naczyniowe RR (95% PU)	Udar RR (95% PU)
Bez estrogenoterapii	1,0	1,0
Estrogen 0,625 mg	0,54 (0,44-0,67)	1,35 (1,08-1,68)
Estrogen 0,3 mg	0,58 (0,37-0,92)	0,43 (0,22-0,83)
Estrogen >1,25 mg	0,62 (0,45-0,84)	1,63 (1,18-2,26)
Estrogen + progestagen	0,91 (0,75-1,11)	1,45 (1,10-1,92)

RR – ryzyko względne, PU – przedział ufności.  
Dane za Grodstein i wsp.<sup>15</sup>

alth Initiative (WHI) obejmujące ogólną populację kobiet w okresie menopauzy, bez rozpoznanej osteoporozy, udokumentowało zmniejszenie liczby złamań kości wśród stosujących estrogenoterapię. Wśród kobiet przyjmujących złożoną terapię hormonalną badanie WHI wykazało zmniejszenie o 44-47 przypadków wszystkich złamań oraz o 5 przypadków złamań bliższego odcinka kości udowej na każde 10 000 kobietolat. W ramieniu estrogenowym badania WHI wykazano zmniejszenie o 6 przypadków złamań bliższego odcinka kości udowej i o 56 wszystkich złamań osteoporotycznych.<sup>17-19</sup>

Ponadto estrogenoterapia stosowana w celu zapobiegania utracie masy kostnej i złamaniom nie wiązała się z atypowymi złamaniami bliższego odcinka kości udowej, osteodysplazją żuchwy i rakiem przetyku, które opisywano w przebiegu leczenia osteoporozy bisfosfonianami.

W badaniach klinicznych prowadzonych przez ponad 40 lat wykazano znaczącą ochronę układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie menopauzy przyjmujących wyłącznie estrogeny, zwłaszcza jeśli stosowano małą dawkę i rozpoczynano terapię w okresie okna terapeutycznego. Dwa trwające prospektywne badania randomizowane ELITE i KEEPS opracowano w celu lepszego udokumentowania oraz zdefiniowania korzyści sercowo-naczyniowych wynikających ze stosowania HT.

W aktywnej fazie badania WHI u uczestniczek przyjmujących same estrogeny odnotowało nieznaczną redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych (rocznie 5 przypadków mniej na 10 000 kobietolat) w porównaniu z placebo.<sup>19</sup> W fazie pointerwencyjnej wyniki różniły się znacząco w zależności od wieku kobiet, chociaż nadal nie było istotnej różnicy w ogólnym wskaźniku chorób serca między ramieniem estrogenowym i placebo. U kobiet w 6 dekadzie życia (50+) znacząco zmniejszył się wskaźnik zawałów serca, natomiast wśród 70-latek obserwowano jego zwiększenie.<sup>38</sup>

Dodatkowa analiza danych z badania WHI dotycząca uwapnienia tętnic wieńcowych ujawnia działanie kardio-protেকcyjne terapii rozpoczętej między 50 a 59 rokiem życia. Po średnio 8,7 roku u uczestniczek ramienia estrogenowego stwierdzono znacząco mniejsze wskaźniki uwapnienia tętnic wieńcowych niż u kobiet z grupy placebo. Iloraz szans występowania zaawansowanych zmian w tętnicach wieńcowych był o 30-40% mniejszy w grupie leczonej (intention to treat) (83,1 vs 123,1,  $p=0,02$ ). U kobiet stosujących terapię przez co najmniej 5 lat odnotowano 64% zmniejszenie wskaźników uwapnienia tętnic wieńcowych ( $p=0,01$ ).<sup>20</sup> W ciągu 7 lat trwania badania WHI w obu ramionach wykazano znaczną redukcję nowych przypadków cukrzycy. Ta istotna redukcja chorobowości została pominięta przez autorów stosujących arbitralny, niezwalidowany „globalny wskaźnik”.<sup>39,40</sup>

Dwudziestoletnia obserwacja 70 533 uczestniczek badania NHS wykazała, że dawka 0,3 mg skoniugowanych estrogenów zależnie od wieku wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (ryzyko względne [RR] 0,46, 95% PU 0,29-0,72) oraz wszystkich udarów (RR 0,43, 95% PU 0,22-0,83) (tab. 2).<sup>15</sup>

Ponadto Hodis i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie obejmujące 222 kobiety po menopauzie w co najmniej 45 roku życia, u których przed włączeniem nie występowały incydenty sercowo-naczyniowe, a stężenie cholesterolu LDL wynosiło  $\geq 130$  mg/dl. Średni wskaźnik progresji subklinicznej miażdżycy był znacząco mniejszy u kobiet przyjmujących estradiol w porównaniu z grupą placebo (-0,0017 i 0,0036 mm/rok). U 77 kobiet nieprzyjmujących leków zmniejszających stężenie lipidów różnica w średnich wskaźnikach progresji między grupami estrogenową i placebo wynosiła +0,0147 mm/rok (95% PU 0,0055-0,0240) ( $p=0,002$ ).<sup>21</sup>

W metaanalizie 23 randomizowanych badań kontrolowanych u kobiet rozpoczynających terapię hormonalną w ciągu 10 lat od początku menopauzy lub poniżej 60 roku życia ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych było istotnie mniejsze (tab. 3). Badanie objęło 39 049 uczestniczek obserwowanych przez 191 340 pacjentolat i potwierdziło, że HT zmniejsza ryzyko incydentów wieńcowych u młodszych kobiet po menopauzie (iloraz szans [OR] 0,68, 95% PU 0,48-0,96). U starszych kobiet HT nasilała ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w pierwszym roku leczenia (OR 1,47, 95% PU 1,12-1,92), a następnie zmniejsza je po 2 latach (OR 0,79, 95% PU 0,67-0,93).<sup>2</sup>

Liczne badania wskazują, że terapia estrogenowa rozpoczęta w oknie terapeutycznym zmniejsza ryzyko utraty pamięci krótkoterminowej, poprawia funkcje poznawcze i zmniejsza odległe ryzyko otępienia i choroby Alzheimera.<sup>30-36</sup> Na przykład w prospektywnym badaniu poświęconym otępieniu u 1357 mężczyzn i 1889 kobiet (średnia wieku 73 lata) zapadalność u kobiet zwiększała się po 80 roku życia i przewyższała zapadalność u mężczyzn

TABELA 3

**Incydenty sercowo-naczyniowe związane z terapią hormonalną u młodszych i starszych kobiet\***

Terapia hormonalna vs grupa kontrolna	OR (95% PU)
Cały przekrój wiekowy	0,99 (0,88-1,11)
> 10 lat od początku menopauzy	1,03 (0,91-1,16 u kobiet > 60 roku życia)
< 10 lat od początku menopauzy	0,68 (0,48-0,96) u kobiet < 60 roku życia
Młodsze vs starsze kobiety	0,66 (0,46-0,95)

\*Metaanaliza 23 randomizowanych badań kontrolowanych (191 340 pacjentolat).

OR – iloraz szans, PU – przedział ufności.

Dane za Salpeter i wsp.<sup>2</sup>

w podobnym wieku. U kobiet stosujących HT odnotowano średnio 50% redukcję ryzyka otępienia (iloraz zagrożeń [HR] 0,59, 95% PU 0,36-0,96). Chociaż wcześniejsze przyjmowanie hormonów wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem otępienia, to stosowanie ich w ramach badania nie przynosiło korzyści, chyba że podawano je dłużej niż 10 lat. Po 10-letniej terapii zwiększenie ryzyka otępienia związanego z płcią żeńską całkowicie zanikało. Skorygowany iloraz zagrożeń w grupie leczonej hormonalnie wyniósł 0,41 (95% PU 0,17-0,86) w porównaniu z nieleczoną 0,77 (95% PU 0,31-1,67).<sup>10</sup>

W kohorcie populacyjnej kobiet w wieku 65 lat i starszych Carlson i wsp. odnotowali, że ekspozycja na hormony w czasie całego życia wiązała się z całościową poprawą funkcji poznawczych i łagodziła zależne od wieku ich pogorszenie, oceniane w 3-letnich przedziałach prowadzonego badania.<sup>32</sup>

Badania sugerują również, że rozpoczęcie HT w oknie terapeutycznym odsuwa śmiertelność u kobiet po menopauzie. W dużym stopniu przypisuje się to ochronnemu działaniu estrogenów wobec układu sercowo-naczyniowego. Na przykład 10-letnia obserwacja 48 470 kobiet po menopauzie uczestniczących w Nurses Health Study (NHS) wykazała, że uwzględniając wiek względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u kobiet przyjmujących estrogeny w dowolnym czasie wyniosło 0,81, a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 0,68. Po uwzględnieniu innych czynników ryzyka zmniejszenie ryzyka względnego pozostawało istotne statystycznie. Względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych uwzględniając wiek wyniosło 0,52 dla kobiet przyjmujących estrogeny w czasie trwania badania oraz 0,77 dla kobiet przyjmujących je uprzednio, we wcześniejszym okresie.<sup>29</sup>

Połączone dane z 30 badań obejmujących 26 708 uczestniczek wykazały, że iloraz szans ogólnej umieralności związany z HT wyniósł 0,98 (95% PU 0,87-1,12); HT zmniejszała jednak umieralność młodszych kobiet poniżej 60 roku życia (OR 0,61, 95% PU 0,39-0,95) (tab. 4).<sup>3</sup>

Wtórny analizę wyników badania WHI przeprowadzono w celu oceny, czy wpływ HT na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i umieralność różni się w zależności od wieku lub upływu lat od początku menopauzy. Rossouw i wsp. wykazali nieistotną tendencję korzystnego wpływu terapii na ogólną śmiertelność młodszych kobiet w porównaniu ze starszymi (HR 0,70 dla kobiet w wieku 50-59 lat, 1,05 dla kobiet w wieku 60-69 lat i 1,14 dla kobiet w wieku 70-79 lat; *p* dla trendu 0,06).<sup>37</sup>

W wyniku obserwacji uczestniczek badania WHI okazało się, że wśród kobiet rozpoczynających estrogenoterapię między 50 a 59 rokiem życia wystąpiło o 12 zawałów serca mniej, 13 zgonów mniej i 18 zdarzeń niepożądanych mniej niż w grupie przyjmującej placebo (wyniki wyrażone jako wartości bezwzględne/10 000 kobiet, w przeliczeniu na rok w ciągu 10,7 roku obserwacji).<sup>38</sup>

W badaniu WHI wykazano znacząco zmniejszone ryzyko raka jelita grubego u kobiet przyjmujących złożoną terapię hormonalną (6 przypadków mniej na 10 000 kobiet).<sup>39</sup> Inne badania również wskazują na mniejsze ryzyko raka jelita grubego i odczynu u kobiet leczonych przez dłuższy czas.<sup>40</sup> W ramieniu estrogenowym badania WHI nie odnotowano takiej korzyści.

W fazie interwencyjnej badania WHI wykazano nieistotną redukcję częstości raka piersi u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogeny w porównaniu do grupy placebo (-7 przypadków na 10 000 kobietolat). Trend ten widoczny był w całej fazie pointerwencyjnej.<sup>41</sup> Pod koniec obserwacji trwającej 10,7 roku kobiety, które otrzymywały wyłącznie estrogeny, charakteryzowało znacząco mniejsze ryzyko raka piersi.<sup>3</sup>

**Ryzyko HT**

Rozpoczęcie leczenia hormonalnego powyżej 60 roku życia i po ponad 10 latach od początku menopauzy wiąże się z mniejszą ogólną korzyścią dla kobiety i zwiększonym ryzykiem, zwłaszcza sercowo-naczyniowym. Wstępne raporty z badania WHI nie były stratyfikowane pod względem wieku rozpoczęcia terapii ani upływu lat od początku menopauzy, dokumentowały średnie ryzyko dla populacji objętej badaniem.<sup>39,40</sup> We wcześniejszych publikacjach opisywano nasilonie ryzyko powstawania zakrzepów i incydentów VTE, udarów i choroby serca zarówno podczas złożonej hormonoterapii, jak i wyłącznie estrogenoterapii (tab. 5).<sup>39</sup>

Ścisłej mówiąc, badanie WHI wskazywało, że w ogólnej populacji badanych stosowanie estrogeny i progestagenu oraz samego estrogeny zwiększało ryzyko zakrzepicy (odpowiednio +18 i +7 przypadków na 10 000 kobietolat) oraz udarów (+8 i +12 przypadków na 10 000 kobietolat). Terapia złożona zwiększała także ryzyko chorób serca (+7 przypadków na 10 000 kobietolat) oraz raka piersi (+8 na 10 000 kobietolat). Co istotne, jak wcześniej już



TABELA 4

**Łączna śmiertelność u stosujących terapię hormonalną\***

Stosowanie vs niestosowanie HT	OR (95% PU)
Cały przekrój wiekowy	0,98 (0,87-1,18)
<60 roku życia	0,61 (0,39-0,95)
>60 roku życia	1,03 (0,90-1,18)

\*Metaanaliza 30 randomizowanych badań kontrolowanych (119 118 pacjentko-lat)  
HT – terapia hormonalna, OR – iloraz szans, PU – przedział ufności.  
Dane za Salpeter i wsp.<sup>3</sup>

wspomniano, w ramieniu estrogenowym badania WHI ryzyko raka piersi nie było zwiększone.<sup>9,40</sup>

Chociaż hormonoterapia złożona nie zwiększała ryzyka raka endometrium, to nasilała ryzyko nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych wymagających rozszerzenia diagnostyki.<sup>39</sup> Ponadto w żadnym ramieniu aktywnym nie stwierdzono zwiększonego ryzyka raka jajnika.

W trakcie 11-letniej obserwacji wskaźnik zgonów uczestniczek przyjmujących estrogeny z progesteronem przez 5 lat fazy interwencyjnej wyniósł 2,6 na 10 000 kobietolat w porównaniu z 1,3 na 10 000 kobietolat w grupie przyjmujących placebo (HR 1,96, 95% PU 1,00-4,04, p=0,49).<sup>38</sup> Ponadto wśród uczestniczek, które zachorowały na raka piersi aż u 24% leczonych preparatami złożonymi stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych w porównaniu z 16% w grupie placebo.<sup>42</sup> W analizie *post hoc* wyników badania WHI Chlebowski i wsp. odnotowali, że w ciągu 3-letniej obserwacji następującej po 5 latach stosowania złożonej HT ryzyko raka płuc się nie nasilało, chociaż ryzyko zgonu z powodu raka płuc było większe. Przyjmowanie wyłącznie estrogenów nie zwiększało ryzyka raka płuc ani zgonu z powodu tej choroby.<sup>43</sup>

W oddzielnej analizie wyników badania WHI kobiety  $\geq 65$  roku życia (średni wiek 73 lata) leczone złożoną HT w porównaniu z otrzymującymi placebo charakteryzowało umiarkowanie większe ryzyko otępienia (odpowiednio 45 na 10 000 kobietolat i 22 na 10 000 kobietolat).<sup>44</sup>

Nowsze publikacje z badania WHI to kilka analiz poświęconych wiekowi rozpoczęcia terapii hormonalnej. Prace te jednoznacznie dowodzą zwiększenia ryzyka HT związanego z wiekiem kobiety w chwili rozpoczęcia leczenia, szczególnie odnoszącego się do chorób układu sercowo-naczyniowego. Bez względu na ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie leczonej estrogenami z progestagenami, wyłącznie estrogenami oraz wynikające z badań połączonych przedstawiono w tabeli 6.<sup>37</sup> Nie stwierdzono zwiększonego tego ryzyka – w istocie ryzyko to często opisywano jako zmniejszone – u kobiet rozpoczynających terapię złożoną lub estrogenową przed upływem 10 lat od początku menopauzy. Dane z tabeli 6 wskazują na istotny wpływ wieku rozpoczęcia terapii na różnice w ryzyku cho-

TABELA 5

**Odległe ryzyko terapii hormonalnej na podstawie badania WHI**

	Estrogen + progestagen*	Wyłącznie estrogen*
Choroba układu sercowo-naczyniowego	+7	-5
Udar	+8	+12
VTE	+18	+7
Rak piersi	+8	-7

\*Wzrost liczby przypadków na 10 000 kobiet w porównaniu z nieprzyjmującymi hormonów.  
VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.  
Dane za Rossouw i wsp.<sup>37</sup> Anderson i wsp.<sup>41</sup>

rób układu sercowo-naczyniowego, udaru, incydentów VTE, raka piersi, zgonu oraz ryzyku ogólnym.

**Indywidualizacja HT**

Decyzję o rozpoczęciu terapii hormonalnej należy podjąć po starannej ocenie ryzyka i korzyści z niej wynikających. Jak wykazano powyżej, rozpoczęcie hormonoterapii w celu leczenia objawów menopauzalnych we wczesnej menopauzie lub w okresie okołomenopauzalnym wiąże się z małym ryzykiem oraz szeregiem potencjalnych korzyści. Decyzja o długotrwałej HT także powinna być poprzedzona analizą ryzyka i korzyści oraz porównaniem ze strategią o mniejszym ryzyku.

Aktualne stanowiska dotyczące HT lepiej odzwierciedlają powtórna, wyważona analizę wszystkich publikacji wyników badania WHI, jak i innych badań poświęconych tej tematyce. North American Menopause Society (NAMS) oraz International Menopause Society (IMS) są zgodne, że relacja korzyści do ryzyka przemawia za włączeniem terapii hormonalnej, zwłaszcza estrogenowej, wkrótce po wystąpieniu objawów menopauzy.<sup>45</sup> Ponadto estrogeny zostały zatwierdzone przez FDA do prewencji utraty masy kostnej i atrofi urogenitalnej oraz do leczenia objawów menopauzalnych.

Wiele badań dokumentuje ochronne działanie terapii estrogenowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego, otępieniu czy korzystny wpływ na ogólną śmiertelność, jeśli leczenie rozpoczyna się w ciągu 10 lat od wystąpienia objawów menopauzy lub przed 60 rokiem życia kobiety. Całkowite ryzyko niskodawkowej estrogenoterapii jest małe, jeśli decyzja o włączeniu leczenia uwzględnia wymienione dwa warunki. Obecność otyłości olbrzymiej, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub zakrzepicy, rozpoczynanie terapii po przekroczeniu 60 roku życia lub po upływie ponad 10 lat od wystąpienia objawów menopauzy dopuszcza kwalifikację do niskodawkowej estrogenoterapii przezskórnej dopiero po starannej analizie ryzyka i korzyści.

TABELA 6

**Terapia hormonalna a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: wpływ wieku rozpoczęcia terapii**

Estrogen + progesteron w badaniu WHI	
Upływ lat od początku menopauzy	Ryzyko bezwzględne*
<10	-4
10-19	7
≥20	30 ( $p=0,05$ dla trendu)
Wyłącznie estrogenoterapia w badaniu WHI	
<10	-14
10-19	-1
≥20	7 ( $p=0,15$ dla trendu)
Hormonoterapia złożona w badaniu WHI	
<10	-6
10-19	4
≥20	17 ( $p=0,02$ dla trendu)

\*Na 10 000 kobiet/lat stosowania terapii hormonalnej.  
Dane za Rossouw i wsp.<sup>37</sup>

Wreszcie u kobiet, którym usunięto jajniki lub u których wystąpiła przedwczesna menopauza istnieje zwiększone ryzyko zachorowania we wcześniejszym wieku niż u tych, u których menopauza wystąpiła naturalnie, średnio około 50 roku życia. W tych przypadkach istnieje zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego oraz schorzeń zależnych od niedoboru estrogenów i testosteronu (tab. 1).

**Dostępne opcje terapeutyczne**

Preparaty złożone przygotowywane w aptekach często zawierają kombinacje estradiolu, estronu i estriolu z lub bez progesteronu czy testosteronu i mają postać kremów aplikowanych na skórę, żeli lub kapsulek doustnych. Choć wiele kobiet preferuje te „naturalne” opcje, to nie ma dowodów, że są one lepsze niż preparaty gotowe zatwierdzone przez FDA.

Takie preparaty są uważane za indywidualnie dobrane do potrzeb danej pacjentki. Wytyczne dotyczące takiej praktyki są jednak niejasne. Zalecane jest monitorowanie dawkowania, ponieważ może ono się różnić między aptekami.

Kobiety z zachowaną macicą zwyczajowo przyjmują estrogeny z progestagenem dla ochrony endometrium. Preparaty złożone do terapii ciągłej, przerywanej lub cyklicznej mają postać doustną lub przezskórną. Estradiol dostępny jest w postaci doustnej, jako plaster, krem, żel, spray donosowy oraz krążek dopochwowy. Preparaty estrogenowe zatwierdzone przez FDA to skoniugowane czy zestyfikowane estrogeny lub krystaliczny estron. Preparaty zawierające siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) są dostępne bez recepty.

FDA zatwierdziła wiele syntetycznych progestagenów, takich jak octan medroksyprogesteronu, noretynodron oraz mikronizowany progesteron. Progestageny mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak drażliwość, objawy napięcia przedmiesiączkowego oraz zmiany nastroju.<sup>33</sup> Doustny progesteron może powodować senność, więc często przyjmowany jest wieczorem przed snem. Małe dawki progestagenów i estrogenów mogą być łączone i zwykle takie połączenie jest dobrze tolerowane. Różnice między progestagenami mogą stanowić o korzystnych działaniach klinicznych u wybranych pacjentek.

Coraz częściej rozważaną opcją ochrony endometrium jest wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel. W wielu badaniach potwierdzono jej skuteczność w ochronie błony śluzowej macicy, jednak FDA nie zatwierdziła jeszcze stosowania wkładki w tym wskazaniu.

Choć przyjmowanie testosteronu stało się popularne u starszych mężczyzn i dostępnych jest wiele takich leków przeskórnych, to jedyny preparat testosteronu dla kobiet zatwierdzony przez FDA jest połączeniem estrogeny i metylotestosteronu. Plaster uwalniający testosteron opracowany dla zwiększenia libido jest aktualnie zatwierdzony do stosowania w Europie.

Wiele aptek będzie przygotowywać kremy lub żele przezskórne zawierające testosteron (zwyczajowa dawka to 1-3 mg/24 h). Związane z wiekiem zmniejszenie stężenia testosteronu u kobiet i mężczyzn jest powodem niekorzystnych zmian w mięśniach, kościach, skórze, nastroju, energii, samopoczuciu, pożądaniu seksualnym oraz libido.

Kobiety po usunięciu jajników są bardziej zagrożone chorobami powstającymi na podłożu niedoboru hormonalnego, takimi jak osteoporoza i atrofia urogenitalna. U takich kobiet lekarze powinni rozważyć stosowanie terapii estrogenowej i testosteronowej oraz omówić tę kwestię z pacjentką.

**Strategie minimalizujące ryzyko**

Wiele kobiet oczekuje korzyści towarzyszących HT, takich jak ochrona przed chorobami układu sercowo-naczyniowego, osteoporozą, złamaniami kości, atrofią urogenitalną i atrofią skóry, otępieniem oraz zgonem. Przed rozpoczęciem terapii i podczas jej trwania wszystkie kobiety powinny brać pod uwagę bilans korzyści i ryzyka.

Decydując o rodzaju HT u danej pacjentki należy brać pod uwagę poniższe kwestie w celu maksymalizacji korzyści i minimalizacji ryzyka.

**Czas rozpoczęcia terapii.** Włączenie leczenia hormonalnego u zdrowych młodszych kobiet przed 60 rokiem życia lub przed upływem 10 lat od rozpoczęcia menopauzy nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób serca. Wiele badań potwierdza, że terapia estrogenowa chroni naczynia wieńcowe oraz zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>20,21,23,23,26-29,37,38</sup> Kontynuacja terapii nisko-

dawkowej przez 6 dekadę życia i dłużej wydaje się nadal oferować taką ochronę.<sup>20,21,23,26,27,29,38</sup>

**Minimalizacja dawki.** Wybór najmniejszej skutecznej dawki łagodzącej objawy menopauzy minimalizuje ryzyko działań niepożądanych oraz uciążliwych krwawień. Terapia niskodawkowa korzystnie wpływa na metabolizm kości i pochwę.<sup>44</sup> Wraz z postępem procesu starzenia maleje tempo metaboliczne i należy rozważyć stopniową redukcję dawki.

**Droga podania jest ważna dla niektórych pacjentek.** Stosowanie estrogenów w innej postaci niż doustna (plastry, żel, spray, krem, globulki czy krążki dopochwowe) minimalizuje wpływ estrogenów na syntezę białek wątrobowych. Terapia pozajelitowa zalecana jest u kobiet z chorobami układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami w układzie krzepnięcia, obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym, otyłością lub długotrwałym nadciśnieniem, cukrzycą lub ograniczeniem sprawności ruchowej.

**Rozważ dodanie progestagenu.** W celu ochrony endometrium przed nadmierną stymulacją zaleca się dodanie progestagenu do terapii estrogenowej. Zaletą małej dawki estrogenu jest to, że klinicysta może minimalizować dawkę progestagenu. Obecnie dostępne preparaty złożone zawierają zrównoważone dawki estrogenu i progestagenu i ogólnie minimalizują krwawienia maciczne oraz działania niepożądane. Można stosować wiele różnych progestagenów i estrogenów. Różnice w poszczególnych progestagenach mogą dawać możliwość poszukiwania konkretnych korzyści klinicznych. Jeśli stosuje się progestagen w małej dawce, to ogólnie różnice te są minimalne.

**Pamiętaj o przeciwwskazaniach.** U kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, aktywną chorobą wątroby, aktywną chorobą zakrzepowo-zatorową, niezdiagnozowanym krwawieniem z pochwy należy unikać terapii hormonalnej lub ją odstawić. Pacjentki z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi poważnymi chorobami są bardziej narażone na większe ryzyko powikłań związanych z HT.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 8, August 2012, p. 16. Individualizing hormone therapy: weighing risks and benefits.

## Piśmiennictwo

1. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med.* 2003;348(7):645-650.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21(4):363-366. erratum in: *J Gen Intern Med.* 2008;23(10):1728.
3. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2004;19(7):791-804.
4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med.* 2004;140(9):764-765.
5. Phillips IS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril.* 2005;83(3):558-566.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477. erratum in: *JAMA.* 2008;299(12):1426.

7. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective. *clin obstet Gynecol.* 2008;51(3):564-580.
8. Samsioe G. Urogenital aging—a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):s245-s249.
9. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30(4):847-859.
10. Zandi PP, Carlson MC, Plassman MB, et al. Cache County memory study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of alzheimer disease in older women: the Cache County study. *JAMA.* 2002;288(17):2123-2129.
11. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of alzheimer disease: a critical time. *JAMA.* 2002;288(17):2170-2172.
12. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA.* 2002;287(20):2668-2676.
13. McKeever C, McLlwain H, Greenwald M, et al. An estradiol matrix transdermal system for the prevention of postmenopausal bone loss. *Clin Ther.* 2000;22(7):845-857.
14. Langer RD. Efficacy, safety, and tolerability of low-dose hormone therapy in managing menopausal symptoms. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(5):563-573.
15. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):933-941.
16. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation.* 2005;112(22):3495-3500.
17. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and thromboembolism risk study Group. differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003;362(9382):428-432.
18. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115(7):840-845.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Women's Health Initiative Investigators. effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-1738.
20. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2591-2602.
21. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the Prevention of atherosclerosis trial research Group. estrogen in the prevention of atherosclerosis. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;135(11):939-953.
22. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5611-5614.
23. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the rancho bernardo study. *Menopause.* 2005;12(1):40-48.
24. Budoff MJ, Chen GP, Hunter CJ, et al. Effects of hormone replacement on progression of coronary calcium as measured by electron beam tomography. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(5):410-417.
25. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(3):199-210.
26. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1801-1811.
27. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):605-619.
28. Schisterman EF, Gallagher AM, Bairey Merz CN, et al. The association of hormone replacement therapy and coronary calcium as determined by electron beam tomography. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11(7):631-638.
29. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Eng J Med.* 1991;325(11):756-762.
30. Leblanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition; systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2001;285(11):1489-1499.
31. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman IR, Schmader KE. Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(2):137-144.
32. Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL, et al. Cache County Study Group. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. *Neurology.* 2001;57(12):2210-2216.
33. Montgomery Rice V. Hormone replacement therapy: optimising the dose and route of administration. *Drugs Aging.* 2002;19(11):807-818.
34. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of alzheimer's disease. *Lancet.* 1996;348(9025):429-432.
35. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing alzheimer's disease: the baltimore longitudinal study of aging. *Neurology.* 1997;48(6):1517-1521. erratum in: *Neurology.* 1998;51(2):654.
36. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58(3):435-440.
37. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465-1477. erratum in: *JAMA.* 2008;299(12):1426.
38. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(13):1305-1314.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
40. Farquhar C, Marjoribanks J, Leghaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *cochrane Database of Systematic reviews.* 2009. Issue 2. art. no.: Cd004143. doi: 10.1002/14651858. Cd004143.pub3.
41. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Women's Health Initiative steering Committee. effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-1712.
42. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-3253.
43. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Women's Health Initiative Investigators. oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1243-1251.
44. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(20):2651-2662.
45. Sturdee DW. Pines a on behalf of the International menopause society Writing Group. updated lsm recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2011;14:302-320.