

Terapia hormonalna w 2011 roku Ponowna analiza dowodów

GENEVIEVE NEAL-PERRY, MD, PHD, LUBNA PAL, MBBS, MRCOG, MS

Korzyści z krótkotrwałej terapii hormonalnej prawdopodobnie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami u zdrowych kobiet we wczesnej menopauzie. Poniższy artykuł ponownie analizuje zagrożenia towarzyszące tej terapii oraz jej rolę w leczeniu objawów menopauzy.

Wyniki najnowszych podwójnie zaślepionych badań randomizowanych dotyczących hormonalnej terapii zastępczej (menopausal hormone therapy, MHT) drastycznie zmieniły sposób leczenia objawów menopauzy. Przed publikacją wyników powszechnie znanego badania Women's Health Initiative (WHI) Hormone Trials^{1,2} wielu lekarzy zalecało pacjentkom przyjmowanie estrogenów. Przedwczesne zakończenie badania WHI przez komisję nadzorującą bezpieczeństwo terapii w związku z rosnącą liczbą powikłań oraz niemożnością wykazania efektu kardioprotekcyjnego rozpoczęło burzliwą dyskusję wynikającą z niepewności co do terapeutycznej roli MHT.^{3,4}

Ogólną reakcją lekarzy na wyniki badań nad MHT było albo całkowite wycofanie się z zalecania tej formy leczenia – uznawanej powszechnie za najskuteczniejszą z terapii stosowanych w zespole menopauzalnym – albo przesunięcie jej na koniec listy względnie skutecznych alternatywnych sposobów leczenia.⁵⁻⁷ Obecnie w kilka lat po publikacji wstępnych wyników badania WHI koncepcja indywidualizowania terapii zyskuje na popularności, tym samym zachęcając do ponownego dołączenia MHT do listy metod leczenia objawów wynikających z menopauzy.

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym oraz we wczesnej menopauzie cierpią najbardziej

Badania nad terapią hormonalną prowadzone przez WHI^{1,2} dostarczyły istotnych dowodów naukowych oraz

Dr Neal-Perry, assistant professor of obstetrics and gynecology and neuroscience, Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. Dr Pal, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów, faktycznego ani możliwego, w związku z treścią powyższego artykułu.

rozpoczęły debatę wśród badaczy, jednak postawiły lekarzy przed koniecznością przeanalizowania sprzecznych opinii ekspertów i odmiennych interpretacji ich wyników. Klinicyści stali się bardziej rozważni przy przepisywaniu i prowadzeniu hormonalnej terapii zastępczej,³⁻⁷ częściowo z powodu obaw o powikłania występujące podczas leczenia, a częściowo z powodu niepokoju w związku z odpowiedzialnością prawną i roszczeniami pacjentek. Niechęć klinicyistów do stosowania MHT będąca następstwem opublikowania wyników badania WHI⁵⁻⁷ podkreśla potrzebę ponownej analizy ryzyka bezwzględnie towarzyszącego terapii hormonalnej (tab. 1^{1,2}) oraz oceny skuteczności terapii wobec objawów menopauzy.

Należy przypomnieć, że badanie WHI miało odpowiedzieć na pytanie, czy MHT wykazuje działanie kardioprotekcyjne (pierwotny punkt końcowy) oraz czy wpływa na ryzyko wystąpienia raka piersi, udaru, raka jelita grubego i złamania kości udowej (drugorzędowy punkt końcowy) u kobiet po menopauzie. Należy pamiętać, że w projekcie badania WHI nie brano pod uwagę wpływu terapii hormonalnej na objawy menopauzalne. Ponadto blisko 75% kobiet włączonych do badania nie miesiączkowało od ponad 10 lat i większość z nich nie zgłaszała typowych objawów związanych z menopauzą. Ekstrapolowanie wyników u kobiet z objawami wczesnej menopauzy na podstawie powikłań powstałych w przebiegu MHT głównie u starszych kobiet po menopauzie niemiesiączkujących od wielu lat jest niefortunne. Powoływanie się na dane z badania WHI i odmawianie terapii hormonalnej młodszym kobietom z objawami menopauzy wymaga zatem przemyślenia.

Skuteczność terapii estrogenowej

Większość badań wskazuje, że objawy menopauzalne, takie jak uderzenia gorąca, poty nocne, bezsenność, zmienność nastroju, suchość pochwy oraz bolesne stosunki, pojawiają

Do zapamiętania

- Sprzeczne opinie ekspertów oraz różna interpretacja wyników badań WHI, HERS oraz Million Women Study spowodowały dezorientację wśród wielu klinicystów.
- Kluczem do bezpiecznej i skutecznej hormonalnej terapii zastępczej jest prawidłowy wybór leku (leków) w najmniejszej skutecznej dawce, rozpoczęcie terapii w krótkim czasie po ostatniej miesiączce i prowadzenie jej przez możliwie najkrótszy czas.

się na 2-3 lata przed ostatnią miesiączką i stopniowo ustępują w ciągu kilku lat po menopauzie.^{8,9} Eksperci snują hipotezy, że nasilenie objawów, od lekkich i nieznaczających do silnych i utrudniających codzienne funkcjonowanie, odzwierciedla zmienną wrażliwość na wahania stężeń estrogenów w krwioobiegu.¹⁰⁻¹² W tym czasie u pewnej liczby kobiet mogą się też pojawić objawy depresji.¹⁰

Znaczenie hipoestrogenizmu leżącego u podstaw wielu objawów menopauzy oraz skuteczność estrogeny egzogenego w ich usuwaniu są powszechnie znane. W istocie stosowanie estrogenów jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia objawów menopauzalnych (tab. 2).^{11,13} Bliższe spojrzenie na bilans korzyści i zagrożeń terapii hormonalnej (np. miażdżycy, udaru, incydentów zakrzepowych oraz raka piersi) w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjentki, indywidualnych zagrożeń oraz kwestii jakości życia skłania do zastanowienia się przed włączeniem MHT. W przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu terapii hormonalnej postępowanie zależy od tego, czy macica jest zachowana, czy usunięta. Pacjentkom z zachowaną macicą należy podawać kombinację estrogeny z progestagenem z uwagi na zwiększone ryzyko rozrostu i raka endometrium towarzyszące niezrównoważonej estrogenoterapii.¹⁴⁻¹⁶ Chociaż stosowanie samego estrogeny jest akceptowane u kobiet po usunięciu macicy, pacjentkom mającym w wywiadzie endometriozę miednicy zaleca się złożoną MHT mimo

przebytej histerektomii, ponieważ taka terapia ogranicza ryzyko nawrotu objawów endometriozy.^{17,18}

MHT wpływa też korzystnie na układ kostny kobiet w okresie okołomenopauzalnym i wkrótce po menopauzie zagrożonych złamaniami kości (pacjentki z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku osteoporozy lub złamań, z przebytymi złamaniami oraz pacjentki ze zmniejszoną gęstością mineralną kości).¹⁷ Mimo skutecznych alternatyw dla MHT w leczeniu osteopenii/osteoporozy rozpoczynanie terapii hormonalnej w celu samej ochrony układu kostnego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i we wczesnej menopauzie bez objawów menopauzalnych pozostaje dyskusyjne i powinno być rozważane indywidualnie, wyłącznie po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści oraz po omówieniu z pacjentką tej kwestii wraz z porównaniem z alternatywnymi metodami postępowania farmakologicznego.

Spojrzenie z właściwej perspektywy na zagrożenia

Istnieją sprzeczne dane dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszących MHT. Badania obserwacyjne obejmujące kobiety w okresie okołomenopauzalnym i we wczesnej menopauzie wskazują na kardioprotekcyjne działanie MHT, podczas gdy randomizowane badania kontrolowane przeprowadzone wśród starszych pacjentek po menopauzie dokumentują zgoła odmienne wyniki. Chociaż liczne czynniki, takie jak palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca i wywiad rodzinny zwiększają ryzyko wystąpienia u pacjentki udaru lub choroby układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease, CVD), to zarówno ryzyko CVD, jak i powikłań zakrzepowo-zatorowych po rozpoczęciu MHT u starszych kobiet jest równie duże. Korzystny wpływ estrogenów na elastyczność i reaktywność potwierdzono na modelach *in vitro* i *in vivo* i szczegółowo opisano,¹⁹ badacze zasygnalizowali jednak również, że w przypadku

TABELA 1

Ryzyko bezwzględne stosowania terapii hormonalnej na podstawie badań World Health Initiative i World Health Initiative-Menopause (liczba przypadków/10 000 kobietolat)

Powikłanie	Estrogen + progestagen	Estrogen
CVD	+7	-3
Udar	+8	+12
Choroba zakrzepowo-zatorowa	+8	+6
Rak piersi	+8	-7
Złamanie kości udowej	-5	-6
Rak jelita grubego	-6	+1
Otępienie	+18	+4

Średnia wieku leczonych 63 lata (50-79 lat), z których 70% stanowiły kobiety w wieku 60-79 lat.
 CDV – choroby układu sercowo-naczyniowego.
 Dane z Rossouw JE, et al¹; Anderson GL.²

TABELA 2

Objawy typowe dla okresu przed i po menopauzie

Objaw menopauzy	*Wartość dowodów wspierających związek między objawami a menopauzą
Objawy naczynioruchowe Atrofia pochwy Zaburzenia snu	Wysoka
Wahania nastroju Pogorszenie funkcji poznawczych Dysfunkcje seksualne	Średnia/mieszana
Ból ciała Zmiana masy ciała	Niska

*Definiowana jako dostępność badań poziomu I i/lub II, zgodnie z wytycznymi US Preventive Services Task Force dotyczącymi klasyfikacji dowodów na skuteczność leczenia lub skriningu:³⁷

- Poziom I: Dowody uzyskane z przynajmniej 1 prawidłowo zaplanowanego kontrolowanego badania randomizowanego.
- Poziom II-1: Dowody uzyskane z dobrze zaplanowanych badań kontrolowanych bez randomizacji.
- Poziom II-2: Dowody uzyskane z dobrze zaplanowanego badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego, najlepiej z więcej niż 1 ośrodka lub grupy badawczej.
- Poziom II-3: Dowody uzyskane z opisu wielu przypadków, w których podejmowano lub nie podejmowano danej interwencji medycznej. Przełomowe wyniki pochodzące z badań niekontrolowanych mogą również być uznane za dowody z tej grupy.
- Poziom III: Opinie uznanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raporty komisji eksperckich.

Zaadaptowane z Santen RJ, et al¹³; Peled Y, et al.³⁷

miażdżycy korzystne działanie estrogenów na elastyczność naczyń krwionośnych może być osłabione lub wręcz nie występuje.²⁰ Te spostrzeżenia wskazują, że istniejąca ukryta miażdżycza może częściowo odpowiadać za wzrost częstości CVD i udarów u starszych kobiet po menopauzie randomizowanych do grupy MHT w badaniu WHI.

Próby wytłumaczenia odmiennych stanowisk w kwestii zagrożenia CVD i udarami u młodszych i starszych kobiet po menopauzie zaowocowały powstaniem hipotezy „synchronizacji” zaproponowanej po raz pierwszy przez Clarksona i wsp. prowadzących badanie na naczelnych.²⁰ Podstawowa zasada hipotezy mówi, że wczesne rozpoczęcie MHT (około lub tuż po wejściu w menopauzę) chroni przed rozwojem chorób układu naczyniowego. Hipoteza sugeruje również, że ponowne podanie estrogenów po długim okresie hipogonadyzmu może w istocie przyspieszać procesy szkodliwe dla stanu zdrowia naczyń krwionośnych.

W istocie analizy *post hoc* wyników badania WHI są zgodne z hipotezą synchronizacji. Dane startyfikowane według wieku i czasu od ostatniego cyklu miesięczkowego wskazują, że zagrożenie CVD, powikłaniami zakrzepowymi oraz całkowita śmiertelność włączonych do badania kobiet były największe u rozpoczynających złożoną terapię hormonalną ≥ 60 roku życia i/lub w okresie późniejszym niż 10 lat po menopauzie.²¹ Analizy te ujawniły też, że, cho-

ciaż nie w stopniu istotnym statystycznie, ryzyko wystąpienia powikłań u rozpoczynających MHT było najmniejsze u młodszych kobiet po menopauzie biorących udział w badaniu WHI oraz przed upływem 10 lat od ostatniego cyklu miesięczkowego. Hipoteza synchronizacji może w dużym stopniu tłumaczyć rozbieżności między danymi obserwacyjnymi dokumentującymi ochronne działanie MHT na układ sercowo-naczyniowy i wynikami randomizowanych badań kontrolowanych, w których wykazano kardiotoksyczny wpływ tej terapii.²² Tym samym przed rozpoczęciem MHT lekarze powinni ocenić indywidualne ryzyko powikłań terapii związane z wiekiem danej pacjentki i czasem, jaki upłynął od ostatniej miesiączki.

Wybór leku

W terapii hormonalnej objawów menopauzalnych stosuje się wiele preparatów i schematów podawania, z których każdemu towarzyszy inne ryzyko dla pacjentki. Faktycznie w dwóch różnych ramionach badania WHI zauważono pewne różnice w zagrożeniach towarzyszących MHT.^{1,2} Chociaż wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i udaru oraz mniejsze ryzyko złamania kości zauważono w obu schematach terapii hormonalnej, zagrożenie rakiem piersi i chorobami sercowo-naczyniowymi było największe w grupie przyjmującej preparaty złożone (tab. 1^{1,2}). Prowadzący badanie WHI odnotowali więcej przypadków raka piersi w grupie przyjmującej estrogeny w połączeniu z progestagenem, co było zależne od rodzaju syntetycznego progestagenu (tj. octanu medroksyprogesteronu [MPA]) oraz prawdopodobnie od schematu jego podawania (tj. schemat ciągły).²³⁻²⁵ Niektórzy badacze uważają jednak, że kobiety po przebytej histerektomii włączone do ramienia estrogenowego badania WHI stanowią zgoła odmienną populację niż pacjentki z zachowaną macicą leczone estrogenem w połączeniu z progestagenem i te jakościowe różnice populacyjne mogą tłumaczyć rozbieżności w profilach ryzyka stwierdzonych podczas badania. Dane z ramienia estrogenowego badania WHI zmniejszają jednak obawy w kwestii ryzyka raka piersi i CVD w następstwie krótkotrwałego przyjmowania estrogenów. Informacja ta może być szczególnie istotna dla młodych kobiet po menopauzie wywołanej chirurgicznie, u których nagłe i nasilone objawy menopauzy mogą być szczególnie uciążliwe.

Minimalizowanie zagrożeń

DAWKA I SPOSÓB PODANIA ESTROGENU

Wybór dawki estrogeny w MHT musi zapewniać równowagę między skutecznością a ryzykiem terapii (tj. większe dawki estrogeny zwiększają ryzyko zakrzepicy, udaru, kamicy pęcherzyka żółciowego i raka endometrium). Chociaż eksperci jednogłośnie zalecają „najmniejszą dawkę hor-

monów w najkrótszym czasie”, rozumienie „najmniejszej dawki” i „najkrótszego czasu” pozostaje w gestii lekarza prowadzącego. W przypadku braku jednoznacznych rekomendacji za optymalną uznać można najmniejszą dawkę estrogeny przynoszącą ulgę w objawach, a stosowanie MHT przez okres ≤ 5 lat ogólnie uznaje się za akceptowalne.²⁶ W praktyce należy uwzględniać indywidualne potrzeby danej pacjentki, na przykład młodej kobiety z menopauzą wywołaną operacyjnie, która powinna być leczona samym estrogenem, chyba że przyczyną usunięcia gonad była endometrioza; wtedy właściwe jest stosowanie złożonej MHT. Takie kobiety mogą wymagać większych dawek estrogeny w celu złagodzenia objawów menopauzy.¹⁸

Nawet wyjątkowo małe dawki estrogeny zapewniają ochronę układu kostnego.^{27,28} Lekarze powinni jednak okresowo oceniać gęstość mineralną kości u wszystkich kobiet po menopauzie z grupy zwiększonego ryzyka złamania, szczególnie po zakończeniu MHT, kiedy dochodzi do przyspieszenia demineralizacji kości. Ponadto, chociaż nie ma na to licznych dowodów, drogi podania estrogenów inne niż doustna (tj. przezskórna, dopochwowa) wiążą się z mniejszym zagrożeniem powikłaniami sercowo-naczyniowymi.¹⁷

RODZAJ PROGESTAGENU, SCHEMAT PODAWANIA I RYZYKO

Kobiety z zachowaną macicą leczone doustną lub przezskórną MHT z powodu objawów menopauzy powinny przyjmować preparat złożony w celu ochrony przed rozrostem i rakiem endometrium.¹⁴⁻¹⁷ Zarówno naturalny, jak i syntetyczny progestagen zapewniają ochronę leczonym przed procesem złośliwym w endometrium,²⁹ istotne są jednak tutaj dawkowanie i czas trwania terapii. Chociaż oba schematy, sekwencyjny (tj. 10 do 14 dni) i ciągły, podawania progestagenu gwarantują porównywalny stopień ochrony endometrium, ekspozycja cykliczna trwająca mniej niż 10 dni może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka neoplazji endometrialnej.^{15,16}

Ekspersi zaproponowali ograniczanie ekspozycji na progestagen (tj. mniejsze dawki i/lub rzadsze przyjmowanie progestagenu) w celu zminimalizowania zagrożeń zdrowotnych towarzyszących MHT. Ostatni przegląd Cochrane dotyczący ryzyka wystąpienia neoplazji endometrium na skutek stosowania MHT sugeruje, że syntetyczny MPA w dawce standardowej (tj. 2,5-5 mg) lub zmniejszonej (np. 1,5 mg) podawany sekwencyjnie (≥ 10 dni) lub w sposób ciągły skuteczniej chroni przed rozrostem nowotworowym endometrium w porównaniu z nie zrównoważoną estrogenoterapią.¹⁶

Badania Million Women Study, Heart and Estrogen/Progesterone Replacement Study (HERS) oraz WHI dowodzą, że rak piersi po menopauzie występuje znacznie częściej u kobiet stosujących złożoną terapię hormonalną po menopauzie w porównaniu z samą estrogenoterapią.²⁹⁻³¹ Wyniki obserwacji uczestniczek badania WHI sugerują również, że rak piersi rozpoznany po leczeniu

hormonalnym ma bardziej agresywny przebieg (tj. zajęcie węzłów chłonnych, brak ekspresji receptora dla estrogenów i progesteronów oraz nadmierna ekspresja HER2).³² Te obserwacje są odpowiedzią na stare pytania i źródłem nowych dotyczących drogi i schematu dawkowania (tj. cykliczny vs ciągły) oraz rodzaju progesteronu mogących wpływać na ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet stosujących MHT.

Różne profile ryzyka w ramionach badania WHI (estrogen z progesteronem *vs* sam estrogen) wzbudziły obawy dotyczące MPA jako składowej hormonalnej terapii zastępczej. Badania *in vitro* w ramach Michigan Cancer Foundation-10A przeprowadzone na liniach prawidłowych ludzkich komórek nabłonkowych piersi niezawierających receptorów estrogenowych dowodzą, że MPA, z wyłączeniem innych analogów progesteronów, może nasilać ryzyko raka piersi przez zwiększanie indeksu mitotycznego w prawidłowej tkance nabłonkowej piersi.²⁵

Podobnie badania *in vivo* wykazały, że MPA, z wyłączeniem progesteronu mikronizowanego, wpływa negatywnie na proliferację komórek nabłonkowych piersi u naczelnich.²⁹ Francuskie badanie kohortowe E3N (tj. francuska część badania European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), przeprowadzone w grupie ponad 80 000 kobiet po menopauzie dokumentuje zmniejszoną częstość raka piersi u przyjmujących progesteron mikronizowany w porównaniu z przyjmującymi syntetyczne progesterony.^{33,34} Zmniejszeniu ryzyka raka piersi dzięki przyjmowaniu progesteronu mikronizowanego może jednak towarzyszyć zwiększenie ryzyka nowotworu macicy, szczególnie podczas sekwencyjnego podawania postaci mikronizowanej.^{35,36}

Alternatywną formą terapii u kobiet przyjmujących estrogeny jest wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca progesteron (intrauterine device, IUD) zapewniająca ochronę endometrium bez zwiększania ryzyka raka piersi.³⁷ Badacze przeanalizowali bezpieczeństwo stosowania wkładki z progesteronem u kobiet po menopauzie i uznali ją za skuteczną i bezpieczną alternatywę dla doustnej i przeskórnej drogi podawania progesteronu.

Podsumowując, złożona terapia hormonalna jest wskazana u kobiet z zachowaną macicą zgłaszających objawy menopauzy. Ponadto w świetle aktualnych wyników badań u kobiet leczonych samym estrogenem zaleca się ciągle podawanie progesteronu mikronizowanego lub założenie wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej progesteron.

Unikanie możliwego do uniknięcia

Znając zależności między MHT a ryzykiem chorób różnych narządów, należy oszacować indywidualne ryzyko pacjentki, uwzględniając jej wiek i masę ciała, nadużywanie alkoholu lub palenie tytoniu i obecność cukrzycy,

Kluczowe zagadnienia

- Celem badania WHI było ustalenie, czy MHT działa kardioprotekcyjnie oraz czy wpływa na ryzyko wystąpienia raka, udaru i złamań kości u kobiet po menopauzie.
- Eksperci sugerują, że nasilenie objawów menopauzy wiąże się ze zmianami stężeń estrogenów.
- Decyzja o rozpoczęciu MHT z powodu uciążliwości objawów powinna uwzględniać stan zdrowia, czynniki ryzyka i jakość życia danej pacjentki.
- Stosowanie MHT wyłącznie w celu ochrony układu kostnego u kobiet bez objawów w okresie okołomenopauzalnym i we wczesnej menopauzie pozostaje dyskusyjne.
- Hipoteza synchronizacji zakłada, że wczesne rozpoczęcie MHT chroni przed chorobami układu sercowo-naczyniowego.
- Zgodnie z założeniem hipotezy synchronizacji ponowne włączenie MHT po długim okresie hipogonadyzmu może przyspieszyć procesy szkodliwe dla stanu zdrowia.
- Wybór dawki estrogeny powinien uwzględniać skuteczność terapeutyczną i obciążenia dla zdrowia.
- Bardzo małe dawki estrogeny również zapewniają ochronę układu kostnego.

ponieważ każdy z tych czynników bezpośrednio wiąże się z powikłaniami występującymi w przebiegu hormonalnej terapii zastępczej. Zdrowy styl życia obejmujący stosowanie diety bogatej w błonnik, owoce i warzywa, ograniczenie spożycia tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, unikanie palenia tytoniu i regularna aktywność fizyczna mogą zmniejszyć ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym i mózgiem oraz prawdopodobnie raka piersi.³⁸⁻⁴⁰

Każdy rodzaj ryzyka przypisywany hormonalnej terapii zastępczej ma dodatkowe i potencjalnie możliwe do usunięcia uwarunkowania. Zasadą sztuki lekarskiej jest postępowanie ograniczające ryzyko u danej pacjentki przy jednoczesnym maksymalizowaniu korzyści z leczenia. U ogólnie zdrowych kobiet we wczesnej menopauzie korzyści z krótkotrwałej MHT najprawdopodobniej przewyższają potencjalne zagrożenia.

Podsumowanie

Obawy o bezpieczeństwo stosowania MHT u starszych kobiet po menopauzie niemiesiączkujących od wielu lat są uzasadnione. Istnieją niepodważalne dowody, że ryzyko raka piersi, incydentów sercowych, otępienia, udaru oraz zakrzepicy żyłnej jest związane z długością stosowania, dawką oraz rodzajem MHT, szczególnie u starszych pacjentek. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej u młodych, zdrowych kobiet w okresie okołomenopauzalnym i kobiet we wczesnym stadium menopauzy w przeważającej liczbie badań jest uznawane za bezpieczne i skuteczne postępowanie zarówno w łagodnych, jak i ciężkich objawach menopauzalnych oraz w zapobieganiu osteoporozie. Hormonalna terapia zastępcza pozostaje właściwym sposobem

bem postępowania pierwszego wyboru u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i we wczesnej menopauzie.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 11, November 2011, p. 36. Hormone therapy in 2011. Rethinking the evidence.

PIŚMIENICTWO

- 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.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; 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.
- Huot I, Couris CM, Tainturier V, Jaglal S, Colin C, Schott AM. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int*. 2008;19(7):1047-1054. epub 2008 Mar 29.
- Lagro-Janssen A, Knufing MW, Schreurs I, van Weel C. Significant fall in hormone replacement therapy prescription in general practice. *Fam Pract*. 2010;27(4):424-429.
- Meherishi S, Khandelwal S, Swarankar ML, Kaur P. Attitudes and practices of gynecologists in Jaipur toward management of menopause. *J Midlife Health*. 2010;12(2):74-78.
- Power ML, Anderson BI, Schulkin J. Attitudes of obstetrician-gynecologists toward the evidence from the Women's Health Initiative hormone therapy trials remain generally skeptical. *Menopause*. 2009;16(3):500-508.
- Power ML, Baron J, Schulkin J. Factors associated with obstetrician-gynecologists' response to the Women's Health Initiative trial of combined hormone therapy. *Med Decis Making*. 2008;28(3):411-418.
- Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005;23(2):117-125.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci*. 1990;592:52-86; discussion 123-133.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375-382.
- Stevenson JC. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011;70(2):197-205.
- Rozenbaum H. How to evaluate the risk-benefit ratio of the low-dose hormone replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):256-260.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 suppl 1):s1-s66.
- Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, Mcknight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet*. 1997;349(9050):458-461.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(13):1131-1137.
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000402.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-255.
- Moen MH, Rees M, Brincat M, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010;67(1), 94-97.
- Reslan OM, Khalil RA. Vascular Effects of Estrogenic Menopausal Hormone Therapy. *Rev Recent Clin Trials*. August 25, 2011 [epub ahead of print].
- Clarkson TB, Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol*. 2009;71(9):785-793.
- Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med*. 2011;124(3):199-205.
- Choi SD, Steinberg EM, Lee HH, Naftolin F. The Timing Hypothesis remains a valid explanation of differential cardioprotective effects of menopausal hormone treatment. *Menopause*. 2011;18(2):230-236.
- Kuhl H, Stevenson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits—an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(6):303-317.
- Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(12):807-815.
- Seeger H, Rakov V, Mueck AO. Dose-dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Horm Metab Res*. 2005;37(8):468-473.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Menopause and Hormone Replacement—study group statement. Consensus views arising from the 47th Study Group: Menopause and Hormone Replacement Clinical practice. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinicalguidance/menopause-and-hormone-replacement-studygroup-statement>. Published January 12, 2004. accessed October 15, 2011.
- Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2007;22(11):1791-1797.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(8):1042-1048.
- Wood CE, Register TC, Lees CJ, Chen H, Kimrey S, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(2):125-134.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427. erratum in: *Lancet*. 2003;362(9390):1160.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and Estrogen-Progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal estrogen/Progestin interventions (PEPI) investigators. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):262-269.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-1692.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-111. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):307-308.
- Lytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):65-73.
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010;172(12):1394-1403.
- Jaakkola S, Lytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-1204.
- Peled Y, Perri T, Pardo Y, Kaplan B. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms—a review. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1): 550-554.
- Franco M, Cooper RS, Bilal U, Fuster V. Challenges and opportunities for cardiovascular disease prevention. *Am J Med*. 2011;124(2):95-102.
- Sánchez-Zamorano IM, Flores-Luna I, Angeles-Llerenas A, et al. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):912-922.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006;129(1):174-181.