

Bezpieczeństwo kardiologiczne terapii hormonalnych okresu menopauzy

Cardiologic safety of menopausal hormone therapies

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

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

Przeгляд Menopausalny 2009; 6: 315-319

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego to najczęstsze schorzenia towarzyszące okresowi menopauzy. Są one zarówno najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w krajach wysoko rozwiniętych, jak i najgroźniejszym (choć na szczęście rzadkim) powikłaniem terapii hormonalnych okresu menopauzy (MHT). W niniejszym artykule przedstawiono czynniki mające wpływ na ryzyko wystąpienia powikłań w układzie krążenia w trakcie MHT oraz poglądy autorów na to, jak terapię taką uczynić możliwie jak najbardziej bezpieczną. Szczególną uwagę poświęcono doborowi właściwego progestagenu, co ma – o czym, niestety, nie wszyscy pamiętają – istotne znaczenie dla bezpieczeństwa MHT.

Słowa kluczowe: menopauza, choroby sercowo-naczyniowe, terapia hormonalna, progestageny

Summary

Cardiovascular diseases appear to be the most frequent concomitant illnesses of the menopausal period. They are not only the main reasons of women's deaths in the Western countries but also the most serious (but fortunately rare) complications of menopausal hormone therapies (MHT). In this article some cardiovascular risk factors influencing circulatory complications of MHT together with authors' point of view concerning therapeutic safety were discussed. A particular attention has been paid to the choice of proper progestogen what plays a crucial role in the area of MHT safety.

Key words: menopause, cardiovascular diseases, hormonal therapy, progestins

Publikacje typu HERS czy WHI spowodowały, że współczesne kierunki w terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) są obecnie zogniskowane przede wszystkim na tematyce bezpieczeństwa terapeutycznego. Na pierwszy plan wysuwają się tu **problemy kardiologiczne** związane ze stosowaniem MHT. Powodów, dla których są one najważniejsze, jest kilka:

1) Spośród licznych tzw. chorób współistniejących u kobiet menopauzalnych (lista jest długa i obejmuje m.in. cukrzycę i inne zaburzenia metaboliczne, otyłość, choroby układu pokarmowego, schorzenia ośrodkowego układu nerwowego, nowotwory) mogących wikać leczenie hormonalne, choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease* – CVD) są najczęstsze i, co ważniejsze, są głównym zabójcą kobiet w krajach wysoko rozwiniętych. Na CVD (zawał serca, udar mózgu, zatory) umiera co

druga kobieta, podczas gdy na raka sutka zaledwie (!) jedna na 26 kobiet [1–3].

2) Również występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest na tyle powszechne w okresie menopauzy, że zawsze należy brać je pod uwagę, szacując potencjalne plusy i minusy leczenia hormonalnego.

W tab. I przedstawiono przykładowe czynniki ryzyka występowania zakrzepów w układzie żylnym.

Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych w układzie tętniczym, podzielone na cztery grupy, przedstawiono w tab. II.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że estrogeny i progestageny stosowane w MHT nie są uważane za (samodzielny) czynnik ryzyka wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowozatorowych. Eliminacja jak największej liczby ww. czynników to dobra podstawa rozpoczęcia i, w dalszym etapie, bezpiecznego stosowania MHT.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Grzegorz Stachowiak**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Tab. I. Lista czynników ryzyka występowania powikłań zakrzepowych w układzie żylnym

wiek powyżej 40 lat
choroby żył – żylaki, przewlekła niewydolność żylna
otyłość (BMI > 30 kg/m ²)
ograniczenie aktywności ruchowej
choroby serca – zawał, niewydolność krążenia
nowotwory złośliwe
posocznica
nadpłytkowość
czerwienica prawdziwa
wrodzone trombofilie (m.in. APCR, niedobory AT III, białka C, białka S)
zespół nerczycowy
zabiegi operacyjne – ortopedia, ginekologia
urazy
steroidy płciowe – estrogeny, progestageny
grupa krwi A

3) Choroby sercowo-naczyniowe same w sobie, pod postacią różnorodnych epizodów zakrzepowo-zatorowych, to najgroźniejsze powikłania mogące wystąpić w trakcie MHT. Należą do nich zarówno powikłania w układzie żylnym pod postacią żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (*venous thromboembolism* – VTE), jak i powikłania w układzie tętniczym w postaci choroby niedokrwiennej serca (*ischaemic heart disease* – IHD), zawału mięśnia sercowego czy udaru niedokrwinnego mózgu [4–8].

Problematyka kardiologicznego bezpieczeństwa MHT jest złożona i obejmuje, poza uściśleniem wskazań do stosowania, tzw. *compliance* lekarz–pacjentka, również szeroko rozumianą indywidualizację terapii, która obejmuje:

- eliminację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wraz z leczeniem chorób układu krążenia,
- wybór właściwej drogi podania hormonu,
- stosowanie niskich dawek leków hormonalnych oraz, co bardzo ważne,
- rozwważny dobór komponenty progestagennej.

Ograniczenie w ostatnich latach wskazań do MHT jest niewątpliwie jednym z powodów, dla których nie naraża się niepotrzebnie wielu menopauzalnych kobiet obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego na wystąpienie powikłań ze strony układu krążenia. Przypomnijmy, aktualnie Polskie Towarzystwo Ginekologiczne wyróżnia cztery grupy wskazań do stosowania MHT. Są nimi:

- nasilone objawy zespołu klimakterycznego,
- profilaktyka i leczenie osteopenii i osteoporozy,
- objawy atrofii urogenitalnej oraz
- przedwczesna menopauza (w tym menopauza chirurgiczna) [9].

Tab. II. Lista czynników ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych w układzie tętniczym

Czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepów tętniczych
1) czynniki niepodlegające modyfikacji:
• wiek powyżej 50 lat
• wywiad rodzinny (choroba naczyniowa w młodym wieku u rodzeństwa, rodziców, dziadków)
• tęsienie typu męskiego
• przekątnie bruzdy płatków usznych
2) czynniki zależne od ludzkich zachowań
• palenie papierosów
• brak aktywności fizycznej
• dieta (m.in. kofeina, alkohol)
• przerost lewej komory serca
3) hemostaticzne czynniki ryzyka
• hiperfibrinogenemia
• podwyższona aktywność czynnika VI,
• podwyższona aktywność czynnika VIII
• podwyższona aktywność vWF
• obniżenie aktywności fibrynolitycznej osocza (m.in. wzrost PAI-1 i t-PA, wzrost TAFI)
• zwiększona aktywacja płytek krwi
• dysfunkcja komórek śródbłonka naczyniowego
4) metaboliczne czynniki ryzyka
• nadciśnienie tętnicze
• otyłość, szczególnie wisceralna
• hiperinsulinemia
• zaburzona tolerancja glukozy
• hipercholesterolemia (z zaburzeniami frakcji cholesterolu)
• hipertriglicerydemia
• zwiększone stężenie lipoproteiny a [Lp(a)]
• zwiększone stężenia ferrytyny w osoczu
• zwiększone stężenie CRP
• hiperhomocysteinemia

Detekcja i redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego winna być jednym z podstawowych elementów kwalifikacji do MHT i monitorowania kobiet podczas hormonoterapii. W przypadku już istnienia danej choroby układu krążenia, kluczowe jest jej właściwe leczenie (pamiętajmy: nadciśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do MHT; MHT nie należy stosować u kobiet, które przebyły zawał serca, udar mózgu lub zator płucny – choć każdy taki przypadek powinien być traktowany indywidualnie). Należy mieć świadomość, że menopauza (niezależnie od wieku, w jakim wystąpiła) zwiększa ryzyko CVD. U zdecydowanej większości kobiet sama modyfikacja stylu życia (m.in. redukcja masy ciała i utrzymanie prawidłowego BMI – dieta i ćwiczenia fizyczne, rzucenie palenia i innych używek) wystarczy, by zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe. W przypadku kobiet obciążonych tzw. schorzeniami współistniejącymi największe znaczenie wydają się natomiast mieć:

- 1) właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego (normalizacja ciśnienia poniżej tzw. wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego – 140/90 mm Hg – również związanego z podwyższonym ryzykiem CVD; redukcja ciśnienia skurczowego o każde 10 mm Hg to 25-procentowy spadek występowania powikłań sercowo-naczyniowych),
- 2) cukrzyca,
- 3) dyslipidemia [10].

Istotny dla bezpieczeństwa naczyniowego MHT jest wybór właściwej drogi podania MHT, ważny m.in. ze względu na możliwe przeciwwskazania na skutek współistniejących chorób dla danej drogi stosowania hormonów, lipidogram, BMI oraz preferencje pacjentki. Zarówno droga doustna, jak i przezskórna ma plusy i minusy działania na naczynia krwionośne [11–13]:

- 1) estrogeny podawane przezskórnie, w przeciwieństwie do doustnej MHT, nie zwiększają stężenia CRP, choć kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest pewne, gdyż doustne estrogeny zmniejszają jednocześnie stężenia innych markerów zapalenia;
- 2) u pacjentek z cukrzycą, hiperinsulinemią, dyslipidemią większe korzyści może przynieść doustna MHT;
- 3) w przypadku zaburzeń w hemostazie powinna być preferowana przezskórna MHT. U młodych, zdrowych osób po menopauzie wybór drogi podania MHT powinien zależeć przede wszystkim od osobistych preferencji danej kobiety.

Nie ma natomiast wątpliwości, że optymalną formą MHT jest – z kardiologicznego punktu widzenia – niskodawkowa MHT. Gwarantując wysoką skuteczność w znoszeniu całej gamy objawów wazomotorycznych (głównie uderzeń gorąca i zlewnych potów), wywołuje ona mniej objawów ubocznych niż MHT w standardowych dawkach, w tym mniej incydentów mózgowo-naczyniowych i mniej przypadków VTE [14, 15]. Za główne wskazania do stosowania MHT z małą dawką estrogenów uważa się obecnie starszy wiek pacjentek, leczenie objawów wypadowych u kobiet po menopauzie bez cech osteoporozy, zmiany zanikowe w narządach moczowo-płciowych, występowanie bolesnego napięcia piersi przy zastosowaniu standardowych dawek hormonalnych, współistnienie mięśniaków macicy lub łagodnych zmian w gruczołach piersiowych, jak również występowanie objawów ubocznych przy stosowaniu MHT w konwencjonalnych dawkach. Małe dawki estrogenów wymagają mniejszych dawek progestagenów, co redukuje częstość progestagenowych objawów ubocznych w układzie krążenia. Niskodawkowa MHT korzystnie wpływa na śródbłonek naczyniowy, poprawia profil lipidowy, w mniejszym stopniu (niż terapia o standardowych dawkach hormonów) modyfikuje stężenia białka S [16]. Winna być więc stosowana w przypadku konieczności minimalizowania niepożądanych objawów ze strony układu krążenia.

Jak wspomniano uprzednio, niezmiernie ważnym elementem bezpieczeństwa MHT w stosunku do układu

krążenia jest również wybór komponenty progestagennej. Progestageny są bowiem znane z tego, że wywołują różne efekty farmakologiczne, co może pociągać za sobą klinicznie znaczące różnice w ich działaniu. Jest to pochodną różnego powinowactwa progestagenów do receptorów: progesteronowego (PR), estrogenowego (ER), androgenowego (AR), glukokortykoidowego (GR) i mineralokortykoidowego (MR). Progestagen idealny dla układu krążenia powinien cechować się silnym powinowactwem do PR, brakiem powinowactwa do ER, brakiem aktywności androgennej, glukokortykoidowej i mineralokortykoidowej oraz wykazywać aktywność antymineralokortykoidową. Progestageny starszej generacji cechował niekorzystny wpływ na:

- 1) krzepnięcie i fibrynolizę (m.in. stymulacja PAR-1, spadek TFPI, APCR, osłabienie fibrynolizy, wzrost PAI-1),
- 2) śródbłonek i właściwości wazomotoryczne naczyń (efekt aterogeny, synteza endoteliny 1 i tromboksanu, hamowanie NO, PGI₂),
- 3) układ lipidowo-lipoproteinowy (m.in. zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu, zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu),
- 4) metabolizm węglowodanów (IGT, hiperinsulinemia) oraz ciśnienie obwodowe i centralne krwi (retencja H₂O i Na⁺).

Obserwowano to przede wszystkim podczas stosowania progestagenów o silnym powinowactwie do AR (wysokie powinowactwo do AR wykazują gestoden, lewonorgestrel; niskie powinowactwo ma NETA, dienogest; brak powinowactwa cechuje dydrogesteron, progesteron, norgestimat) [17]. Wykazano, że dla układu krążenia gestagenem o korzystnym profilu farmakologicznym jest progesteron. Naturalny progesteron podawany doustnie i parenteralnie (m.in. dopochwowo) zarówno w terapii cyklicznej, jak i ciągłej nie wywiera bowiem (opisanego uprzednio) negatywnego wpływu na hemostazę kobiet [18]. Z hemostatycznego punktu widzenia właśnie dopochwowa droga podania tego hormonu wydaje się być korzystną opcją leczenia hormonalnego. Progesteron podany drogą dopochwową wywołuje m.in. mniejszą stymulację komórek wątroby, ma neutralny profil metaboliczny, a przy poprawie *compliance* pacjentek zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [19]. Niewątpliwie korzystną cechą niektórych progestagenów jest ich aktywność antymineralokortykoidowa. Sztandarowym przykładem takiego progestagenu jest (dostępny od kilku lat w MHT) drospirenon. W badaniu *in vitro* drospirenon wykazał korzystny wpływ na układ krążenia (właśnie z powodu swoich właściwości antymineralokortykoidowych), powodując spadek stężenia E-selektyny i PAI-1 oraz hamując wywołany aldosteronem wzrost MCP-1 [20]. Cechą charakterystyczną drospirenonu jest zdolność obniżania ciśnienia tętniczego krwi – można go uznać za progestagen z wyboru dla menopauzalnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym [21].

Tab. III. Częstość powikłań sercowo-naczyniowych podczas MHT w zależności od rodzaju progestagenu [22]

Częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych/1000 kobiet/rok (95% CI)			
	Zawał serca	Udar mózgu	VTE
E2/dydrogesteron	0,40 (0,21–0,76)	0,27 (0,12–0,58)	0,31 (0,15–0,65)
MHT (starsze progestagenu)	0,68 (0,57–0,82)	1,10 (0,96–1,26)	0,95 (0,82–1,11)
bez MHT	0,58 (0,49–0,70)	0,93 (0,80–1,07)	0,66 (0,56–0,79)

Wybierając określony progestagen do MHT, mamy wpływ na ryzyko powikłań w układzie krążenia. Świadczą o tym m.in. najnowsze doniesienia Schmeidera i wsp. zaprezentowane na tegorocznym (2009), ósmym Europejskim Kongresie Menopauzy (EMAS) w Londynie [22]. Wynika z nich, że progestagenem o korzystnym wpływie na układ krążenia jest dydrogesteron, który zastosowany jako składowa MHT zmniejsza częstość występowania zawału serca, udaru mózgu i VTE u kobiet menopauzalnych (co ważne, wydaje się działać tu korzystniej niż inne, starszej generacji progestagenu) – tab. III.

Dobrze dobrany progestagen to bezpieczna terapia hormonalna okresu menopauzy.

Podsumowanie – *primum non nocere*

Mając na uwadze bezpieczeństwo kardiologiczne MHT oraz podstawową zasadę, by „po pierwsze nie szkodzić” pacjentkom, należy (przede wszystkim) eliminować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i właściwie leczyć określone jednostki CVD. MHT powinno się rozpoczynać w oparciu o małe dawki estrogenów i progestagenów jak najwcześniej po wystąpieniu wskazań. Zalecana jest daleko idąca indywidualizacja drogi podania, dawki i rodzaju stosowanych hormonów, w tym komponenty progestagennej, oraz uwzględnianie chorób towarzyszących. Zaleca się regularne wizyty kontrolne i monitorowanie przebiegu stosowania MHT wraz z coroczną weryfikacją wskazań i dawek.

Na zakończenie warto również przedstawić wnioski płynące z prac Warsztatów Międzynarodowego Towarzystwa Menopauzy – IMS (*International Menopause Society Workshop*), które obradowało w lutym 2009 r. w Pizie [23]: Zachorowalność i śmiertelność kobiet z powodu CVD zwiększa się w okresie menopauzalnym, a nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemie, cukrzyca i zespół metaboliczny to główne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań w układzie krążenia. Kobiety i ich lekarze ignorują zagrożenia ze strony chorób układu krążenia występujące w okresie około- i pomenopauzalnym. Świadomość tych zagrożeń powinna być zwiększona, a ryzyko CVD winno być oceniane w trakcie wizyt ginekologicznych. Niezmiernie ważnym w okresie perimenopauzalnym są: 1) detekcja wzrostu ciśnienia tętniczego i właściwe leczenie hipotensyjne, 2) zmiany w sty-

lu życia kobiet oraz 3) agresywne leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wpływ MHT na CVD jest korzystny, choć zależy od wieku kobiet i stanu ich zdrowia. MHT może działać kardioprotekcyjnie u zdrowych, młodszych kobiet menopauzalnych (w wieku 50–59 lat). U starszych kobiet ryzyko CVD w trakcie MHT zwiększa się nieznacznie. Ogólnie rzecz biorąc, MHT to terapia bezpieczna dla większości kobiet w okresie przejścia menopauzalnego, stosowana w celu leczenia objawów klimakterycznych. U kobiet po 60. roku życia oraz z czynnikami ryzyka występuje nieco zwiększone ryzyko wystąpienia CVD – powinny więc być one bardziej ostrożne przy decyzjach dotyczących MHT. MHT zwiększa nieco ryzyko VTE (chcąc je zminimalizować, należy preferować terapię przeskórną). Ryzyko CVD w trakcie hormonoterapii jest niskie, nie powinno zniechęcać lekarzy oraz ich pacjentki do MHT, a każda kobieta cierpiąca z powodu objawów zespołu klimakterycznego winna mieć sposobność do podjęcia decyzji o stosowaniu, bądź nie, tej terapii.

Piśmiennictwo

- Pertyński T. Kobieta w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. *Medycyna po Dyplomie* 1997; 6: 13-9.
- Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
- Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol* 2000; 43: 64-78.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
- Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based casecontrol study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of oestrogen replacement on the progression on the coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
- Viscoli CM, Brass LM, Kerman WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 325: 1243-9.
- Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego *Ginekologia po Dyplomie* Wrzesień 2006; 19-20.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
- Pertyński T, Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Przegląd Menopauzalny* 2006; 5: 323-8.

12. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 36: 1227-31.
13. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein--a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-6.
15. Pertyński T, Stachowiak G. Niskie dawki w terapii hormonalnej okresu menopauzy. *Przeгляд Menopauzalny* 2006; 4: 223-7.
16. Collins P, Flather M, Lees B, et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2046-53.
17. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 151-7.
18. Schindler AE. Differential effects of progestins on hemostasis. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl 1): S31-7.
19. Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric* 2007; 10: 358-70.
20. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12: 80-7.
21. Pertyński T, Stachowiak G. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2008; 2: 96-101.
22. Schneider C, et al. 8th European Congress on Menopause (EMAS) – London, May 16-20 2009 [in print].
23. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.