Hormonalna terapia zastępcza u kobiet z niewydolnością nerek

– za i przeciw

Role of hormone replacement therapy in treatment of women with chronic renal failure – potential benefits and hazards

Beata Kos-Kudła, Paweł Staszewicz, Zofia Ostrowska, Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk

Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek charakteryzują się zwiększoną śmiertelnością, głównie z przyczyn powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród wielu czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego znajduje się niedobór estrogenów, którego częstym objawem może być przedwczesna menopauza, a który związany jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nie tylko powikłań sercowo-naczyniowych, ale również osteodystrofii nerkowej. Hormonalna terapia zastępcza wywiera korzystny wpływ na wiele czynników przyczyniających się do rozwoju miażdżycy naczyń. Dobrze poznana jest jej rola w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej. Wciąż pozostaje jednak otwartą kwestią, czy korzyści z zastosowania hormonalnej terapii zastępczej obserwowane w badaniach obejmujących populację kobiet w okresie postmenopauzalnym będzie można zaobserwować również u kobiet z przewlekłą niewydolnością nerek.

Słowa kluczowe: *przewlekła niewydolność nerek, hormonalna terapia zastępcza, estradiol, powikłania sercowo-naczyniowe*

(Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 46–52)

Wśród chorych leczonych dializoterapią najczęstszą przyczyną zgonów są choroby układu sercowo-naczyniowego (50 proc. zgonów). Częstość występowania zgonów u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) z przyczyn sercowo-naczyniowych, takich jak choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, niewydolność krążenia czy nagła śmierć, jest ok. 5–10 razy większa niż w populacji ogólnej.

Do czynników wpływających na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych na PNN należą:
- niedokrwistość,
- przewodnienie,
- nadciśnienie tętnicze,
- obecność przetoki tętniczo-żylnej,
- zaburzenia lipidowe,
- uszkodzenie komórek mięśnia sercowego przez toksyny mocznicowe,
- nadczynność przytarczyc i zwapnienia przerzutowe,
- zaburzenia czynności śródbłonka naczyniowego,
- hiperhomocysteinemia,
- zaburzenia układu krzepnięcia krwi [1].

U kobiet chorych na PNN obserwuje się często zaburzenia czynności układu wewnątrzwydzielniczego, prowadzące do niedoboru estrogenów, a w konsekwencji do zaburzeń miesiączkowania i bezpłodności. Przyczyną tych zmian są towarzysząca PNN hiperprolaktynemia, a także zaburzenia pulsacyjnego wydzielania gonadotropin przez przysadkę mózgową i związane z tym zmniejszenie wydzielania estradiolu. Wynikiem tych zaburzeń są cykle bezowulacyjne, wtórny brak miesiączki oraz in-

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Klinika Endokrynologii w Zabrzu, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

ne zaburzenia miesiączkowania, często też przedwczesne występowanie menopauzy [3, 16, 18].

W badaniu Cochrane i wsp. u 85 proc. kobiet z PNN obserwowano różnego stopnia zaburzenia miesiączkowania [3]. W innym badaniu u kobiet dializowanych 58 proc. miało wtórny brak miesiączki, a u 28 proc. wystąpiła przedwczesna menopauza [18]. Nie do końca wyjaśnionym problemem jest wcześniejsze występowanie menopauzy u kobiet z PNN. We wspomnianym powyżej badaniu Holley i wsp. [16] obserwowano występowanie menopauzy u kobiet z PNN w wieku ok. 47 lat, w porównaniu do średniego wieku menopauzy ok. 50–51 lat u kobiet zdrowych. Okres pomenopauzalny charakteryzuje się niedoborem estrogenów, a u kobiet z PNN jeszcze przed wystąpieniem menopauzy stwierdza się zmniejszone stężenia tych hormonów w surowicy krwi w porównaniu do kobiet zdrowych.

Długotrwały niedobór hormonów płciowych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia miażdżycy naczyń, w tym choroby wieńcowej, udarów mózgu, ale jest również przyczyną przyspieszonego obniżania się gęstości kości i czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy [14]. Uzupełnianie niedoboru estrogenów związanego z okresem pomenopauzalnym w populacji kobiet zdrowych zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych o blisko 50 proc., hamuje również obniżenie gęstości kości zmniejszając ryzyko rozwoju osteoporozy [2].

Korzyści płynące ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej

Wpływ HTZ na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ ten tłumaczy się za pomocą kilku mechanizmów działania HTZ:

a) powoduje ona korzystne zmiany w lipidach i lipoproteinach krwi,
b) wywiera pozytywny wpływ na naczynia tętnicze:
   - wykazuje działanie wazodilatacyjne:
   - powoduje korzystne zmiany hemodynamiczne,
   - obniża ciśnienie tętnicze,
c) zmniejsza zaburzenia gospodarki węglowodanowej,
d) wpływa na układ krzepnięcia,
e) zmniejsza stężenie homocysteiny,
f) wykazuje działanie antyoksydacyjne.

W 25–50 proc. zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej wynika z korzystnego wpływu HTZ na zaburzenia lipidowe towarzyszące okresowi menopauzy. Rola estrogenów w regulacji gospodarki lipidowej polega m.in. na stymulacji wątrobowej lipazy lipoproteinowej, zwiększeniu stężenia HDL i VLDL, zmniejszenia stężenia LDL oraz Lp(a) [29].

W badaniu przeprowadzonym przez Ginsburg i wsp. [12] po 8 tyg. leczenia doustnym mikronizowanym preparatem estradiolu w dawce 2 mg dziennie kobiet chorych na PNN obserwowano wzrost HDL o 16 proc. (52±19 mg/dl do 61±20 mg/dl) przy braku wpływu na stężenie Lp(a), trójglicerydów i cholesterolu LDL. W badaniu Matuszkiewicz-Rowińskiej i wsp. [21] oceniającym wpływ przezskórnej terapii estradiolem i noretisteronem na profil lipidowy u dializowanych kobiet w wieku rozrodczym z wtórnym do PNN niedoborem estrogenów, autorzy obserwowali po 12 mies. terapii wzrost stężenia cholesterolu HDL bez wpływu na stężenie trójglicerydów i cholesterolu LDL. Autorzy badania podkreślają przy tym, iż przezskórna droga podawania HTZ nie wpływa niekorzystnie na stężenie trójglicerydów u badanych chorych, co ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż u chorych z PNN hipertrójglicerydemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń lipidowych.

Kolejnym korzystnym efektem działania HTZ na układ sercowo-naczyniowy jest wpływ na reaktywność naczyń krwionośnych poprzez oddziaływanie wazodilatacyjne pośrednie i bezpośrednie na komórki endotelium i komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych [29]. Wpływ na komórki endotelium objawia się m.in. zwiększeniem aktywności syntazy tlenku azotu i zwiększenia jego syntezy, jak również syntezy prostacykliny PGI_2 przy równoczesnym zmniejszeniu wydzielania czynnika naczyniozwężającego: endoteliny 1. Znaczenie tego działania HTZ u chorych z PNN nie zostało do tej pory ocenione w badaniach klinicznych, ale w tej grupie chorych obserwuje się zarówno zwiększone stężenie endoteliny w surowicy, zwiększoną syntezę tlenku azotu (NO), aktywność syntazy NO, jak również zwiększoną aktywność czynników hamujących działanie syntazy NO, np. dimetylo-L-argininy. Co więcej, najprawdopodobniej NO w grupie chorych na PNN ulega przyspieszonej inaktywacji pod wpływem wolnych rodników.

Hiperhomocysteinemia jest jednym z czynników ryzyka rozwoju miażdżycy naczyń w populacji ogólnej, ale jest też niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju tego powikłania u chorych z PNN [25]. Hiperhomocysteinemia jest często obserwowana wśród chorych na PNN. Obserwuje się także wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi po menopauzie. Jak wykazały badania Mijatovic i wsp. [23] zastosowanie HTZ (17β estradiol wraz z dydrogesteronem) u zdrowych kobiet po menopauzie powodowało po 15 mies. terapii obniżenie stężenia homocysteiny o 12 proc. w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo*.

Nadciśnienie tętnicze, które jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, obserwowane jest u ok. 80 proc. chorych z PNN w okresie przeddializacyjnym. Po rozpoczęciu dializ

Tab. I. Wpływ estrogenów na układ sercowo-naczyniowy – Skafar i wsp. [29]

Efekt pośredni	Efekt bezpośredni	
	genomowy	**niegenomowy**
↑ HDL–C	↑ produkcji NO przez komórki: – endotelium naczyń – mięśni gładkich naczyń – mięśnia sercowego	↑ produkcji NO przez komórki: – endotelium – płytki krwi
↓ LDL – C	↓ wzrostu i *remodelingu* mięśniówki gładkiej naczyń i mięśnia sercowego	– hamowanie kanałów Ca^{++} – aktywacja kanałów K^{+} – blokowanie odpowiedzi α_2 adrenergicznej mięśniówki gładkiej naczyń
↓ oksydacji LDL	↓ angiogenezy	↓ skurczu naczyń

u znacznej części chorych nie obserwuje się jednak normalizacji ciśnienia tętniczego. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w PNN jest złożona i obejmuje m.in. takie przyczyny, jak nieprzestrzeganie ograniczeń dietetycznych przez chorych, niewłaściwe leczenie nerkozastępcze, zwiększenie aktywności układu adrenergicznego, zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) czy niedobór prostaglandyn nerkowych o działaniu naczyniorozszerzającym [31].

Wyniki uzyskane przez Schunkerta i wsp. [27] w ramach prowadzonych badań *MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)* jednoznacznie potwierdzają, że co prawda pod wpływem skoniugowanych estrogenów dochodzi do wzrostu stężeń angiotensynogenu, ale jednocześnie obniża się stężenie oznaczanej w osoczu reniny, w stosunku do kobiet, które nie stosowały HTZ. Zmniejszenie stężeń tego enzymu, zachodzące zarówno pod wpływem estrogenów stosowanych w formie doustnej, jak i przezskórnej, może być rozpatrywane jako jeden z mechanizmów kardioprotekcyjnego wpływu HTZ. Proudler i wsp. [24] wykazali też, że doustne estrogeny mogą działać jak blokery enzymu konwertującego (ACE).

U chorych z PNN częstym zjawiskiem jest insulinooporność. Wpływ HTZ na insulinooporność jest złożony i zależy od rodzaju zastosowanego leku hormonalnego i jego drogi podania. Estrogeny doustne mogą nasilać insulinooporność oraz powodować wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy krwi. Estrogeny podawane drogą przezskórną obniżają stężenie insuliny w surowicy, zwiększają stosunek peptydu C do insuliny, nie wpływają niekorzystnie na insulinowrażliwość. Wśród chorych z PNN stosunkowo dużą grupę stanowią chorzy z typem 2 cukrzycy. W tej grupie chorych zaleca się HTZ podawaną drogą przezskórną lub leczenie małymi dawkami estrogenów doustnych wraz z progesteronem zamiast innych gestagenów, szczególnie o działaniu androgennym.

PNN charakteryzuje się występowaniem całego kompleksu zaburzeń krzepnięcia, zarówno tendencji do krwawień, jak i zwiększonego ryzyka występowania zakrzepów. Wpływ HTZ na układ krzepnięcia nie został jeszcze do tej pory jednoznacznie wyjaśniony. Estrogeny zastosowane w HTZ mogą zmniejszać stężenie fibrynogenu w surowicy krwi. W badaniach PEPI wykazano, że stężenie fibrynogenu w grupie z *placebo* było statystycznie znamiennie wyższe niż w grupach kobiet stosujących HTZ, zarówno przy podawaniu samych skoniugowanych estrogenów, jak i łącznie z gestagenami [34]. Opublikowane w 2000 roku wyniki trwającego dotychczas 6 lat badania ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*), w którym uczestniczy 549 kobiet, potwierdzają korzystny wpływ stosowanej HTZ na zachowanie się stężeń fibrynogenu. Stwierdzono, że stężenie tego czynnika rośnie wraz z wiekiem, lecz wzrost ten jest mniejszy u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ [11]. HTZ może obniżać stężenie endogennych inhibitorów procesu krzepnięcia krwi, takich jak antytrombina III, białko C i S, co jest najprawdopodobniej efektem zmniejszenia syntezy tych czynników przez wątrobę pod wpływem doustnej HTZ. Estrogeny mogą aktywować agregację oraz wydzielanie z płytek krwi fibrynogenu, angiotensynogenu, inhibitora trypsyny i plazminogenu, aktywując w ten sposób proces krzepnięcia. Stężenie w surowicy markerów krzepnięcia, takich jak np. kompleksów trombina-antytrombina czy fragmentów protrombiny może ulec zwiększeniu pod wpływem HTZ, niezależnie od drogi podania.

W badaniu obejmującym hemodializowane kobiety stosujące HTZ obserwowano spadek stężenia PAI-1 o 21 proc. w trakcie leczenia, przy braku wpływu na stężenie fibrynogenu i czynnika von Willebranda [12]. U chorych z PNN z wydłużonym czasem krwawienia czy nasilonymi krwawieniami obserwowano w kilku badaniach ustępowanie krwawienia i normalizację czasu krwawienia pod wpływem leczenia dożylnymi lub

doustnymi preparatami estrogenów, chociaż dawki stosowane w tych badaniach były znacząco wyższe od stosowanych w HTZ. Mechanizm tego działania estrogenów nie został do tej pory jednoznacznie wyjaśniony, a efekt przeciwkrwotoczny estrogenów ustępował wkrótce po zaprzestaniu leczenia.

Antyoksydacyjne działanie HTZ polega na zmniejszaniu ilości wolnych rodników w ścianie naczyń krwionośnych, hamowaniu oksydacji cholesterolu LDL i wzmaganiu odporności komórek na działanie cytotoksyczne utlenionych cząsteczek cholesterolu HDL, a także na hamowaniu peroksydacji fosfolipidów błon komórkowych. Estrogeny wywierają antyoksydacyjny efekt również poprzez zmniejszenie degradacji tlenku azotu.

Wpływ HTZ na układ kostno-stawowy

Zmiany metaboliczne towarzyszące PNN, jak również dializoterapia wywołują zmiany metabolizmu tkanki kostnej i mogą prowadzić do rozwoju ciężkiego powikłania, jakim jest osteodystrofia nerkowa [26]. Prowadzi ona do zmniejszonej gęstości kości i obserwowanego u chorych z PNN zwiększonego ryzyka złamań kości. W badaniu przeprowadzonym przez Gupta i wsp. ryzyko złamań kości udowej u pacjentów z PNN było 3–4 razy większe w porównaniu do osób zdrowych [15]. Wśród kobiet chorych z PNN powyżej 85. roku życia ryzyko względne złamania kości udowej jest 1,7 razy większe niż w populacji ogólnej. Wiek wystąpienia pierwszego złamania wynosił w jednym z badań u kobiet z PNN 61,4 lata w porównaniu do 74 lat w populacji ogólnej [4].

Czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy i złamań kości w populacji chorych z PNN do pewnego stopnia pokrywają się ze spotykanymi w populacji ogólnej. Dodatkowymi czynnikami związanymi z PNN są leczenie immunosupresyjne i transplantacja nerek, występowanie osteodystrofii nerkowej, kwasica metaboliczna, hemodializy z użyciem heparyny, czas trwania dializoterapii, choroba naczyń obwodowych, cukrzyca oraz hipogonadyzm towarzyszący PNN. U chorych z PNN z wtórnym brakiem miesiączki stwierdzono zmniejszoną gęstość kości w porównaniu do kobiet miesiączkujących, co tłumaczy się niższym stężeniem estrogenów w tej grupie kobiet [28, 35]. Osteoporoza pomenopauzalna wywołana niedoborem estrogenów wykazuje pewne podobieństwo do adynamicznej choroby kości w przebiegu PNN. Zarówno u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, jak i kobiet dializowanych otrzewnowo czy hemodializowanych obserwuje się zwiększone stężenie cytokin aktywujących resorpcję kostną, takich jak IL-1, IL-6, IL-11, czynnik martwicy guza (TNF-α) [28]. Hormony płciowe działają bezpośrednio na przytarczyce, zwiększając syntezę mRNA dla parathormonu, którego cykliczne wydzielanie oddziaływuje w sposób anaboliczny na kości, a wydzielanie ciągłe prowadzi do katabolizmu tkanki kostnej. Z ww. powodów kobiety z PNN charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej i osteodystrofii nerkowej, co może prowadzić do nasilonej utraty gęstości kości w tej grupie chorych.

Hormonalna terapia zastępcza chroni przed pomenopauzalną osteoporozą, jak również zmniejsza ryzyko złamań [32]. Nawet u kobiet z ustaloną osteoporozą HTZ może zapobiec dalszej utracie masy kostnej i powodować umiarkowaną poprawę gęstości kostnej [20]. Skuteczność estrogenów w zapobieganiu złamaniom na tle osteoporozy oceniana jest wysoko. Wprawdzie mechanizm działania estrogenów na tkankę kostną nie jest do końca poznany, to jednak hamujący wpływ tych hormonów na procesy resorpcji kości jest udowodniony. Ustalone zostały najniższe dawki estrogenów, w zależności od preparatu i drogi podania, mające działanie antyosteoporotyczne. I tak: pochodne naturalnego estradiolu: 1–2 mg/dobę, estrogeny skoniugowane: 0,625 mg/dobę, 17βestradiolu przezskórnie: 50 μg/dobę. Dodanie progestagenów (głównie pochodnych 19-nortestosteronu) nasila korzystny wpływ tego leczenia na metabolizm tkanki kostnej [6, 9, 10]. Prowadzone badania wskazują na równie korzystne, jak estrogenów doustnych, działanie estradiolu stosowanego w formie przezskórnej. W 2-letnich badaniach Fielda i wsp. [10] podawany przezskórnie estradiol statystycznie istotnie zwiększał mineralną masę kostną ocenianą badaniem densytometrycznym. Evans i wsp. [9] stwierdzili po 3-letnim leczeniu zwiększenie masy mineralnej kości w kręgosłupie, zarówno w czasie stosowania przezskórnego estradiolu w dawce 25 μg/dobę jak i 50 μg/dobę. Te ostatnie badania mają szczególną wartość praktyczną w dobie preferowania długotrwałej terapii niskoestrogenowej.

Badania kliniczne nad zastosowaniem HTZ pod postacią przezskórnej terapii estradiolem z cyklicznym podawaniem noretisteronu u chorych hemodializowanych z PNN po menopauzie wykazały również zwiększenie gęstości kości po 12-miesięcznej terapii [22].

Wpływ HTZ na ośrodkowy układ nerwowy

U kobiet stosujących HTZ stwierdza się poprawę stanu psychicznego, ustąpienie bezsenności, nadmiernej drażliwości oraz poprawę pamięci. Te korzystne zmiany dotyczą ponad 70 proc. leczonych [7]. Długoterminowe stosowanie estrogenów zmniejsza względne ryzyko zgonu z powodu udaru mózgowego, które wynosi 0,54 dla kobiet stosujących HTZ [18]. Wykazano również, że HTZ opóźnia początek i zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Prawdopodob-

ny mechanizm tych zmian polega na zmniejszeniu odkładania się amyloidu w strukturach hipokampa, obniżeniu aktywności acetylotransferazy choliny i poprawie przepływu mózgowego [33].

Terapia estrogenowa może być pomocna w utrzymaniu sprawności umysłowej u kobiet w okresie pomenopauzalnym bez demencji [19]. W dostępnej literaturze brak jest, jak do tej pory, badań dotyczących wpływu HTZ na czynność ośrodkowego układu nerwowego u kobiet z PNN.

Wpływ HTZ na stan skóry

HTZ może być stosowana w prewencji związanej z wiekiem atrofii skóry, gdyż zwiększa jej grubość (o 7–15 proc.), natłuszczenie (o 35 proc.) i powoduje wzrost stężenia kolagenu.

Wpływ HTZ na układ moczowo-płciowy

Infekcje układu moczowego są istotnym problemem u kobiet chorych na PNN. Estrogeny są skuteczne w leczeniu zmian zanikowych pochwy i zapaleń cewki moczowej u kobiet w okresie klimakterium. Po półrocznym stosowaniu przezskórnego $17\beta E_2$ u ponad 90 proc. leczonych kobiet ustępują dolegliwości z układu moczowego [30].

Ryzyko związane ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej

HTZ a zmiany zakrzepowo-zatorowe

Zaburzenia układu krzepnięcia krwi stanowią złożony problem w przebiegu PNN, gdyż składają się na nie zarówno skłonność do zakrzepów, jak i zwiększona tendencja do krwawień. Skłonność do rozwoju powikłań zakrzepowych, takich jak zawały mięśnia sercowego, udary mózgu, zakrzepy przetok tętniczo-żylnych tłumaczy się głównie zwiększoną skłonnością do aktywowania białek układu krzepnięcia. U chorych z PNN obserwuje się bowiem zwiększone stężenie fibrynogenu, czynnika VII, VIII, fragmentów protrombiny (PF1) i kompleksów trombiny-antytrombiny (TAT). Z drugiej strony znany jest fakt zwiększonej skłonności do krwawień w grupie chorych na PNN, co jest wynikiem najprawdopodobniej zaburzenia czynności płytek krwi – agregacji i adhezji, a także niedoboru czynnika von Willebranda oraz zwiększonej aktywności fibrynolitycznej osocza. HTZ, szczególnie w formie doustnej, oprócz niektórych korzystnych oddziaływań na układ krzepnięcia, o których wspomniano powyżej, powoduje 2–4-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy żylnej, głównie w pierwszym roku jej stosowania.

Podobnie badania HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) wykazały większą częstość wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych (współczynnik względnego ryzyka wyniósł 2,89) u kobiet leczonych HTZ [17].

HTZ a rak gruczołu piersiowego

Wyniki wielu badań wskazują, że długoterminowa hormonalna terapia zastępcza jest związana ze wzrostem ryzyka raka sutka. W badaniach prowadzonych przez 16 lat w ramach *The Nurses Health Study,* w których uczestniczyło ponad 121 tys. kobiet, wykazano, że ryzyko to wzrasta zwłaszcza u kobiet po 60. roku życia, które stosują HTZ dłużej niż 5 lat [5]. Z drugiej zaś strony długotrwale stosowanie estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym zmniejsza ogólną śmiertelność, szczególnie spowodowaną schorzeniami naczyniowo-sercowymi [8]. Analizując ryzyko względne wystąpienia zgonu z różnych przyczyn, w zależności od czasu stosowania HTZ wśród pomenopauzalnych kobiet uczestniczących w *The Nurses Health Study*, stwierdzono, że ryzyko to wynosiło 0,56 u kobiet stosujących HTZ poniżej 5 lat i wzrastało do 0,80 u kobiet pobierających HTZ powyżej 10 lat. Było ono jednak nadal niższe w porównaniu do kobiet, które nigdy tego leczenia nie stosowały (ryzyko względne zgonu w tej grupie było równe 1,00) [13].

Podsumowanie

Powyższe rozważania wskazują na potencjalne korzyści, ale i ryzyko związane ze zastosowaniem HTZ u chorych z PNN w okresie pomenopauzalnym. Nie ma jednak, jak na razie, długoterminowego badania, które oceniałoby wpływ HTZ w różnych grupach chorych leczonych nerkozastępczo i dlatego trudno obecnie zalecać HTZ wszystkim kobietom w tym okresie. Decyzja o stosowaniu HTZ u kobiet z PNN powinna być podejmowana po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka wynikającego z stosowania HTZ w każdym przypadku indywidualnie.

Należy brać pod uwagę zarówno czynniki ryzyka występowania chorób układu krążenia, osteoporozy, raka piersi i chorób zakrzepowych oraz powikłania związane z PNN.

Niskoestrogenowa terapia, szczególnie ostatnio polecana oraz przezskórny sposób podania estrogenów wydaje się być optymalnym rozwiązaniem dla kobiet z chorobami nerek.

Summary

Patients with chronic renal failure (CRF) show an excess mortality from cardiovascular disease. In patients with CRF there have been identified many risk factors for cardiovascular diseases including estrogen deficiency which can manifest in women with CRF as premature menopause and it is associated with high risk not only for cardiovascular complications but for renal osteodystrophy as well. It is now well established that hormone replacement therapy (HRT) has beneficial effects on various atherosclerotic parameters in population of postmenopausal women and its role in primary prevention of coronary artery disease has been reported in many studies. There is still a question of debate if advanteges of HRT reported in studies based on general population of postmenopausal women can also be observed in women with CRF and estrogen deficiency.

Key words: *chronic renal failure, hormonal replacement therapy, estradiol, cardiovascular complications*

Piśmiennictwo

1. Agodoa LY, Jones CA, Held PJ. *End-Stage Renal Disease in the USA: Data from the United States Renal Data System.* Am J Nephrol 1996; 16: 7-16.
2. Castelli WP. *Menopause and cardiovascular disease.* In: *The menopause: comprehensive management.* (Eskin BA ed). New York: The Partenon Publishing Group 2000: 117-35.
3. Cochrane R, Regan L. *Undetected gynecological disorders in woman with renal disease.* Hum Reprod 1997; 12: 667-70.
4. Coco M, Rush H. *Increased Incidence of Hip Fractures in Dialysis Patients with Low Serum Parathyroid Hormone.* Am J Kidney Dis 2000; 6: 1115-21.
5. Colditz GH, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. *Use of estrogens and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women.* N Engl J Med 1995; 332: 1589-93.
6. Cummings S. *Prevention of hip fracturess in older women: A population-based perspective.* Osteoporos Int 1998; 8: 8-12.
7. Erkkola R, Holma P, Jarwit T, et al. *Transdermal oestrogen replacement therapy in Finish population.* Maturitas 1991; 13: 275-181.
8. Ettinger B, Friedman G, Bush T, et al. *Reduced mortality associated with long--term postmenopausal estrogen therapy.* Obstet Gynecol 1996; 87: 6-12.
9. Evans S, Davle M. *Low and conventional dose transdermal estradiol and equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all postmenopausal ages.* Clin Endocrinol 1996; 44: 79-84.
10. Field C, Ory SJ, Wahner HW, et al. *Preventive effects of transdermal 17 β-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a 2 year placebo-controlled trial.* Am J Obst Gynaecol 1993; 168: 114-21.
11. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, et al. *Determinants population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years.* The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 601-6.
12. Ginsburg ES, Walsh B, Greenberg L, et al. *Effects of estrogen replacement therapy on the lipoprotein profile in postmenopausal women with ESRD.* Kidney Int 1998; 54: 1344-50.
13. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. *Postmenopausal hormone therapy and mortality.* N Engl J Med 1997; 336: 1769-75.
14. Grodstein G, Sullivan JM, Stampfer MJ. *Hormone replacement in women with established arterial disease. In: The prescriber's guide to hormone replacement therapy* (red. Whitehead M), New York: The Partenon Publishing Group 1998: 177-81.
15. Gupta A, Kallenbach L, Divine G, et al. I*ncreased risk of hip fractures in US Medicare end-stage renal disease patients.* J Bone Miner Res 1997; 12: S274.
16. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, et al. *Gynecological and reproductive issues in women on dialysis.* Am J Kidney Dis 1997; 29: 685-90.
17. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* JAMA, 1998; 19: 605-13.
18. Hunt K, Vessey M, McPherson K, et al. *Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis.* Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 1080-6.
19. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, et al. *Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause.* Neurology 1998; 50 (2): 368-73.
20. Lindsay R, Tohme JF. *Oestrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis.* Obstet Gynaecol 1990; 76: 290-5.
21. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S et. al. *Hormonalna terapia zastępcza a gospodarka lipidowa u kobiet dializowanych z wtórnym do mocznicy niedoborem estrogenów.* Pol Arch Med Wew 1999; 2 (8): 671-6.
22. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S et. al. *Hormonalna terapia zastępcza w zapobieganiu utracie minerału kostnego u kobiet w wieku rozrodczym z niedoborem estradiolu leczonych powtarzanymi dializami pozaustrojowymi.* Pol Arch Med Wewn 1999; 2: 665-70.
23. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, et al. *A randomized controlled study of the effects of 17 beta estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women.* Obstet Gynecol 1998; 91: 432-6.
24. Proudler AJ, Ahmed AIH, Crook D, et al. *Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women.* Lancet, 1995; 346: 89-90.
25. Robinson K, Gupta A, Dennis V. *Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations.* Circulation 1996; 94: 2743-8.
26. Roe S, Cassidy MJD. *Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy.* Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9: 675-81.
27. Schunkert H, Danser AHJ, Hense HW, et al. *Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women.* Circulation 1997; 95: 39-45.
28. Silver J, Epstein E, Naveh-Many T, et al. *Oestrogen deficiency-does it have a role in the genesis of skeletal problems in dialysed women?* Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 565-6.
29. Skafar DF, Xu R, Morale J, et al. *Female sex hormones and cardiovascular disease in women.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3913-18.
30. Słowińska-Srzednicka J. *Leczenie menopauzy.* W: *Leczenie hormonami i pochodnymi hormonów.* (Pawlikowski M ed.). Warszawa, PZWL 1996: 241-65.
31. Smoleński O. *Zaburzenia w układzie krążenia.* W: Rutkowski B. *Dializoterapia w codziennej praktyce.* Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne 1996: 266-75.
32. Stevenson JC. *Assessment of therapeutic option of bone loss. In: Osteoporosis.* Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ (Eds.), Viborg: Norhaven Bogtryken AS, 1987: 489-93.
33. Tang MX, Jacobs D, Marder K, et al. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.* Lancet 1996; 348: 429-32.
34. The Writing Group for the PEPI Trial. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women.* The Postmenopausal Estrogen/Progesterone Interventions (PEPI) Trial: JAMA, 1995; 273 (3): 199-208.
35. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H, et al. *Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women.* Kidney International 2000; 58: 331-5.

Adres do korespondencji:

Katedra Patofizjologii i Endokrynologii,
Klinika Endokrynologii Śląskiej Akademii Medycznej
pl. Traugutta 2
41-800 Zabrze
tel./fax (+48 32) 2786126
e-mail: beatakos@ka.onet.pl