

# Standardy hormonalnej terapii zastępczej po *Women's Health Initiative* – przegląd najnowszych doniesień dotyczących znaczenia drogi podania dla profilu bezpieczeństwa terapii

## *New clinical data and guidelines on menopausal hormone therapy since the Women's Health Initiative study: route of administration and safety profile*

Ewa Woźniakowska, Paweł Milart, Sławomir Woźniak, Wojciech Wrona, Piotr Szkodziak, Maciej Paszkowski, Piotr Czuczwar, Tomasz Paszkowski

III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopausalny 2013; 1: 83–86

### Streszczenie

Po opublikowaniu wyników *Women's Health Initiative* (WHI) w piśmiennictwie pojawiło się wiele nowych badań oraz rekomendacji dotyczących menopauzalnej terapii hormonalnej. Artykuł przedstawia najnowsze dane dotyczące znaczenia drogi podawania suplementacji hormonalnej w kontekście bezpieczeństwa terapii. Zalecenia dotyczące wyboru drogi podawania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) nie wskazują jednoznacznie na bezwzględną wyższość którejkolwiek z nich. Najnowsze doniesienia wskazują na korzystny wpływ estradiolu podawanego przezskórnie oraz mikronizowanego progesteronu na ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), raka piersi, udaru niedokrwiennego oraz choroby niedokrwiennej serca.

**Słowa kluczowe:** menopauzalna terapia hormonalna, terapia przezskórna, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rak piersi, choroba niedokrwienne serca.

### Summary

New data and guidelines on menopausal hormone therapy have become available since the publication of the Women's Health Initiative study. This article is aimed to update information regarding the recommendations for the administration route and benefit-risk profile of menopausal hormone therapy. The clinical guidelines generally do not recommend any particular route as better than the others. Available data show that use of transdermal estradiol and micronized progesterone may reduce the risk of venous thromboembolism, breast cancer, stroke, and coronary heart disease.

**Key words:** menopausal hormone therapy, transdermal therapy, venous thromboembolism, breast cancer, stroke, coronary heart disease.

### Wstęp

Okolo 1/3 życia współczesnej kobiety przypada na okres po menopauzie. Uważa się, że objawy wypadowe, które skłaniają kobiety do stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), występują u 40% pacjentek w okresie okołomenopauzalnym oraz u 85% po menopauzie, w tym 30% spośród tych objawów ma charakter ciężki. Liczba kobiet dotkniętych nasilonymi objawami menopauzalnymi stale wzrasta.

Główne sposoby substytucji hormonów w ramach HTZ to droga doustna i przezskórna. Inne, rzadziej stosowane, to droga dopochwowa (globulki, tabletki i kremy dopochwowe), iniekcje domięśniowe oraz wkładki domaciczne. Najpopularniejszą formą podawania estrogenów w terapii hormonalnej okresu menopauzy pozostaje droga doustna. Wybór drogi aplikowania hormonów stanowi kluczowy element optymalnego doboru terapii hormonalnej wieku menopauzalnego.

Adres do korespondencji:

Ewa Woźniakowska, III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Jaczewskiego 8, 20-094 Lublin

Po opublikowanych w 2002 r. wynikach *Women's Health Initiative* (WHI) kluczowe znaczenie dla wyboru rodzaju terapii substytucyjnej wieku menopauzy ma jej profil bezpieczeństwa, szczególnie w odniesieniu do ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), raka piersi, udaru niedokrwiennego oraz choroby niedokrwiennej serca [1].

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Ryzyko ŻChZZ u kobiet powyżej 60. roku życia nie stosujących HTZ wynosi ok. 2–3 przypadki na 1000 [2]. Wyniki badań z randomizacją dotyczących doustnej terapii hormonalnej wykazały dwu-, czterokrotny wzrost ryzyka ŻChZZ podczas jej stosowania (najwyższe ryzyko odnotowano w pierwszym roku terapii). W WHI powikłania zakrzepowo-zatorowe stanowiły ponad 60% ciężkich działań niepożądanych podczas stosowania HTZ [3–5].

W 2003 r. opublikowano pierwsze badanie [*Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER)] porównujące wpływ doustnej i transdermalnej terapii hormonalnej na ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej. Do badania włączono 271 kobiet z pierwszym udokumentowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym i 610 kobiet w grupie kontrolnej o podobnej charakterystyce ogólnej. Wyniki tego badania wskazywały na zwiększone ryzyko ŻChZZ u pacjentek stosujących doustną terapię w porównaniu z przezskórną [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 3,5 vs 0,9] [6].

Canonico i wsp. dokonali metaanalizy i wykazali, że doustne podawanie estrogenów w porównaniu z drogą transdermalną zwiększa ryzyko ŻChZZ, szczególnie podczas pierwszego roku leczenia [7].

W innej metaanalizie Olié i wsp. wykazali, że terapia transdermalna nie powodowała zwiększenia ryzyka ŻChZZ u pacjentek pomenopauzalnych z wywiadem obciążonym incydentem zakrzepowym [8].

W dużym badaniu populacyjnym E3N obejmującym ponad 80 000 kobiet po menopauzie potwierdzono, że doustna forma podawania estrogenów w porównaniu z przezskórną jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ [wskaźnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) 1,7 vs 1,1;  $p = 0,01$ ] [9].

W 2011 r. opublikowano wyniki badania populacyjnego obejmującego ponad 50 000 pacjentek stosujących doustną lub przezskórną HTZ i wykazano, że częstość incydentów zakrzepowych jest statystycznie znacznie niższa w przypadku terapii przezskórnej w porównaniu z doustną [ryzyko względne (*relative risk* – RR) 0,72;  $p = 0,006$ ] [10].

W badaniu E3N wykazano, że drugim najistotniejszym czynnikiem wpływającym na ryzyko ŻChZZ u kobiet po menopauzie stosujących HTZ, oprócz drogi podania estrogenu, jest typ progestagenu. Według badaczy najlepszy profil bezpieczeństwa ma przezskórne podawanie estrogenu w połączeniu z mikronizowanym progesteronem lub dydrogesteronem. Największe ryzy-

ko ŻChZZ wykazano w grupie pacjentek przyjmujących pochodne norprogesteronu [9].

Schneider i wsp. również potwierdzili bezpieczeństwo połączenia estradiolu z dydrogesteronem w porównaniu z innymi schematami HTZ [11].

### Udar i choroba niedokrwienna serca

Według wyników WHI doustne podawanie skoniugowanych estrogenów (*conjugated estrogen* – CE) powoduje zwiększenie ryzyka udaru o ok. 39%. W kolejnych opublikowanych badaniach stwierdzono, że u pacjentek w wieku pomenopauzalnym stosujących doustną terapię estrogenową lub estrogenowo-progestagenową ryzyko udaru niedokrwiennego wzrasta o ok. 1/3 [1].

Renoux i wsp. w dużym badaniu obserwacyjnym obejmującym ok. 15 000 przypadków udaru i 60-tysięczną grupę kontrolną wykazali, że transdermalna HTZ nie zwiększa ryzyka udaru, podczas gdy terapia doustna zwiększa je statystycznie znamienne. Korzystny efekt dotyczył przezskórnej dawki estradiolu poniżej 50  $\mu\text{g}$  [12].

Nadciśnienie tętnicze i nieprawidłowy lipidogram to podstawowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca i udaru. W dużym badaniu z randomizacją *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI) porównano wpływ różnych schematów i składników terapii hormonalnej na wybrane czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL), ciśnienie krwi, stężenie insuliny i fibrynogenu]. U pacjentek stosujących mikronizowany progesteron stwierdzono znamienne większe stężenia cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z grupą przyjmującą octan medroksyprogesteronu (MPA). Nie wykazano niekorzystnego wpływu mikronizowanego progesteronu na metabolizm glukozy, parametry hemostazy oraz ciśnienie tętnicze. Wnioski z badania PEPI wskazują, że u pacjentek z zachowaną macicą najbardziej korzystny jest schemat terapii estrogenowo-progestagenowej zawierającej mikronizowany progesteron [13].

W badaniu Paszkowskiego po 3 miesiącach terapii zawierającej 17 $\beta$ -estradiol i mikronizowany progesteron dopochwowo stwierdzono korzystne zmiany w zakresie lipidogramu. Stężenie całkowitego cholesterolu po 3 miesiącach HTZ zmniejszyło się średnio o 10,8% ( $p < 0,0001$ ). Istotnie statystycznie zmniejszenie stężenia (o średnio 5,9%;  $p = 0,0249$ ) zanotowano również w odniesieniu do lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL). Zmniejszeniu cholesterolerii i stężenia LDL nie towarzyszyła zmiana stężenia HDL obserwowana w przypadku stosowania enteralnego wielu gestagenów [14, 15].

### Rak piersi

Söderqvist i wsp. w badaniu porównującym kilka modeli terapii hormonalnej stosowanej w okresie meno-

pauzy stwierdzili, że przezskórne podawanie estradiolu w połączeniu z mikronizowanym progesteronem powoduje najmniej objawów niepożądanych (ocenił gęstość mammograficzną, rozrosty komórek, białko Bcl-2) [16].

Według Sturdee (2011 r.) mikronizowany progesteron lub dydrogesteron dodawany do estrogenów podawanych doustnie lub przezskórnie może kojarzyć się z lepszym profilem bezpieczeństwa niż stosowanie innych syntetycznych progestagenów przez co najmniej 5 lat [17–19].

W badaniu Furnier i wsp. [20] z 2008 r. ryzyko inwazyjnego raka piersi było znamienne niższe w grupie pacjentek stosujących terapię hormonalną zawierającą progesteron (RR 1,00) lub dydrogesteron (RR 1,16) w porównaniu z innymi progestagenami (RR 1,69). Dalsze badania Furnier i wsp. [21] wykazały brak istotnego związku terapii hormonalnej zawierającej progesteron z ryzykiem określonego podtypu raka piersi, podczas gdy stosowanie w terapii syntetycznych progestagenów było związane ze zwiększeniem ryzyka raka przewodowego i zrazikowego, zawierającego receptory ER(+)/PR(+) i ER(+)/PR(-).

W badaniu Pertyńskiego i wsp. stwierdzono, że mikronizowany progesteron stosowany dopochwowo u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym jako substytucja II fazy cyklu zmniejsza gęstość gruczołu sutkowego. Wydaje się to bardzo istotne z punktu widzenia diagnostyki mammograficznej [22].

Xiangyan i wsp. potwierdzili korzystny wpływ naturalnego progesteronu na proliferację progesteronozależnych linii komórkowych ludzkiego raka sutka [23].

## Aktualne rekomendacje towarzystw naukowych

Zalecenia dotyczące wyboru drogi podawania HTZ nie wskazują jednoznacznie na bezwzględną wyższość którejkolwiek z dróg aplikacji. W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się zalety drogi transdermalnej w porównaniu z doustną.

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (PTMA) z 2012 r. dotyczące wyboru drogi podawania hormonów w terapii menopauzalnej wskazuje, że drogę przezskórną cechuje dobra skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa [24]. Na podstawie licznych badań obserwacyjnych, kohortowych i eksperymentalnych porównujących tabletki i plastry stosowane w menopauzalnej terapii hormonalnej eksperci PTMA sugerują, że transdermalna forma terapii charakteryzuje się korzystniejszym niż doustna profilem bezpieczeństwa i powinna być terapią z wyboru dla dużej populacji kobiet z dolegliwościami klimakterycznymi. W 2004 r. zostało opublikowane „Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania progesteronu”. W aspekcie HTZ zespół ekspertów uważa, że mikronizowany progesteron podawany drogą dopochwową skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostami. Długo-

trwałe stosowanie progesteronu dopochwowo u kobiet po menopauzie nie wykazuje ujemnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, metabolizm lipidów i parametry układu krzepnięcia [25].

Według zaleceń *North American Menopause Society* (NAMS) nie ustalono w sposób jednoznaczny przewagi którejkolwiek z dróg podawania terapii estrogenowej. W porównaniu z doustną inne drogi, tj. transdermalna oraz wkładka domaciczna, mają zarówno zalety, jak i wady. Obserwowane różnice są prawdopodobnie związane z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, stężeniem hormonów we krwi oraz aktywnością biologiczną metabolitów. W przypadku terapii transdermalnej nie obserwuje się istotnego zwiększenia stężenia trójglicerydów, zmian stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) i globuliny wiążącej hormony płciowe. Ten sposób podania ma nieznaczny wpływ na ciśnienie krwi. Według NAMS dane pochodzące z ograniczonej liczby badań obserwacyjnych sugerują niższe ryzyko ŻChZZ podczas stosowania przezskórnego estrogenów w porównaniu z terapią doustną, brak jednak badań z randomizacją. Stanowisko NAMS z 2010 r. zawiera również informację dotyczącą braku wpływu mikronizowanego progesteronu stosowanego krócej niż 5 lat na wzrost ryzyka raka piersi – na podstawie wcześniejszych wyników dużego badania obserwacyjnego [16].

*European Menopause and Andropause Society* (EMAS) rekomenduje terapię przezskórną u pacjentek z czynnikami ryzyka ŻChZZ oraz u kobiet z nadwagą i otyłością. Według EMAS „przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (związany z mutacją prozakrzepową) są silnym przeciwwskazaniem do stosowania doustnej terapii hormonalnej. Jeśli leczenie hormonalne jest konieczne, po dokonaniu szczegółowej indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć zastosowanie estragenów drogą przezskórną”. *European Menopause and Andropause Society* rekomenduje stosowanie mikronizowanego progesteronu lub dydrogesteronu u pacjentek obciążonych ryzykiem rozwoju ŻChZZ [26].

*International Menopause Society* (IMS) prezentuje pogląd, że ryzyko ŻChZZ jest mniejsze podczas przezskórnej terapii estrogenowej w porównaniu z doustną. Korzystny efekt drogi transdermalnej ma związek z pominięciem efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Towarzystwo zaleca 17β-estradiol w formie parenteralnej (nie dotyczy to etynyloestradiolu) u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ.

W świetle dostępnych badań IMS (2011 r.) zajęło stanowisko, że estradiol podawany drogą przezskórną nie powoduje zwiększenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w postaci udaru [3]. Zalecenia IMS dotyczące składowej progestagenowej mówią: „naturalny progesteron i niektóre progestageny dają specyficzne korzystne efekty, które mogą uzasadniać ich zastoso-

wanie poza aspektem oddziaływania na endometrium. Należy pamiętać, że progestageny w połączeniu z długotrwałą terapią estrogenową mogą powodować potencjalnie negatywne skutki metaboliczne oraz wykazują związek z ryzykiem rozwoju raka piersi” [18].

## Piśmiennictwo

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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: 321-33.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-9.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- 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: 1465-77.
- 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: 428-32.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457-63.
- Canonica M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340-5.
- Laliberté F, Dea K, Duh MS, et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011; 18: 1052-9.
- Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009; 12: 445-53.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- Paszowski T, Jarząbek A. Effect of postmenopausal hormonal therapy based on transdermal estradiol and vaginal progesterone on blood serum lipid profile. *Pol J Gynecol Invest* 2005; 8: 19-22.
- Paszowski T. Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17-beta-estradolu przezskórnici i mikronizowanego progesteronu – ocena skuteczności i tolerancji. *Przegl Menopauz* 2003; 3: 61-6.
- Söderqvist G, Murkes D, Lundström E, Leifland K. Different effects between percutaneous estradiol/oral progesterone and oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2011; 14 suppl 1: 63.
- North American Menopause Society Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
- 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): s1-66.
- Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
- 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: 103-11.
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1260-8.
- Pertyński T, Stetkiewicz T, Sobczuk A, Stefańczyk L. Ocena wpływu mikronizowanego progesteronu na gęstość gruczołu sutkowego. *Przegl Menopauz* 2004; 2: 45-50.
- Xiangyan R, Mueck A, Neubauer H, et al. The effect of progesterone and synthetic progestins on the proliferation of human breast cancer expressing a membrane-bound progesterone receptor. *Climacteric* 2011; 14 suppl 1: 65.
- Dębski R, Paszowski T, Pertyński T, Zgliczyński W. Czy wybór drogi podania hormonów w terapii menopauzalnej ma znaczenie dla jej bezpieczeństwa? Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. *Przegl Menopauz* 2012; 3: 161-7.
- Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. *Przegl Menopauz* 2004; 6: 15-7.
- Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69: 195-8.