

Menopauzalna terapia hormonalna (MHT) u kobiet na różnych etapach okresu przekwitania

Menopausal hormone therapy at different stages of menopausal transition

Marta Kokot-Kierepa¹, Tomasz Rechberger²

¹Novo Nordisk Pharma

²II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger

Przeгляд Menopauzalny 2008; 4: 194–197

Streszczenie

Menopauza to naturalny etap życia kobiety i ważne jest, by zmiany biologiczne, psychologiczne i socjologiczne, które się w tym okresie dokonują, były przez nią pozytywnie postrzegane i akceptowane. Problemy okresu przekwitania są niezwykle istotne z uwagi na wydłużanie się życia kobiet, a opieka ginekologiczna w tym okresie jest ważnym problemem klinicznym. Kobiety zgłaszają się do ginekologa na różnych etapach okresu przekwitania, z różnym nasileniem objawów menopauzalnych. Terapia hormonalna powinna być dobrana indywidualnie, po rozważeniu wskazań i przeciwwskazań, na podstawie wyników badań dodatkowych i ze szczególnym uwzględnieniem potrzeb pacjentki w danym przedziale czasowym. Ważny jest moment rozpoczęcia terapii hormonalnej – zastosowana w tzw. oknie możliwości terapeutycznych (45.–60. rok życia kobiety) pozwala pacjentce uzyskać niekwestionowane korzyści zdrowotne. Stąd również potrzeba monitorowania leczenia i modyfikacji menopauzalnej terapii hormonalnej (HT) wraz z upływem czasu. Ważę problemu dostrzegają nie tylko lekarze, ale także pacjentki, które aktywnie uczestniczą w procesie terapeutycznym przez akceptację proponowanego leczenia.

Słowa kluczowe: menopauza, menopauzalna terapia hormonalna, estrogeny

Summary

Menopause is a natural stage of every woman's life and therefore it is very important to create a positive attitude towards that transition time with its biological, psychological and social changes. Having in mind that the majority of women spend almost 1/3 of their life post menopause, assisting them in coping with menopausal transition becomes more and more important. This also includes the use of menopausal hormone therapy. An increasing body of conflicting evidence concerning HT demands reassessment of established paradigms of prevention of various diseases and menopausal health. Different combinations of different hormones in appropriate doses are required for the treatment of various symptoms and different age groups. Special emphasis should be placed on the time of HT initiation – starting in the so-called “window of opportunity” (45-60 year old symptomatic women) might be the most beneficial for the patient. Clinicians need to estimate individual benefit-risk ratios of HT for every patient treated, taking into account the complex nature of oestrogen's actions on almost every organ system.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, oestrogens

Opieka ginekologiczna nad kobietą w okresie przekwitania jest istotnym problemem klinicznym. Należy pamiętać, że u każdej kobiety menopauza ma indywidualny przebieg. Kobiety zgłaszają się do ginekologa na różnych

etapach okresu przekwitania i, co oczywiste, z różnym nasileniem objawów menopauzalnych. Zastosowana terapia powinna zaspokajać indywidualne potrzeby pacjentki w danym przedziale czasowym. Stąd również potrzeba

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Rechberger**, II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

monitorowania leczenia i ewentualnej modyfikacji menopauzalnej terapii hormonalnej (HT) wraz z upływem czasu. Wagę problemu dostrzegają nie tylko lekarze, ale także pacjentki, które aktywnie uczestniczą w procesie terapeutycznym poprzez akceptację proponowanej terapii (ang. *compliance*).

Po opublikowaniu i nagłośnieniu, również przez media publiczne, wyników badań *Women's Health Initiative* (WHI) [1] i *Million Women Study* (MWS) [2] Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS) wydało wraz z Narodowym Instytutem Zdrowia oświadczenie [3], które legło u podstaw bardzo restrykcyjnych zmian w zaleceniach do stosowania terapii hormonalnej na całym świecie. Takie wytyczne opracowane zostały również przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w postaci *Rekomendacji Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej* [4]. Obok bardzo precyzyjnie opisanych wskazań do HT, którymi są objawy wypadowe, dolegliwości wynikające z atrofii narządów układu moczowo-płciowego, zapobieganie i leczenie osteopenii i osteoporozy, oraz przedwczesne wygasanie czynności jajnika (POF), pojawiło się stwierdzenie o potrzebie daleko idącej indywidualizacji terapii hormonalnej uwzględniającej wiek, choroby towarzyszące oraz rodzaj stosowanych preparatów i ich dawkę oraz drogę podania.

Perimenopauza

Perimenopauzalny okres przejściowy, podczas którego następuje stopniowe przejście od prawidłowych cykli owulacyjnych, przez cykle oligoowulacyjne aż do całkowitego zaniku krwawień miesięcznych włącznie, ma początek ok. 46. roku życia kobiety (u 95% kobiet występuje pomiędzy 39. a 51. rokiem życia) i przeciętnie trwa 5 lat (u 95% kobiet 2–8 lat) [5]. Do głównych objawów klinicznych obserwowanych w tym okresie należą nieregularne cykle miesięczne. Okres dłuższych cykli zawsze poprzedza menopauzę, niezależnie od wieku ustania miesięczkowania. Głównym wyznacznikiem długości cyklu jest więc czas trwania fazy folikularnej [6]. Zmniejszenie liczby pęcherzyków jajnikowych koreluje z nieznacznym, ale rzeczywistym wzrostem FSH i zmniejszeniem średnich stężeń zarówno inhibiny A (INH-A), jak i inhibiny B (INH-B). Największy spadek stężenia INH-A obserwuje się ok. 18 mies. przed menopauzą, a INH-B na przestrzeni nieco dłuższego okresu [7]. Oligoowulacje i towarzysząca im niedomoga lutealna prowadzą do względnego spadku stężenia progesteronu.

Niedawno przeprowadzone badania wykazały, że w miarę przechodzenia przez perimenopauzę stężenie estrogenów nie zmniejsza się gwałtownie, aż do mniej więcej 12 mies. poprzedzających ostatnie krwawienie miesięczne [7–9]. Kobiety zgłaszają w tym okresie zaburzenia regularności cyklu miesięcznego oraz objawy wypadowe, co zwykle wymaga włączenia terapii hormonalnej. Oczy-

wiście, zarówno zastosowane dawki, jak i rodzaje preparatów powinny różnić się od tych proponowanych pacjentkom w pełnoobjawowej menopauzie. Objawy związane ze względnym nadmiarem estrogenów, takie jak acykliczne krwawienia maciczne czy przerost błony śluzowej macicy, sugerują zastosowanie preparatu z niską dawką estrogenów i wydłużoną wstawką progestagenową. Inne opcje terapeutyczne obejmują zastosowanie samych progestagenów, antykoncepcji hormonalnej, niesteroidowych leków przeciwpalnych, ablację endometrium, a w krytycznych przypadkach niedających się zatrzymać krwawień z towarzyszącą nasiloną niedokrwiistością nawet usunięcie macicy. Innym, być może nieco kontrowersyjnym, wskazaniem do zastosowania terapii hormonalnej w perimenopauzie jest depresja perimenopauzalna [10]. Utrata energii życiowej, a także spadek popędu płciowego mogą stać się podstawą do włączenia nie tylko terapii estrogenowo-progestagenowej (preferowany progestagen będący pochodną testosteronu) [11], ale również zastosowania testosteronu jako leczenia wspomagającego. Rolą lekarza ginekologa jest takie prowadzenie leczenia, aby kobieta jak najłagodniej przeszła okres perimenopauzalny. Oprócz opisanych powyżej interwencji terapeutycznych ogromną rolę odgrywają badania profilaktyczno-przesiewowe, których celem jest jak najwcześniejsze wykrycie poważnej choroby przewlekłej bądź nowotworu – skryningowy program profilaktyki raka piersi i raka szyjki macicy.

Menopauza, okres pomenopauzalny

Stan hormonalny kobiety w menopauzie, u podłoża którego leży wygaśnięcie funkcji jajników [9], odzwierciedla się klinicznie objawami, które można podzielić na następujące kategorie:

- objawy związane ze względnym niedoborem estrogenów – acykliczne krwawienia maciczne, przerost błony śluzowej macicy,
- objawy związane z brakiem estrogenów – nasilone objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca i zlewne poty), zanikowe zapalenie pochwy, zapalenie cewki moczowej, osteoporoza.

Średni wiek kobiet zgłaszających się do ginekologa z powodu nasilonych objawów menopauzalnych wynosi ok. 51 lat. Jest to optymalny moment na włączenie terapii hormonalnej nie tylko z uwagi na stan pacjentki, ale też długofalowe korzyści zdrowotne wynikające z zastosowania estrogenów w tzw. oknie możliwości terapeutycznych (ang. *window of opportunity*) [12]. Terapia estrogenowa zastosowana u kobiet przed 60. rokiem życia niesie ze sobą zauważalny spadek zachorowań na choroby układu krążenia, raka jelita grubego, zmniejszenie liczby złamań osteoporotycznych i śmiertelności [1, 14]. Należy wspomnieć, że średni wiek kobiet biorących udział w badaniu WHI wynosił 63 lata (50–79 lat), a 22% kobiet, którym włączono terapię hormonalną, było powyżej 70. roku ży-

cia. Raport z badania WHI opublikowany w 2003 r. wykazał, że wzrost liczby epizodów sercowo-naczyniowych był widoczny u kobiet, które rozpoczęły stosowanie złożonej terapii hormonalnej 20 lat po menopauzie, natomiast u kobiet, u których pomiędzy ostatnią miesiączką a włączeniem HT upłynęło 10 lat, zaobserwowano ich nieznamienisty spadek (*hazard ratio*; HR=0,89) [13]. Rossouw i wsp. dokonali w 2007 r. reanalizy wyników badania WHI pod kątem ustalenia związku pomiędzy terapią hormonalną a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w zależności od wieku pacjentek i czasu wystąpienia menopauzy [14]. Otrzymane przez nich dane są bardzo obiecujące – u kobiet poniżej 10 lat po menopauzie współczynnik ryzyka (HR) dla choroby niedokrwiennej serca wyniósł 0,76 (95% CI: 0,50–1,16); w grupie 10–19 lat po menopauzie – 1,10 (95% CI: 0,84–1,45); dla kobiet co najmniej 20 lat po menopauzie – 1,28 (95% CI: 1,03–1,58). U kobiet, które rozpoczęły złożoną terapię hormonalną przed 60. rokiem życia, wykazano 24% mniej przypadków choroby wieńcowej i 30-procentowy spadek śmiertelności ogólnej, co praktycznie potwierdza wcześniej publikowane badania obserwacyjne. Wydaje się zatem, że mimo iż estrogeny straciły swoją pozycję we wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, to pacjentki, u których włączono terapię hormonalną pomiędzy 45. a 60. rokiem życia, mogą odnieść z niej istotne długofalowe korzyści. Potwierdzone to zostało również przez innych badaczy z zespołu WHI, którzy w 2007 r. w NEJM opublikowali doniesienie podtrzymujące wcześniejsze obserwacje, że rozpoczęcie HT w okresie perimenopauzy lub wczesnej menopauzy nie tylko nie wywiera szkodliwego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, ale może działać kardioprotekcyjnie [15]. Być może o wpływie na proces chorobowy lub zaostrzenie/modyfikację reakcji zapalnej stanowi funkcja czasu wystąpienia menopauzy i rozpoczęcia menopauzalnej HT [16], co wydają się również potwierdzać wyniki badania EPAT (*Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis*) [17]. Obecnie prowadzone są badania mające na celu ocenę stopnia kalcyfikacji tętnic wieńcowych i zmian w grubości śródbłonna tętnicy szyjnej jako parametrów formacji i progresji zmian miażdżycowych u pacjentek menopauzalnych, które rozpoczęły stosowanie terapii hormonalnej [18]. Oczekuje się, że po uzyskaniu i analizie wyników końcowych będzie można stwierdzić, czy wczesne rozpoczęcie menopauzalnej terapii hormonalnej opóźni tempo rozwoju chorób sercowo-naczyniowych na poziomie subklinicznym.

Niezmiernie istotny pozostaje potwierdzony, m.in. badaniem WHI, wpływ menopauzalnej terapii hormonalnej na redukcję częstości złamań osteoporotycznych [1]. Estrogeny przyczyniają się do utrzymania odpowiedniej gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density* – BMD), która stanowi jedną ze składowych w stratyfikacji czynników ryzyka złamań. Pozostałe czynniki ryzyka obejmują wrodzone przyspieszone tempo obrotu kostnego i zmienność osobniczą w budowie kości, za które to

cechy odpowiedzialne są czynniki genetyczne, m.in. gen *COL1A* [19]. Potencjalne, objęte badaniami biomarkery, które być może w przyszłości posłużą ocenie wielkości ryzyka złamań osteoporotycznych, to cytokiny (interleukina 6), czynniki wzrostowe – jak transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), receptor witaminy D i ER α , które biorą udział w regulacji aktywności osteoklastów, osteoblastów i odpowiedzi hormonalnej tkanki kostnej [20].

Ekspresja ER α i związana z nią odpowiedź estrogenowa oczywiście nie ograniczają się tylko do kości. Zarówno ER α , jak i ER β prezentowane są przez struktury mózgowia i wydaje się, że w dużym stopniu wpływają na szeroko pojęte funkcje poznawcze [21].

Czas rozpoczęcia menopauzalnej terapii hormonalnej może mieć wpływ na rokowanie co do rozwoju/progresji demencji. Jedno z prospektywnych badań prowadzonych w USA w stanie Utah wykazało, że zmniejszenie ryzyka otępienia o typie choroby Alzheimera wymaga długotrwałego stosowania terapii hormonalnej, rozpoczętego przynajmniej na 10 lat przed wystąpieniem objawów demencji [22]. Wydaje się zatem, więc, że korzystny wpływ menopauzalnej terapii hormonalnej na funkcje poznawcze i ryzyko choroby Alzheimera jest ograniczony do kobiet rozpoczynających jej stosowanie blisko menopauzy, co wydają się potwierdzać również wyniki uzyskane w badaniu *WHI Memory Study* (WHIMS) [23]. W badaniu tym oceniano ryzyko wystąpienia demencji i umiarkowanego upośledzenia funkcji poznawczych w 3 grupach pacjentek biorących udział w WHI (monoestrogenoterapia, terapia złożona E+P oraz placebo). Wstępne analizy wyników wykazały bowiem ponad 2-krotny wzrost ryzyka demencji w grupie stosujących terapię złożoną E+P względem placebo (34 vs 66%). W tym miejscu warto po raz kolejny podkreślić, że kobiety zakwalifikowane do tej analizy miały powyżej 65 lat. Młodsze, odpowiednio wcześniej (*window of opportunity*) rozpoczynające menopauzalną terapię hormonalną pacjentki być może nie wykażą takiej zależności.

Skutki niedoboru estrogenów są w zasadzie zauważalne w całym organizmie kobiety. Opisane jest pojęcie *reumatyzmu menopauzalnego*, charakteryzujące się zapaleniem kości i stawów kończyn górnych i dolnych o bardzo gwałtownym początku, zbieżnym w czasie z wystąpieniem menopauzy [24]. Przed 50. rokiem życia zapadalność na choroby zapalne w obrębie układu kostno-stawowego jest wyższa u mężczyzn, natomiast w przedziale wiekowym powyżej 50. roku życia wzrasta znacznie u kobiet. Dane epidemiologiczne sugerują, że ten wzrost jest wynikiem pomenopauzalnego spadku stężenia estrogenów. Wyniki badań potwierdzają możliwy pozytywny wpływ menopauzalnej terapii hormonalnej zarówno na zmniejszenie zapadalności, jak i spowolnienie progresji zapaleń kostno-stawowych w obrębie biodra i kolana [24]. Terapia hormonalna wykazuje również, potwierdzony wynikami badań obserwacyjnych, pozytywny wpływ na stan uzębienia, zapobiegając sta-

nom zapalnym przyzębia i utracie zębów, zmniejszając tym samym konieczność stosowania protez [25].

Moment rozpoczęcia menopauzalnej terapii hormonalnej opisany wiekiem pacjentki i czasem, jaki upłynął od ostatniej miesiączki, wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla ewentualnych korzyści, które z jej stosowania odniesie kobieta.

Pod wpływem doniesień z ostatnich lat zarówno NAMS, jak i IMS uaktualniły rekomendacje do stosowania menopauzalnej terapii hormonalnej [26]. Uwzględnione zostały dotychczasowe zalecenia dotyczące corocznej oceny wskazań do stosowania terapii hormonalnej w aspekcie korzyści i ryzyka, jakie niesie ze sobą jej kontynuacja.

W okresie pomenopauzalnym dominującym objawem niedoboru estrogenów jest atrofia w układzie moczowo-płciowym i towarzyszące jej świąd, pieczenie, nawracające zapalenia pochwy i dróg moczowych, zaburzenia statyki narządu rodowego czy nietrzymanie moczu. Poprawę objawów uzyskuje się zarówno przy stosowaniu terapii systemowej, jak i lokalnej. Miejscowe podawanie preparatów estrogenowych stanowi ważny element menopauzalnej terapii hormonalnej – liczne rekomendacje dotyczące stosowania terapii lokalnej świadczą o istotnej roli tej drogi podawania estrogenów, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym. Korzystny efekt miejscowego działania estrogenów obserwowany jest u 80–90% pacjentek już po 4–6 tyg. leczenia [27].

Zdrowie kobiet po menopauzie, a także menopauzalna terapia hormonalna pozostają nadal w sferze zainteresowań zarówno klinicystów, jak i badaczy. Dotychczasowe wyniki uzyskane w badaniach z randomizacją, obserwacyjnych czy epidemiologicznych potwierdzają od dawna funkcjonujący w medycynie menopauzalnej pogląd, że maksymalne korzyści zdrowotne można uzyskać, gdy terapię hormonalną zastosuje się odpowiednio wcześniej, blisko menopauzy. Świadome i przemyślane decyzje dotyczące czasu i rodzaju zastosowanego leczenia skutkować będą częstszą jego kontynuacją i przyczynią się do poprawy stanu zdrowia kobiet po menopauzie.

Piśmiennictwo

1. Writing Group of WHI Investigators. Principal results from the WHI randomized, controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
3. Conference report. 13th Annual Meeting of NAMS October 2002. Chicago, Illinois.
4. Pertyński T, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG hormonalnej terapii zastępczej. *Ginekol Pol* 2004; 75: 675.
5. Mckinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-15.
6. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629-36.
7. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4025-30.
8. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-13.
9. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3760-7.
10. Schmidt PJ. Mood, depression and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 163: 118 Suppl 12B: 54-8.
11. Paszkowski T. Porównanie skuteczności i tolerancji dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17 β -estradiolu oraz dydrogesteronu lub octanu noretisteronu zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych. *Prz Menopauz* 2006; 6: 367-73.
12. Variations on hormone replacement therapy: an answer to the 'one dose fits all Women's Health Initiative study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 665-71.
13. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
14. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by years and age since menopause. *J Am Med Assoc* 2007; 297: 1465-77.
15. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *NEJM* 2007; 356: 2591-602.
16. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. CEE and coronary heart disease: WHI Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357.
17. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
18. Harman S, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3-12.
19. Vitiello D, Naftolin F, Taylor HS. Menopause: developing the rational treatment plan. *Menopause* 2007; 23: 682.
20. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Mineral Res* 2000; 15: 2-12.
21. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003; 24: 133-51.
22. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-9.
23. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The WHIMS – a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2947-62.
24. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 257-62.
25. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 671-81.
26. Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T, et al. The latest elaboration of the Women's Health Initiative data on hormone replacement therapy and cardiovascular disease in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 183-5.
27. Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych. *Ginekol Pol* 2008; 79: 69.