

Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski (Lublin)

prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński (Łódź)

Przeгляд Menopauzalny 2010; 3: 121–127

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na posiedzeniu 23.04.2010 r. dokonał przeglądu literatury przedmiotu z ostatnich 3 lat dotyczącej terapii hormonalnej okresu menopauzalnego (*menopausal hormone therapy* – MHT), koncentrując się szczególnie na aspektach praktycznych prowadzenia tej terapii w świetle *Evidence Based Medicine*. Niniejsze stanowisko PTMA jest uaktualnieniem poprzedniego z 2007 r.

Szacuje się, że w Polsce żyje ok. 9 mln kobiet po 46. roku życia, a zatem wg norm populacyjnych znajdujących się w okresie okotopauzalnym lub pomenopauzalnym. U większości tych kobiet istniały lub istnieją wskazania do różnych form terapii hormonalnej. Od połowy 2002 r. notuje się spadek zainteresowania zarówno pacjentek, jak i lekarzy terapią hormonalną wieku menopauzalnego. Głównym powodem tego trendu były wyniki zakrojonych na szeroką skalę badań (*Million Women Study, Women's Health Initiative* – WHI) sugerujących występowanie groźnych dla życia objawów ubocznych tej terapii, które miałyby przeważać nad potencjalnymi korzyściami systemowej hormonoterapii menopauzalnej. Niestety, wyniki tych badań nie zawsze były prawidłowo interpretowane przez ogólnodostępne media, a ponadto wnioski z tych badań, co do których istnieje cały szereg zastrzeżeń metodologicznych, nie zostały potwierdzone lub wręcz zostały zaniegowane w publikacjach z ostatnich 7 lat. Nie zmniejsza się liczba kobiet dotkniętych znacznie nasilonymi objawami menopauzalnymi, dlatego istnieje potrzeba uporządkowania aktualnego stanu wiedzy z zakresu *Evidence Based Medicine* co do kwalifikowania pacjentek do MHT oraz prowadzenia tej terapii tak, aby korzyści dla zdrowia i jakości życia pacjentek, jakie niesie ona ze sobą, zdecydowanie przeważały nad ryzykiem związanym z jej wdrożeniem i prowadzeniem.

Wskazania i przeciwwskazania do terapii hormonalnej wieku menopauzalnego

Obecnie podstawowym wskazaniem do zastosowania MHT są znacznie lub średnio nasilone tzw. naczynioruchowe objawy wypadowe, które są rezultatem niedo-

boru estrogenów. Najczęstsze spośród tych objawów to: uderzenia krwi do głowy, kołatanie serca i nadmierne pocenie się, szczególnie w nocy.

W świetle obecnego stanu wiedzy, przeciwwskazania do MHT stanowią:

- podejrzenie raka piersi albo rozpoznanie raka piersi ustalone aktualnie lub w przeszłości,
- obecność lub podejrzenie raka endometrialnego,
- krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występująca aktualnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna),
- tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa występująca aktualnie lub w przeszłości (np. zawał serca),
- nieleczone nadciśnienie tętnicze,
- aktywna choroba wątroby,
- stwierdzona nadwrażliwość na substancje aktywne lub którejkolwiek z substancji pomocniczych,
- porfiria późna skórna (przeciwwskazanie bezwzględne).

Korzyści i ryzyko terapii hormonalnej wieku menopauzalnego

Stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem MHT należy rozpatrywać indywidualnie, mając na uwadze fakt, że relacja ta zmienia się u każdej pacjentki wraz z wiekiem oraz nasileniem objawów związanych z menopauzą. Czynniki ryzyka stosowania MHT, takie jak:

- wiek metrykalny pacjentki,
- status menopauzalny,
- wywiad (szczególnie w zakresie chorób serca i naczyń oraz nowotworów),
- współistnienie oraz ryzyko wystąpienia chorób, powinny być uważnie ocenione u każdej pacjentki, u której rozważa się wdrożenie MHT.

Wazomotoryczne objawy wypadowe

Systemowa terapia hormonalna polegająca na podawaniu estrogenów z progestagenem lub bez niego jest najskuteczniejszą metodą eliminacji lub złagodzenia menopauzalnych objawów naczynioruchowych, jak rów-

niez konsekwencji występowania tych objawów w postaci spadku jakości życia.

Objawy atrofilii urogenitalnej

Zarówno systemowa terapia estrogenowa lub estrogenowo-progestagenowa, jak i lokalna (dopochwowa) terapia estrogenowa stanowią najskuteczniejsze metody leczenia średnio lub znacznie nasilonych objawów atrofilii pochwy i sromu. Najczęstsze spośród tych objawów to atroficzne zapalenie pochwy, dyspareunia i objaw suchości pochwy. Jeżeli jedynym celem terapii hormonalnej jest eliminacja lub złagodzenie objawów atrofilii urogenitalnej, należy stosować wyłącznie dopochwowe preparaty estriolu lub estradiolu. W przypadkach gdy systemowa MHT jest nieskuteczna w odniesieniu do objawów atrofilii urogenitalnej, należy rozważyć równoczesne stosowanie estrogenoterapii dopochwowej.

Jakość życia seksualnego

Poprawa jakości życia seksualnego w rezultacie stosowania MHT jest efektem korzystnego wpływu tej terapii na objawy pomenopauzalne atrofilii pochwy prowadzące do dyskomfortu podczas współżycia. Lokalnie stosowane preparaty estrogenowe skutecznie eliminują ten problem poprzez zwiększenie przepływu krwi przez naczynia ścian pochwy i zwiększenie ich lubrykacji. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej MHT w leczeniu innych zaburzeń jakości życia seksualnego o podłożu pozasomatycznym, takich jak hipolibidemia. Istnieją dowody na skuteczność terapii tibolonem w takich przypadkach.

Objawy ze strony dolnego odcinka dróg moczowych

Nie ma dowodów na skuteczność systemowej MHT w eliminacji objawów wysiłkowego nietrzymania moczu – w literaturze przedmiotu istnieją wręcz doniesienia wskazujące na pogorszenie tych objawów u pacjentek otrzymujących terapię estrogenowo-progestagenową.

U pacjentek z nagłym nietrzymaniem moczu, któremu towarzyszą objawy atrofilii urogenitalnej, można uzyskać poprawę w zakresie kontroli nad oddawaniem moczu, stosując dopochwowe preparaty estrogenowe. Nie została udowodniona skuteczność MHT w leczeniu pęcherza nadreaktywnego. Estrogenoterapia dopochwowa zmniejsza ryzyko nawracających infekcji dolnego odcinka dróg moczowych oraz pochwy. Efekt ten jest rezultatem korzystnego wpływu estrogenów na nabłonek pęcherza i cewki moczowej, a także na trofikę i ekosystem pochwy.

Wpływ na jakość życia

Istnieje ogromna liczba dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności wskazujących na poprawę jakości życia w wielu aspektach u doświadczających obja-

wów menopauzalnych kobiet, u których zastosowano MHT. Poprawa jakości życia w rezultacie zastosowania terapii estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej jest na ogół wielopłaszczyznowa i wynika nie tylko z eliminacji/złagodzenia objawów wazomotorycznych czy też atrofilii urogenitalnej, ale również z poprawy nastroju, wzrostu satysfakcji z życia seksualnego i poprawy jakości snu. Nie ma dowodów na poprawę jakości życia po wdrożeniu MHT u pacjentek z brakiem lub niewielkim nasileniem objawów menopauzalnych.

Działanie osteoprotekcyjne

Systemowa terapia estrogenowa lub estrogenowo-progestagenowa ma udowodnioną skuteczność zarówno w odniesieniu do zwiększania gęstości mineralnej kości, jak i profilaktyki złamań osteoporotycznych. Jakkolwiek żaden z preparatów do systemowej MHT nie jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy, większość z tych produktów ma zarejestrowane wskazania do profilaktyki osteoporozy pomenopauzalnej. Niektóre progestageny (np. octan noretisteronu) działają synergistycznie z estrogenem w zakresie poprawy gęstości mineralnej kości. Istnieją również dowody na skuteczność osteoprotekcyjną tibolonu.

Wpływ na masę ciała

Najwyższą wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) notuje się we współczesnej populacji kobiet między 50. a 59. rokiem życia. Na wzrost masy ciała w tym okresie życia kobiety wpływa wiele czynników, wśród których znajdują się również zmiany hormonalne związane z menopauzą. Nie ma żadnych dowodów na to, by MHT wpływała na zwiększenie masy ciała pacjentek otrzymujących tę terapię. Istnieją dowody na to, że MHT wdrożona i prowadzona wg nowoczesnych standardów może korzystnie wpłynąć na dystrybucję tkanki tłuszczowej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Choroba niedokrwienna serca

Istnieją zasadnicze rozbieżności w wynikach badań dotyczących wpływu MHT na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Większość badań z randomizacją kontrolowanych za pomocą placebo (*randomized controlled studies* – RCT) nie potwierdziła korzystnego wpływu systemowej MHT na ryzyko wystąpienia ChNS, który to wpływ stwierdzono w wielu wcześniej przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych. Rozbieżności te są w dużej mierze rezultatem poważnych różnic w charakterystyce populacji poddanych analizie w obu tych typach badań. Większość badań typu RCT (np. badanie WHI) obejmowała pacjentki z kumulacją czynników ryzyka ChNS. Kluczowe znaczenie dla wpływu MHT na ryzyko ChNS wydaje się mieć moment rozpoczęcia terapii hormonalnej. Większość z przeprowadzonych w tej mierze badań wska-

zuje, że u zdrowych kobiet, u których MHT wdrożono stosunkowo wcześniej (nie później niż 10 lat po menopauzie), terapia ta nie tylko nie zwiększa ryzyka wystąpienia ChNS, ale może mieć również działanie kardioprotekcyjne. U kobiet, u których MHT wdrożono późno po menopauzie, należy natomiast liczyć się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawału serca, rewaskularyzacji w zakresie tętnic wieńcowych oraz zgonu w przebiegu ChNS. Wzrostu tego ryzyka nie zaobserwowano u kobiet leczonych systemowo wyłącznie estrogenami. Nie ma jednoznacznych wyników badań co do wpływu czasu trwania MHT na ryzyko wystąpienia ChNS. Efekt kardioprotekcyjny MHT ma prawdopodobnie podłoże wieloczynnikowe. Poza bezpośrednim wpływem estrogenów na układ sercowo-naczyniowy (np. działanie wazodylatacyjne czy antyoksydacyjne) bierze się również pod uwagę spowolnienie przez estrogeny procesu formowania się zwapniałej blaszki miażdżycowej. W świetle obecnego stanu wiedzy nie rekomenduje się stosowania MHT głównie w celu pierwotnej lub wtórnej profilaktyki ChNS. U kobiet z podwyższonym ryzykiem rozwoju ChNS, u których nie występują przeciwwskazania do MHT, szczególnie znaczenie ma dobór drogi podawania hormonów oraz progestagenu.

Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa

Zarówno badania obserwacyjne, jak i badania typu RCT dostarczyły licznych dowodów na wzrost ryzyka wystąpienia żylnych chorób zatorowo-zakrzepowych (ŻChZZ) u pacjentek otrzymujących MHT drogą doustną. Wzrost tego ryzyka dotyczy wyłącznie pierwszych dwóch lat po wdrożeniu tej terapii i jest większy u kobiet, u których MHT rozpoczęto po 60. roku życia oraz pacjentek z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia ŻChZZ (np. otyłość, obciążenie wywiadu rodzinnego). Z punktu widzenia ryzyka wystąpienia ŻChZZ bezpieczniejszą formą MHT jest terapia transdermalna.

Udar

Literatura przedmiotu dotycząca ryzyka wystąpienia udaru podczas MHT zawiera niejednoznaczne wnioski. Największe spośród opublikowanych dotychczas prospektywnych badań obserwacyjnych (*Nurses' Health Study*), a także największe z dotychczas wykonanych badań typu RCT (WHI) wskazują na wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego w trakcie menopauzalnej terapii estrogenowo-progestagenowej, przy jednoczesnym braku wpływu tej terapii na ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego nie wzrasta podczas MHT u młodszych kobiet (50–59 lat), a także u pacjentek, u których wdrożono tę terapię nie później niż 5 lat po menopauzie.

Cukrzyca

Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ MHT na tolerancję glukozy oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Istnieją nawet dowody o wysokim poziomie wiarygodności (badania typu RCT) wykazujące, iż MHT redukuje o ok.

1/5 ryzyko rozpoznania cukrzycy u pacjentki otrzymującej tę terapię. Ze względu na wzrastającą liczbę kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym z cukrzycą istotne praktyczne znaczenie ma kwestia wdrażania MHT u tych pacjentek. Ze względu na szczególne znaczenie profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, u pacjentek z cukrzycą optymalną drogą podawania MHT wydaje się droga przezskórna, która jest korzystniejsza z punktu widzenia wpływu na ciśnienie tętnicze, stężenie triglicerydów oraz czynniki prozakrzepowe.

Nowotwory

Rak piersi

U kobiet stosujących długotrwałe terapię estrogenowo-progestagenową ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta nieznacznie (ok. 8 przypadków więcej na 10 tys. kobiet stosujących MHT przez ponad 5 lat). Kontrowersyjny pozostaje wpływ na wielkość tego ryzyka dawek hormonów, rodzaju progestagenu czy schematu terapii. W przypadku estrogenoterapii systemowej (bez użycia progestagenu) prowadzonej przez mniej niż 10 lat nie zaobserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia raka piersi, a wręcz notuje się jego spadek. Coraz powszechniej akceptowany jest pogląd, że wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi po długotrwałym stosowaniu terapii estrogenowo-progestagenowej jest rezultatem promocji wzrostu wcześniej istniejących małych ognisk tego nowotworu będących poniżej poziomu wykrywalności w badaniach obrazowych typu mammografia czy ultrasonografia, wykonanych przed wdrożeniem MHT. Odrębnym problemem jest wpływ MHT na przezierność mammograficzną piersi. W odróżnieniu od doustnej terapii estrogenowo-progestagenowej stosowanie MHT drogą przezskórną oraz zastosowanie tibolonu nie powodują zwiększenia gęstości mammograficznej piersi, a tym samym nie utrudniają wczesnej diagnostyki obrazowej podejrzanych onkologicznie zmian w obrębie gruczołu piersiowego. Na wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi podczas MHT wydaje się również wpływać czas, jaki upłynął od menopauzy do rozpoczęcia terapii estrogenowo-progestagenowej, przy czym ryzyko to pozostaje w odwrotnej zależności od tego czasu. Ryzyko zachorowania na raka piersi u użytkowniczek złożonej MHT wraca do poziomu populacyjnego w przeciągu ok. 3 lat po zaprzestaniu tej terapii.

Rak endometrium

Stosowanie systemowe samych estrogenów u pacjentek z zachowaną macicą prowadzi do wzrostu ryzyka zachorowania na raka endometrium zależnego od czasu trwania terapii (wzrost nawet 5-krotny w przypadku MHT trwającej 10 lat). Wprawdzie stosowanie terapii estrogenowo-progestagenowej wiąże się, szczególnie w schemacie ciągłym, ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka endometrium, jednak MHT nie jest zalecana u kobiet z rozpoznany wcześniej rakiem endometrium.

Rak jajnika

Większość z opublikowanych dotychczas badań wskazuje na brak związku między MHT a ryzykiem zachorowania na raka jajnika, jakkolwiek istnieją również doniesienia o niewielkim wzroście tego ryzyka.

Wpływ na umieralność

Badanie WHI wykazało, że systemowa MHT niezależnie od rodzaju tej terapii powoduje spadek o ok. 1/3 całkowitej umieralności pacjentek stosujących tę terapię w przypadkach, gdy podawanie hormonów rozpoczęto przed 60. rokiem życia. Związku takiego nie zaobserwowano w przypadkach, kiedy inicjowano MHT po 60. roku życia.

Zespoły demencyjne – wpływ na funkcje poznawcze

Nie ma dowodów na korzystne oddziaływanie MHT na funkcje poznawcze i pamięć pacjentek pomenopauzalnych po 65. roku życia. Literatura przedmiotu zawiera sprzeczne wyniki badań dotyczących wpływu MHT na ryzyko wystąpienia zespołów demencyjnych, w tym zespołu Alzheimerera. Wiele prospektywnych badań obserwacyjnych wykazało spadek ryzyka wystąpienia choroby Alzheimerera u pacjentek otrzymujących MHT, szczególnie u kobiet, u których terapię hormonalną wdrożono stosunkowo krótko po menopauzie. Z kolei badanie WHI wykazało częstsze występowanie zespołów demencyjnych u kobiet w wieku 65–79 lat otrzymujących MHT. Obecnie nie zaleca się, aby pierwotnym wskazaniem do wdrożenia MHT była profilaktyka zespołów demencyjnych lub opóźnienie tzw. starzenia kognitywnego.

Wpływ na zaburzenia nastroju

Dane dotyczące wpływu MHT na nasilenie depresji pacjentek pomenopauzalnych są niejednoznaczne. Pomimo że wykazano korzystny wpływ MHT na nastrój i ogólne samopoczucie pacjentek, w świetle obecnego stanu wiedzy nie rekomenduje się stosowania MHT do leczenia depresji.

Rekomendacje praktyczne

Wybór estrogenu

Stosowanie dla celów MHT estrogenów skoniugowanych (CEE) nadal ma uzasadnienie w wielu przypadkach, jednakże standardem bezpieczeństwa nowoczesnej terapii hormonalnej wieku menopauzalnego jest stosowanie naturalnych estrogenów, a szczególnie 17- β -estradiolu.

Wybór progestagenu

Zastosowanie progestagenu w ramach MHT jest konieczne u każdej pacjentki niepoddanej wcześniej histe-

rektomii. W czasie podawania MHT jedynym sposobem zapewnienia pacjentkom ochrony przed przerostem endometrium jest ciągłe albo sekwencyjne podawanie progestagenu. W czasie leczenia sekwencyjnego należy podawać odpowiednią dawkę progestagenu przez 12–14 dni. Niektóre progestageny (np. octan noretisteronu), podawane szczególnie w doustnych preparatach niskodawkowych, wykazują działanie synergistyczne z estrogenem w zakresie eliminacji wazomotorycznych objawów wypadkowych. Wyniki badania WHI zwróciły uwagę na rolę progestagenu w patogenezie objawów niepożądanych MHT. Wydaje się, że ze względu na jego profil oddziaływań metabolicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego octan medoksyprogesteronu jest progestagenem mniej bezpiecznym w porównaniu z drospironem, dydrogesteronem, mikronizowanym progesteronem, octanem nomegestrolu czy octanem noretisteronu. Z punktu widzenia bezpieczeństwa MHT korzystnym rozwiązaniem może być zastosowanie do protekcji endometrium progestagenu uwalnianego z systemu wewnątrzmacicznego.

Dawka estrogenu

Standardem nowoczesnej terapii hormonalnej wieku menopauzalnego jest stosowanie najniższej skutecznej dawki estrogenu pozwalającej na osiągnięcie indywidualnych celów tej terapii. Celem zastosowania niskich dawek estrogenów, szczególnie w preparatach doustnych, było osiągnięcie lepszego profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Nie ma dowodów pochodzących z długoterminowych badań typu RCT, potwierdzających, że zastosowanie dawek doustnych 0,3 mg CEE lub 0,5–1 mg mikronizowanego 17- β -estradiolu wiąże się z mniejszym ryzykiem MHT w porównaniu z dawkami standardowymi. Istnieją natomiast dowody na lepszy profil tolerancji niskodawkowej doustnej MHT, szczególnie w odniesieniu do takich objawów niepożądanych, jak mastalgia, dolegliwości ze strony układu pokarmowego czy nieprawidłowe krwawienia z macicy.

Schemat terapii

Złożona terapia estrogenowo-progestanowa w schemacie sekwencyjnym pozostaje standardem u kobiet, u których MHT wdrożona jest w okresie okołomenopauzalnym, a szczególnie u kobiet, u których występują jeszcze regularne krwawienia miesiączkowe. Schemat ciągły MHT rekomendowany jest do wdrożenia u kobiet niemiesiączkujących od co najmniej roku.

Droga podawania hormonów w terapii systemowej

Obie najczęściej stosowane drogi podawania hormonów w ramach MHT, tj. doustna i przezskórna, mają zarówno wady, jak i zalety. Dzięki uniknięciu efektu pierwszego przejścia wątrobowego przy zastosowaniu transdermalnych systemów aplikacji hormonów udaje się uzyskać bardziej stabilny poziom estrogenemii, a także uniknąć

niekorzystnych metabolicznie zmian o potencjalnie groźnych konsekwencjach klinicznych. W tabeli I zawarto różnice między przezskórną a doustną MHT w odniesieniu do biochemicznych i molekularnych skutków tych terapii.

Terapia transdermalna ma mniejszy wpływ na ciśnienie tętnicze niż doustna oraz wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ.

Można rozważyć zastosowanie progestagenu zarówno w schemacie sekwencyjnym, jak i ciągłym nie tylko drogą doustną lub przezskórną, ale również drogą dopochwową czy domaciczną.

Badania przed wdrożeniem menopauzalnej terapii hormonalnej

Przed wdrożeniem MHT należy wykonać mammografię lub dysponować wynikiem tego badania wykonanym w ciągu roku poprzedzającego wdrożenie terapii hormonalnej. Pacjentka zakwalifikowana do MHT powinna być zbadana ginekologicznie oraz mieć aktualny wynik badania cytologicznego szyjki macicy. Wykonywanie u tych pacjentek badania ultrasonograficznego, densytometrycznego kości czy dodatkowych badań laboratoryjnych, takich jak oznaczanie stężenia hormonów czy analiza profilu lipidowego krwi, wskazane jest tylko w uzasadnionych przypadkach i nie jest zalecane u wszystkich kandydatek do MHT.

Moment wdrożenia MHT

W ostatnich latach pojawiło się wiele dowodów na to, że kluczowym elementem warunkującym skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję MHT jest moment jej rozpoczęcia. Wczesne rozpoczęcie MHT (w okresie okotmenopauzalnym) przynosi największe korzyści w zakresie poprawy jakości życia, a jednocześnie powoduje najmniej groźnych objawów niepożądanych. W związku z powyższym, MHT należy rozpoczynać jak najszybciej po pojawieniu się pierwszych objawów wypadowych, negatywnie wpływających na jakość życia kobiety. Poza nielicznymi wyjątkami, u kobiet po 60. roku życia, które przebyły naturalną menopauzę, nie powinno się inicjować systemowej MHT ze względu na nieoptymalną u wielu z nich relację korzyści do ryzyka, szczególnie w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych oraz raka piersi. U kobiet po menopauzie chirurgicznej lub przedwczesnym wygaśnięciu funkcji jajników rekomenduje się jak najszybsze wdrożenie MHT i prowadzenie jej przynajmniej do uzyskania przez pacjentkę populacyjnego wieku menopauzy.

Okres prowadzenia terapii, zakończenie menopauzalnej terapii hormonalnej

Do rzadkości należą przypadki, kiedy występują medyczne wskazania do przerwania MHT. Zaleca się, by

Tab. I. Skutki przezskórnej i doustnej MHT

Efekt terapii	Przezskórna MHT	Doustna MHT
E ₁ /E ₂	1 : 1	5 : 1
aktywacja RAAS	–	↑
angiotensynogen	–	↑
czynnik VII krzepnięcia	↓	↑
PS	–	↓
AT III	–	↓
APCR	–	↑
PAI-1	↓	↓↓
F ₁₊₂	↓	↑
D-dimery	–	↑
CRP	–	↑
NO	↓↓	↓
IGT	↓	↑
HDL	–	↓
triglicerydy	↓	↑
leptyna	–	↑
SHBG	–	↑
IGF-I	–	↓

przerwać terapię hormonalną w następujących sytuacjach:

- znaczne nasilenie migrenowych bólów głowy,
- wzrost RR po wdrożeniu MHT,
- wystąpienie żółtaczk podczas terapii,
- planowany zabieg chirurgiczny związany z długotrwałym unieruchomieniem pacjentki,
- pojawienie się podejrzanych zmian w mammografii,
- wystąpienie objawów zakrzepowego zapalenia żył,
- zawał serca lub znaczne nasilenie objawów ChNS,
- przedłużone nieprawidłowe krwawienie z macicy,
- wzrost wielkości mięśniaków.

Evidence Based Medicine nie dostarcza jednoznacznych wskazań co do optymalnego czasu prowadzenia MHT. Z punktu widzenia podstawowego celu nowoczesnej MHT, jakim jest redukcja/eliminacja naczynioruchowych objawów wypadowych i związana z tym poprawa jakości życia, stosunkowo rzadko istnieją wskazania do prowadzenia tej terapii przez okres dłuższy niż 5 lat. Wybór momentu całkowitego przerwania MHT warto poprzedzić krótkotrwałą próbą jej odstawienia w celu ewentualnego stwierdzenia nawrotu objawów wypadowych.

wych. U ok. 50% pacjentek, niezależnie od wieku i czasu trwania MHT, odstawienie tej terapii skutkuje nawrotem objawów wazomotorycznych. W takich przypadkach, przy akceptacji pacjentki co do kontynuowania terapii oraz braku przeciwwskazań do jej dalszego stosowania, można rozważyć jej kontynuowanie. Podejmując decyzję o dłuższym prowadzeniu MHT, należy przeprowadzić szczegółową ocenę relacji korzyści do ryzyka wykonywaną co roku. Brak dowodów na to, aby sposób zakończenia MHT (nagle lub stopniowe zaprzestanie podawania hormonów) miał wpływ na ryzyko nawrotu objawów wypadowych.

Spadek częstości występowania raków piersi zawierających receptory estrogenowe w populacji Amerykanek powyżej 50. roku życia po publikacji wyników badania WHI bywa w literaturze przedmiotu przypisywany znacznemu spadkowi liczby kobiet otrzymujących MHT po 2002 r. Wnioskowanie takie wydaje się jednak znacznym uproszczeniem problemu i wymaga dalszych badań dla potwierdzenia tych zależności. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo nie zanotowano znamienego wzrostu ogólnego wskaźnika umieralności u pomenopauzalnych kobiet uprzednio leczonych preparatem estrogenowo-progestagenowym w okresie 3 lat po zakończeniu tej terapii. Istnieją dowody na wzrost ryzyka złamań osteoporotycznych, w tym złamań szyjki kości udowej, u kobiet, u których zaprzestano prowadzenia MHT. Pacjentki z podwyższonym ryzykiem złamań osteoporotycznych lub z nieprawidłową gęstością masy kostnej rozpoznaną przed wdrożeniem MHT powinny po zaprzestaniu tej terapii podlegać monitorowaniu densytometrycznemu oraz otrzymywać niehormonalne leczenie osteoprotekcyjne. U pacjentek pomenopauzalnych, szczególnie po 60. roku życia, u których po odstawieniu systemowej MHT wystąpiły lub nasiliły się objawy atrofii urogenitalnej, należy rozważyć wdrożenie estrogenoterapii preparatami dopochwowymi. Terapia taka, nawet długotrwale prowadzona w okresie *senium*, nie wymaga podawania progestagenu ani też szczególnie intensywnego monitorowania.

Indywidualizacja menopauzalnej terapii hormonalnej

Doniesienia z ostatnich lat potwierdzają konieczność kierowania się w momencie wdrażania i kontynuacji MHT zasadą indywidualizacji postępowania. Każda pacjentka okołomenopauzalna i pomenopauzalna ma niepowtarzalną konstelację indywidualnych cech warunkujących jej preferencje, obawy i oczekiwania co do efektów MHT, a także składających się na realne ryzyko tej terapii. Na podstawie analizy tych cech należy indywidualnie dobrać moment rozpoczęcia MHT i jej schemat, rodzaj, drogę podawania i dawkę hormonów, a także monitorowanie i czas trwania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego.

W świetle obecnego stanu wiedzy, terapia hormonalna wieku menopauzalnego zainicjowana i prowadzona wg powyższych zaleceń oferuje olbrzymiej liczbie kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym wyraźnie odczuwalne korzyści przy niewielkim ryzyku jej stosowania.

Piśmiennictwo

- Allison MA, Manson JE. The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy, and cardiovascular risk. *Menopause* 2009; 16: 619-20.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. Available at: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. Accessed November 29, 2009.
- Asthana S, Brinton RD, Henderson VW, et al. for the Frontiers Proposal for Estrogen and Cognitive Aging Work Groups. Frontiers proposal. National Institute on Aging "Bench to bedside: estrogen as a case study". *Age (Dordr)* 2009; 31: 199-210.
- Bachmann GA, Schaeferes M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 977-882.
- Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits – The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 24-8.
- Barbaglia G, Macia F, Comas M, et al. Trends in hormone therapy use before and after publication of the Women's Health Initiative trial: 10 years of follow-up. *Menopause* 2009; 16: 1061-4.
- Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009; 115: 936-45.
- Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril* 2009; 92: 605-12.
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al., for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360: 573-87.
- Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009; 72: 125-34.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart Trial: results of subgroup analyses by age other factors. *Circulation* 2009; 119: 922-30.
- Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1684-91.
- Dedeoglu EN, Erenus M, Yoruk P. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 91: 425-31.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004143.
- Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Breast cancer and hormonal therapy in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360: 2366.
- Greendale GA, Huand MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009; 72: 1850-7.
- Henderson VW. Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 283-93.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 639-43.
- Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-years-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009; 16: 77-83.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 14: 1197-204.

21. Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 196-203.
22. Kornacewicz-Jach Z, Czarnecka D, Rynkiewicz A, et al. Joint Position Statement of the Polish Cardiologic Society, the Polish Gynaecological Society and the Polish Menopause and Andropause Society on the effect of postmenopausal hormone replacement therapy on the cardiovascular system. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24: 261-6.
23. Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. *Menopause* 2009; 16: 1213-7.
24. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65-73.
25. Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 6667-81.
26. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone Therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 298-305.
27. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brest.html>. Accessed November 29, 2009.
28. Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009; 169: 41-6.
29. Paszkowski T, Czuczwar T. Zastosowanie w terapii hormonalnej okresu menopauzalnego progesteronu podawanego drogą dopochwową. W: *Postępy w medycynie menopauzy*. Paszkowski T (red.). IZT, Lublin 2009; 238.
30. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 979-83.
31. Persad CC, Zubieta JK, Love T, et al. Enhanced neuroactivation during verbal memory processing in postmenopausal women receiving short-term hormone therapy. *Fertil Steril* 2009; 92: 197-204.
32. Pertyński T, Stachowiak G. Przegląd terapii okresu menopauzy – state of art 2010. *Prz Menopauz* 2010; 2: 71-7.
33. Pertyński T, Stachowiak G. Współczesne poglądy na opiekę menopauzalną. *Przew Lek* 2010; 2: 146-8.
34. Pertyński T, Stachowiak G. Poprawa jakości życia seksualnego jako cel terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. W: *Postępy w medycynie menopauzy*. Paszkowski T (red.). IZT, Lublin 2009; 247.
35. Pertyński T, Stachowiak G. Systemowa MHT 7 lat po WHI – primum non nocere. W: *Postępy w medycynie menopauzy*. Paszkowski T (red.). IZT, Lublin 2009; 215.
36. Prentice RL, Manson JE, Langer DR, et al. Benefits and risk of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 12-23.
37. Renoux C, Dell'aniello S, Siussa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemost* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print].
38. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. for the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and effects in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4152-61.
39. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009; 72: 135-42.
40. Quinn SD, Domoney C. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12: 106-13.
41. Rocca WA, Shuster LT, Grosardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 39-48.
42. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 42-52.
43. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian metaanalysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016-22.
44. Stachowiak G, Pertyński T. 17β-estradiol (1 mg) i drospirenon (2 mg) w terapii hormonalnej okresu pomenopauzalnego. *Prz Menopauz* 2010; 1: 1-4.
45. Stachowiak G, Pertyński T. Bezpieczeństwo kardiologiczne terapii hormonalnej okresu menopauzy. *Prz Menopauz* 2009; 6: 315-9.
46. Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, et al. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density women with osteopenia. *Metabolism* 2009; 58: 1-7.
47. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009; 207: 336-40.
48. The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 25-54.