

Hormonalna terapia okresu menopauzy – spojrzenie okiem hipertensjologa

Menopausal hormone therapy – from a hypertensiologist's point of view

Anna Posadzy-Mańczyńska

Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski

Przeгляд Menopauzalny 2011; 2: 132–138

Streszczenie

Wyniki badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych z ubiegłych dwóch dekad wskazują na korzystny wpływ estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Jednakże opublikowane w kolejnych latach duże badania kliniczne z randomizacją, jak WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), interpretowane całościowo, nie potwierdziły korzyści z substytucji hormonalnej zarówno dla profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych u kobiet. Wobec tych różnic uznano, że badania kliniczne powinny być nie tylko inaczej zaprojektowane, ale także inaczej interpretowane. Przyczyny tych rozbieżności to zapewne różny wpływ estrogenów na zdrowe i zmienione miażdżycowo naczynia wieńcowe. Trudno bowiem oczekiwać, by estrogeny, nawet w długotrwałej terapii, odwróciły w już zmienionej ścianie tętnicy proces, który postępuje latami. Istotne znaczenie może mieć również czas włączenia hormonalnej substytucji od momentu zaistnienia menopauzy. Badanie kliniczne WHI, które przeciwnicy stosowania hormonalnej terapii okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy – MHT*) uznają za dowód braku korzyści tej terapii w profilaktyce pierwotnej, dotyczyło populacji kobiet w wieku zaawansowanym, będących w okresie menopauzy od wielu lat.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia okresu menopauzy (MHT), przezskórna MHT, doustna MHT, nadciśnienie tętnicze

Summary

The results of experimental studies and clinical observations from the last two decades indicate the beneficial impact of oestrogens on the cardiovascular system. However, later published large randomized clinical trials (WHI, HERS) did not confirm the benefits of hormonal substitution in primary as well as secondary prevention of cardiovascular diseases in women. Thus it was concluded that the studies should be designed and interpreted in a different way. The reasons for these discrepancies are probably the different effects of oestrogens on the healthy and atherosclerotically changed coronary arteries. We cannot expect that the oestrogens, even in long-term treatment, would reverse the process in an already changed artery wall, which was progressing for years. The time of the start of hormone replacement after the occurrence of menopause may also be significant. The WHI clinical trial, which was by the opponents considered as proof of the lack of benefits of this therapy in primary prevention, concerned a population of women who had been after the menopause for many years.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy (MHT), transdermal MHT, oral MHT, hypertension.

Różnice pomiędzy badaniami klinicznymi i obserwacyjnymi z hormonalną terapią okresu menopauzy

Po menopauzie, z uwagi na wyłączenie się wpływu estrogenów z licznych procesów hemodynamicznych i metabolicznych, dochodzi do przyspieszonego ujawniania się wielu chorób. Uzupelnienie niedoboru estrogenów stanowiłoby racjonalne przesłanki w celu

redukcji zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych z ubiegłych dwóch dekad wskazują na korzystny wpływ estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Niezależne metaanalizy potwierdziły zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 35–50% pod wpływem stosowania hormonalnej terapii okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy – MHT*) [1, 2]. Ich autorzy stwierdzili, że kobiety z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

Adres do korespondencji:

Anna Posadzy-Mańczyńska, Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

odnoszą większe korzyści ze stosowania terapii hormonalnej, a także zwrócili uwagę na ich związek z długością okresu stosowania tego leczenia. Największe profity odnotowano w grupach stosujących suplementację hormonalną krócej niż 5 lat oraz w grupie stosującej ją przez 5–9 lat. W miarę upływu czasu (> 10 lat) korzyści te malały. Jednakże opublikowane w latach kolejnych duże wieloośrodkowe badania kliniczne, jak WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), interpretowane całościowo, nie potwierdziły korzyści z substytucji hormonalnej zarówno dla profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych u kobiet [3, 4]. Ponieważ od czasu publikacji powyższych badań nie milkną głosy krytykujące wiele aspektów, mających wpływ na taki, a nie inny wynik, w publikacjach z ostatnich 5 lat ponownie zainteresowano się MHT w kontekście wskazań do jej wdrożenia, wieku kobiety w momencie rozpoczęcia leczenia substytucyjnego czy długości jego stosowania. Wielu badaczy nie mogąc pogodzić się z jednoznaczną krytyką MHT, dokładniej przyjrzało się badaniom klinicznym i obserwacyjnym, dochodząc do zgoła odmiennych wniosków od formułowanych dotychczas – MHT nie jest obciążona ryzykiem takim, jak to wynikałoby z badań klinicznych (tab. I). Na tej podstawie Prentice i wsp. [5] uznali, że badania kliniczne powinny być nie tylko inaczej zaprojektowane, ale także inaczej interpretowane.

W piśmiennictwie przedmiotu dominuje duża liczba badań obserwacyjnych wykazujących korzyści MHT w profilaktyce pierwotnej. Barrett-Connor i Grady w opublikowanej w 1998 r. metaanalizie wykazali 35-procentową redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie bez rozpoznanej choroby i stosujących substytucję estrogenową lub w połączeniu z progestagenami [6]. Dotychczasowe wyniki pozwalają przypuszczać, iż kobiety będą mogły odnosić korzyści ze stosowania hormonalnej terapii nie tylko w kwestii poprawy jakości życia, ale także zmian w układzie sercowo-

-naczyniowym spowodowanych starzeniem, pod warunkiem, że leczenie zostanie zastosowane stosunkowo wcześniej, czyli w pierwszej dekadzie po menopauzie.

Czy zatem w świetle wyników znanych z piśmiennictwa badań obserwacyjnych i eksperymentalnych można mówić o korzyściach wynikających ze stosowania substytucji hormonalnej u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia i z czystym sumieniem zalecać ją kobietom z objawami wypadowymi? Omówione badania kliniczne z randomizacją oceniające „twarde punkty końcowe” w trakcie MHT, a w ślad za nimi wytyczne towarzystw naukowych jednoznacznie krytycznie wypowiadają się na temat stosowania terapii hormonalnej u kobiet bez nadciśnienia w profilaktyce – zarówno pierwotnej, jak i wtórnej – powikłań sercowo-naczyniowych, aczkolwiek nie sugerują odstąpienia MHT u kobiet, które stosują ją ze względu na objawy wypadowe. Sceptycyzm wynika z braku korzyści z badań prospektywnych. Zaskakujące rozbieżności pomiędzy wynikami dużych prób klinicznych z randomizacją z „twardymi punktami końcowymi” a licznymi badaniami obserwacyjnymi i eksperymentalnymi, które jednoznacznie opisują właściwości wazoprotekcyjne substytucji estrogenowej, mogą mieć wiele przyczyn. Zagadnienie to komentuje w swojej publikacji Hodis, zwracając uwagę na różnice dotyczące populacji badanych kobiet (tab. II) [7].

Pojawiające się ostatnio w piśmiennictwie głosy, iż przypisywanie małej wartości badaniom obserwacyjnym, które mimo że oceniają efekty pośrednie, to jednak pozwalają na lepszy dobór i kontrolowanie badanej grupy, jest niestuszne. Również zdominowanie standardów leczenia przez wyniki dużych prób klinicznych z randomizacją, szczególnie tych z „twardymi punktami końcowymi”, co jest domeną medycyny opartej na faktach, wymaga w powyższym świetle pewnej weryfikacji. W odniesieniu do hormonalnej substytucji potwierdzeniem tego jest fakt, że w odróżnieniu do badań z „twardymi punktami końcowymi”, badanie EPAT (*Es-*

Tab. I. Badanie kliniczne WHI-EP (*Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin*) i badanie obserwacyjne WHI (*Women's Health Initiative*)

	Badania kliniczne			Badania obserwacyjne		
	placebo	CEE + MPA	współczynnik	E + P (-)	E + P (+)	współczynnik
liczba kobiet	8102	8506		35 551	17 503	
choroba wieńcowa						
liczba przypadków	147	188		615	158	
incydenty rocznie [%]	0,33	0,39	1,18	0,32	0,20	0,50
udar						
liczba przypadków	107	151		490	123	
incydenty rocznie [%]	0,24	0,32	1,29	0,25	0,13	0,52
zakrzepica żylna						
liczba przypadków	76	167		336	153	
incydenty rocznie [%]	0,17	0,35	2,10	0,17	0,15	0,94

CEE – estrogeny skoniugowane (*conjugated equine estrogens*); MPA – octan medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate*); E – estrogeny; P – progestagen.

Tab. II. Różnice pomiędzy badaniami klinicznymi a badaniami obserwacyjnymi

	Próby kliniczne	Badania obserwacyjne
wiek rekrutacji [lata]	> 63	30–55
objawy menopauzalne	niezależnie	wskazanie
czas od menopauzy [lata]	> 10	< 5
czas leczenia [lata]	< 7	> 10–40
BMI [kg/m ²]	28,5	25,1

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*).

Tab. III. Śmiertelność całkowita związana z hormonalną terapią okresu menopauzy u młodszych i starszych kobiet – metaanaliza 30 badań z randomizacją

kobiety stosujące MHT vs grupa kontrolna	OR (95% CI)
wszystkie grupy wiekowe	0,98 (0,87–1,18)
> 60 lat (śr. 66 lat)	1,03 (0,91–1,16)
< 60 lat (śr. 54 lata)	0,61 (0,39–0,95)

MHT – hormonalna terapia okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy*); OR – iloraz szans (*odds ratio*); 95% CI – 95-procentowy przedział ufności (*confidence interval*).

Tab. IV. Przypadki choroby niedokrwiennej serca związane z hormonalną terapią okresu menopauzy u młodszych i starszych kobiet – metaanaliza 23 badań z randomizacją

kobiety stosujące MHT vs grupa kontrolna	OR (95% CI)
wszystkie grupy wiekowe	0,99 (0,88–1,11)
> 10 lat od menopauzy > 60 lat	1,03 (0,91–1,16)
< 10 lat od menopauzy < 60 lat	0,68 (0,48–0,96)*
młodsze vs starsze kobiety	0,66 (0,46–0,95)*

**p* < 0001.

trogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), oceniające progresję zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej, wykazało w warunkach próby z randomizacją znaczący efekt terapeutyczny estrogenów [8]. Również w badaniach autorki stwierdzono poprawę podatności naczyń i korzystny wpływ na metabolizm kwasu moczowego u kobiet z leczonym nadciśnieniem i MHT, co, wobec znanego znaczenia rokowniczego tych parametrów, może w długiej perspektywie czasowej przekładać się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [9, 10].

Przyczyny tych zastanawiających rozbieżności to zapewne różny wpływ estrogenów na zdrowe i zmienione miażdżycowo naczynia wieńcowe. Trudno bowiem oczekiwać, by estrogeny, nawet w długotrwałej terapii, odwróciły w już zmienionej ścianie tętnicy proces, który postępuje latami. Dlatego odnotowano gorsze wyniki oceny leczenia substytucyjnego w profilaktyce wtórnej. Kobiety z chorobą niedokrwinną serca

w dużych badaniach klinicznych są na ogół poddane terapii o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Prawdopodobnie u tych pacjentek korzystne mechanizmy działania estrogenów są już wykorzystane przez wpływ statyn, β -blokerów, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę czy sartanów i kwasu acetylosalicylowego. Większość badań obserwacyjnych z MHT dotyczyła jednak osób bez choroby niedokrwiennej serca oraz nadciśnienia. Istotne znaczenie może mieć również czas włączenia hormonalnej substytucji od momentu zaistnienia menopauzy. Badanie kliniczne WHI, które przeciwnicy stosowania MHT uznają za dowód braku korzyści tej terapii w profilaktyce pierwotnej, dotyczyło populacji kobiet w wieku zaawansowanym, będących w okresie menopauzy od wielu lat, które bez względu na obecność objawów menopauzalnych losowo były przydzielane do grupy otrzymującej MHT lub do grupy, w której tej terapii nie stosowano. Grodstein i wsp. zwracają uwagę na pierwsze 5 lat po menopauzie jako okres, gdy możliwa jest dająca korzyści kliniczne poprawa czynników ryzyka, jak ciśnienie tętna i ciśnienie skurczowe, za pomocą MTH [11]. W badaniach obserwacyjnych, a także w realnych sytuacjach klinicznych, w których wskazaniem do MTH są objawy wypadowe, terapia wdrażana jest szybko po wystąpieniu menopauzy, stąd odnotowywane korzyści (tab. II).

Bardzo interesująca okazała się opublikowana w 2004 r. metaanaliza Salpeter i wsp. obejmująca 30 badań z randomizacją z lat 1966–2003, dotyczących stosowania MHT przez okres co najmniej 6 miesięcy. Potwierdziła ona korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności ogólnej [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 0,61; 95-procentowy przedział ufności (*confidence interval* – 95% CI) 0,39–0,95; tab. III], płynące ze stosowania substytucji hormonalnej w pierwszej dekadzie po menopauzie, a więc u kobiet zdecydowanie młodszych niż w badaniach HERS czy WHI [12].

Kolejna metaanaliza tej samej autorki dotyczyła wpływu terapii hormonalnej na incydenty wieńcowe definiowane jako zawał serca lub zgon sercowy i została podsumowana wnioskiem, iż MHT redukuje liczbę incydentów wieńcowych (tab. IV) [13].

Autorzy, którzy przeprowadzili analizę podgrup kobiet w wieku 50–59 lat w badaniach HERS i WHI, ogłosili, że konieczne jest dalsze zgłębienie omawianego zagadnienia w kontekście nowych badań w młodszej grupie wiekowej [14]. Ostatnie doniesienia zawierające reinterpretacje wspomnianych, a do dziś wyznaczających kanony postępowania, badań klinicznych rzucają nowe spojrzenie na istotę MHT także w kwestii jakości życia kobiety w tym okresie. Interesujące wydaje się zestawienie porównujące ryzyko względne i absolutne różnych rodzajów terapii u kobiet (tab. V). W tym świetle MHT nie jawi się tak dramatycznie jak sugerują to niektóre publikacje.

Tab. V. Porównanie ryzyka absolutnego i względnego różnego rodzaju leczenia u kobiet

Rodzaj terapii	Incydent	OR (95% CI)	Liczba zdarzeń/10 000 osób/rok leczenia
statyny [15]	rak sutka	1,33 (0,79–2,26)	7
raloksyfen [16]	udar mózgu – zgon	1,49 (1,00–2,24)	20
atorwastatyna [17]	udar krwotoczny	1,66 (1,08–2,55)	18
aspiryna [18]	nagły zgon	1,96 (0,91–4,23)	5
aspiryna [19]	krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające przetoczenia krwi	1,40 (1,07–1,83)	2
fenofibrat [20]	śmiertelność całkowita	1,11 (0,95–1,29)	13
rozyglitazon [21]	zawał serca	1,66 (0,73–3,80)	8
β-karoten [22]	rak płuca	1,28 (1,04–1,57)	13

Tab. VI. Ocena całkowitego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w badaniu WHI w podgrupie kobiet w wieku 50–59 lat

	MHT (n = 4476)	Placebo (n = 4356)	OR (95% CI)
choroba niedokrwienna serca	59	61	0,93 (0,65–1,33)
udar	44	37	1,13 (0,73–1,76)
całkowita śmiertelność	69	95	0,70 (0,51–0,96)
razem*	278	278	0,96 (0,81–1,14)

* Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych; z powodu zatoru płuc; raka: sutka, jelita grubego, endometrium; złamań szyjki kości udowej i innych.

Reanaliza zastosowania hormonalnej terapii okresu menopauzy w świetle badań klinicznych

Reanaliza badania WHI dokonana przez jego badaczy pod kątem wieku oraz upływu czasu od menopauzy do włączenia leczenia substytucyjnego wykazała zmniejszenie całkowitej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie kobiet młodszych (50–59 lat) oraz tych, które były leczone krócej niż 10 lat (tab. VI) [24].

Nie wykazano natomiast w tych grupach zmniejszenia incydentów udaru mózgu, lecz być może wiązało się to z małą skutecznością leczenia nadciśnienia w ogóle w tym badaniu. Tak więc autorzy podsumowali, iż MHT, którą zastosowano w badaniu (skoniugowane estrogeny + octan medroksyprogesteronu doustnie), może być bezpiecznie stosowana u kobiet < 60. r.ż. przez okres do 10 lat w celu złagodzenia objawów wypadowych, a u kobiet bez chorób sercowo-naczyniowych nie zwiększa ryzyka ich wystąpienia. Najnowsza analiza badania WHI dokonana przez Toh i wsp., która oceniała ryzyko choroby wieńcowej w czasie pierwszych 10 lat i w zależności od wieku menopauzalnego porównująca grupy stosujące MHT i grupę otrzymującą placebo donosi, iż przy rozpoczęciu MHT w czasie do 10 lat od menopauzy w ciągu pierwszych 2 lat nie obserwowano spadku ryzyka choroby niedokrwiennej serca, a efekt kardioprotekcyjny stawał się widoczny dopiero po 6 latach stosowania MHT [25]. Interpretując ten wynik, można by uznać go za korzystny dla kobiet, bowiem w pierwszym okresie po

menopauzie ryzyko choroby wieńcowej jest małe, a gdy z wiekiem wzrasta, także lepiej działa MHT. Formułowanie jednak wniosków z badań w oparciu o sposób interpretacji, niekiedy dość wyszukanej, trochę nawiązuje do określenia „szklanki z połową wody” – wg jednych jest ona „do połowy pełna”, a wg innych „do połowy pusta”.

Nie bez znaczenia w kontekście rezultatów wspomnianych badań pozostaje także rodzaj, dawka oraz droga podania preparatu hormonalnego.

W USA głównie stosowanymi preparatami są skoniugowane estrogeny końskie (*conjugated equine estrogens* – CEE), w Europie natomiast chętniej podaje się badania z 17-β-estradiolem. W badaniach obserwacyjnych na ogół stosowano samą estrogenową terapię lub sekwencyjną terapię estrogenami ze wstawką progestagenu, natomiast w badaniach HERS i WHI ciągłą terapię skojarzoną estrogenami i progestagenami. Autorzy badania ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) ocenili, iż przeskórne podanie MHT nie zwiększa ryzyka zakrzepicy żyłnej oraz że mikronizowany progesteron wydaje się bezpieczniejszy w aspekcie powikłań zatorowo-zakrzepowych niż pochodne norpregnanu w terapii substytucyjnej po menopauzie [26].

Współczesna bezpieczna MHT powinna opierać się na istotnych przesłankach [27]:

- dobra kwalifikacja pacjentek;
- odpowiednia droga podania hormonu;
- terapia niskodawkowa;
- nowoczesny progestagen.

Przezskórna MHT, której skuteczność w niskich i ultraniskich dawkach potwierdzono, ze względu na korzystny profil metaboliczno-hemodynamiczny, w porównaniu z doustną MHT może stanowić odpowiedni przykład leczenia hormonalnego u kobiet menopauzalnych zarówno z nadciśnieniem tętniczym, jak i innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. VII–IX), przy uwzględnieniu optymalnego leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego choroby sercowo-naczyniowej [28, 29].

Wiele uwagi poświęca się komponentce progestagenowej, zapobiegającej rozrostowi endometrium u kobiet z zachowaną macicą i stosujących estrogenową terapię zastępczą, także jako tej, która zmniejsza korzystny naczynioprotekcyjny wpływ estrogenów. Progestageny dostępne w terapii powodują różnorodne niejednokrotnie przeciwstawne końcowe efekty metaboliczne. Idealny progestagen to taki, który ma bardzo duże powinowactwo do receptora progesteronowego, jest pozbawiony powinowactwa do receptora estrogenowego oraz aktywności androgennej i glukokortykoidowej, a wykazuje aktywność antymineralokortykoidową [30].

Progestageny IV generacji, do których zaliczają się: dienogest, nestoron, octan nomegestrolu, drospirenon, trymegeston mają mniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowego i androgenowego lub są tego powinowactwa w ogóle pozbawione, a profil metaboliczny mają zbliżony do naturalnego progesteronu.

W ostatnich latach dużo pozytywnych opinii zbiera drospirenon, oceniany jako nowoczesna terapia progestagenowa, cechująca się m.in. efektem obniżającym ciśnienie tętnicze, a więc pożądanym u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym [31]. Drospirenon – pochodna spironolaktonu – ma profil farmakologiczny zbliżony do progesteronu i jest pozbawiony aktywności: estrogeno-

wej, androgenowej, glukokortykoidowej oraz wykazuje aktywność antyandrogenną, antymineralokortykoidową (antyaldosteronową) [32]. Na poziomie nerek drospirenon antagonizuje działanie aldosteronu, hamując aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron i wywołuje:

- zmniejszenie retencji Na⁺ i płynów;
- spadek objętości osocza;
- obniżenie ciśnienia tętniczego;
- zmniejszenie masy ciała;
- redukcję obrzęków [33].

Tab. VIII. Zalety i wady przezskórnej hormonalnej terapii okresu menopauzy

Przezskórna MHT	
zalety	wady
niższe dawki hormonów	
zachowanie stałych stężeń hormonów	
nieobecność efektu pierwszego przejścia przez wątrobę	miejscowe reakcje alergiczne
brak zwiększenia stężenia angiotensynogenu	stabszy wpływ na stężenie cholesterolu
nieobecność efektu prozakrzepowego	stabszy wpływ na fibrylizację (PAI-1)
nieobecność zwiększenia wysycenia żółci cholesterollem	mała gama progestagenów dostępnych w formie tej terapii
brak zwiększenia stężenia trójglicerydów	
brak zwiększenia stężenia CRP	
lepszą współpracę w stosowaniu leku	

PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu (plasminogen activator inhibitor 1); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein).

Tab. VII. Zalety i wady doustnej hormonalnej terapii okresu menopauzy

Doustna MHT	
zalety	wady
zmniejszenie stężenia cholesterolu	wyższe dawki hormonów
korzystny wpływ na fibrylizację (zmniejszenie stężenia PAI-1)	dobowe wahania stężeń hormonów
łatwość dawkowania	efekt pierwszego przejścia przez wątrobę
szeroka gama dostępnych progestagenów	zwiększenie stężenia angiotensynogenu
	działanie prozakrzepowe
	zwiększenie wysycenia żółci cholesterollem
	zwiększenie stężenia trójglicerydów
	zwiększenie stężenia CRP
	mniejsza współpraca w przyjmowaniu leku

PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu (plasminogen activator inhibitor 1); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein).

Tab. IX. Korzyści wynikające z redukcji dawek estrogenów w hormonalnej terapii okresu menopauzy

Niskodawkowa terapia estrogenowa
(< 1 mg 17-β-estradiolu doustnie; < 25 μg 17-β-estradiolu przezskórnie; < 0,3 mg CEE doustnie)
zmniejsza ryzyko
zatrzymywania płynów w organizmie; obrzęków, przyrostu masy ciała
bolesnego napięcia piersi
nieprawidłowych krwawień, rozrostu i raka endometrium
raka sutka
jest optymalna
do szybkiego i bezpiecznego niwelowania objawów wypadowych
w profilaktyce osteoporozy
wywiera pozytywny wpływ na cytologię pochwy – zmniejsza atrofię nabłonka
jest bezpieczna dla endometrium, w terapii „ciągłej” skutecznie hamuje rozrost endometrium
nie wpływa na przyrost masy ciała

W badaniu *in vitro* drospirenon dzięki swoim właściwościom antymineralokortykoidowym – zmniejszenie stężenia E-selektyny oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor 1* – PAI-1) – wykazał korzystny wpływ na układ krążenia [34].

Ponieważ jego profil farmakologiczny wyraźnie kontrastuje z profilem starszych progestagenów, ma właściwości kardioprotekcyjne, co czyni go niezwykle przydatnym w uzupełnieniu MHT u kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

W świetle przedstawionych argumentów oraz ostatnio opublikowanych zaleceń Północnoamerykańskiego Towarzystwa Menopauzy (*North American Menopause Society* – NAMS) [35] MHT uznaje się za złoty standard leczenia zmniejszającego uciążliwe objawy naczynioruchowe w okresie menopauzy, jednakże jej wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe nadal wymyka się jednoznacznej ocenie. Rekomendacje towarzystw kardiologicznego, ginekologicznego i menopauzy nie głoszą jednak bezpośredniej zachęty do stosowania MHT w celu profilaktyki sercowo-naczyniowej, ale wskazują, jak wykorzystać efekty działania tej terapii u kobiet – także z nadciśnieniem tętniczym – poprzez optymalne skojarzenie z lekami hipotensyjnymi, o ile MHT została lub będzie zastosowana z innych przyczyn. Profilaktyka wielu chorób wieku menopauzalnego powinna opierać się na kompleksowych działaniach, także na włączeniu w odpowiednim czasie właściwie dobranej do profilu metaboliczno-hemodynamicznego danej kobiety MHT. Zniesie ona wówczas szereg dolegliwości klimakterycznych, pozwalając na utrzymanie lub polepszenie statusu osobistego i zawodowego kobiety oraz wpłynie korzystnie pod wieloma aspektami na jej jakość życia. Należy przypuszczać, że niezależnie od rzeczywistej roli MHT w profilaktyce sercowo-naczyniowej, która może nigdy nie zostać w pełni wyjaśniona, ten rodzaj substytucji hormonalnej będzie stosowany przez wiele kobiet w celu, jakże istotnych dla kobiet, poprawy samopoczucia, wspomnianej jakości życia oraz profilaktyki osteoporozy – również u kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
- 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; 280: 605-13.
- Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 404-14.
- Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
- Hodis HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: new evidence, especially with regard to the heart. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (Suppl 4): S3-12.
- 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.
- Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A, Głuszek J. The effect of hormone replacement therapy on pulse wave velocity and renal function in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertension* 2004; 22 (Suppl 2): S61.
- Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A, Trojnarowska O, Głuszek J. Dissimilar effect of ACE inhibitor and thiazide diuretic on serum uric acid in postmenopausal hypertensive women according to hormone replacement therapy taking. *J Hypertension* 2004; 22 (Suppl 2): S255.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
- Birkhäuser M. Stellungnahme zur postmenopausalen hormontherapie nach WHI und HERS. *J Menopause* 2004; 3: 7-15.
- Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 74-80.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
- 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.
- Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 211-7.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
- Dębski R, Paszkowski T, Pawelczyk L, Pertyński T. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. *Przeegl Menop* 2010; 3: 121-7.

28. Pertyński T, Stachowiak G. Przeszkórna terapia okresu menopauzy – state of the art in 2010. *Przeegl Menopauz* 2010; 2: 71-7.
29. Stachowiak G, Pertyński T. Bezpieczeństwo zakrzepowo-zatorowe przeskórnej terapii hormonalnej. *Przeegl Menopauz* 2008; 6: 285-90.
30. Stachowiak G, Pertyński T. 17 β -estradiol (1 mg) i drospirenon (2 mg) w terapii hormonalnej okresu pomenopauzalnego. *Przeegl Menop* 2010; 1: 1-4.
31. White WB. Drospirenone with 17beta-estradiol in the postmenopausal woman with hypertension. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 1): 25-31.
32. Simoncini T, Genazzani AR. A review of the cardiovascular and breast actions of drospirenone in preclinical studies. *Climacteric* 2010; 13: 22-33.
33. Oelkers W. Drospirenone: a new progestogen with antimineralocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive. *Gynecology Forum* 2002; 7: 6-12.
34. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12: 80-7.
35. 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.