

Czy wybór drogi podawania hormonów w terapii menopauzalnej ma znaczenie dla jej bezpieczeństwa? 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. Tomasz Pertyński – Łódź,

prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Warszawa,

na posiedzeniu 4 kwietnia 2012 r. dokonał przeglądu dostępnej literatury przedmiotu dotyczącej roli drogi podawania hormonów dla profilu bezpieczeństwa menopauzalnej terapii hormonalnej, koncentrując się głównie na wynikach badań o największym poziomie wiarygodności zgodnie z zasadą *evidence based medicine* i zasadami medycyny personalizowanej.

Przegląd Menopauzalny 2012; 3: 161–167

Nie zmniejsza się liczba kobiet dotkniętych znacznie nasilonymi objawami menopauzalnymi, dlatego też istnieje potrzeba uporządkowania aktualnego stanu wiedzy z zakresu medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) i medycyny personalizowanej (indywidualizacji terapii) co do prowadzenia menopauzalnej terapii hormonalnej (MTH) tak, aby korzyści dla zdrowia i jakości życia pacjentek, jakie niesie ona ze sobą, zdecydowanie przeważały nad ryzykiem związanym z jej prowadzeniem. Ważnym elementem tego problemu jest wybór optymalnej drogi podawania hormonów.

Ogromna większość pacjentek stosujących MTH otrzymuje hormony drogą doustną lub transdermalną. Obie najczęściej stosowane drogi podawania hormonów mają zarówno wady, jak i zalety, a główne pomiędzy nimi różnice z punktu widzenia klinicznego dotyczą profilu bezpieczeństwa terapii.

Parenteralna podaż hormonów w ramach MTH niesie ze sobą odmienne niż doustna hormonoterapia skutki metaboliczne. Lek hormonalny podany doustnie, zanim dostanie się do krążenia ogólnego i osiągnie narząd docelowy, musi być wchłonięty w przewodzie pokarmowym, dostać się do krążenia wrotnego, a następnie do wątroby, by tam z jednej strony sam ulec częściowo przemianom metabolicznym (do krążenia ogólnego przechodzi tylko niewielka część podanej dawki), z drugiej zaś wpływając na zmiany metabolizmu komórek wątrobowych. Ten tzw. efekt pierwszego przejścia estrogenów i progestagenów przez wątrobę skutkuje szeregiem zmian metabolicznych, co sprawia, że doustna i przezskórna MTH są w zasadzie dwiema zupełnie różnymi metodami terapii [1]. Różnice farmakodynamiczne pomiędzy doustną a przezskórną hormonoterapią dotyczą wszystkich jej zastosowań, tj. zarówno MTH, jak i antykoncepcji hormonalnej, jakkolwiek konsekwencje kliniczne tych różnic zależą od wieku pacjentki, obciążających ją czynników ryzyka, a także od rodzajów i dawek hormonów.

Główne różnice w metabolicznych efektach działania przezskórnej i doustnej MTH przedstawiono w tabeli I.

Tab. I. Przezskórna vs doustna MTH – różnice efektów metabolicznych [1]

Parametr	Przezskórna MTH	Doustna MTH
$E_1 : E_2$	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	–	↓

RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron; PS – białko antykoagulacyjne S; AT III – antytrombina III, APCR – oporność na aktywowane białko C; PAI-1 – inhibitor aktywacji plazminogenu 1; CRP – białko C-reaktywne; NO – tlenek azotu; IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; SHBG – białko wiążące hormony płciowe; IGF-I – insulinopodobny czynnik wzrostu 1

Mikronizowany 17 β -estradiol (E_2) podany doustnie, po zmetabolizowaniu w przewodzie pokarmowym i wątrobie, dostaje się do krążenia ogólnego głównie jako estron (E_1) i jego siarczan.

Gwałtowny wzrost wątrobowej produkcji białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) w trakcie doustnej MTH to kolejne ograniczenie biodostępności E_2 . Jest to szczególnie widoczne podczas doustnej terapii za pomocą skoniugowanych estrogenów pochodzenia zwierzęcego (*conjugated equine estrogens* – CEE), znacznie silniej niż E_2 indukujących zwiększenie stężeń tego białka [2].

Przezskórna droga podawania estrogenów w postaci plastrów powoduje, że E_2 dociera do narządu docelowego z pominięciem krążenia wrotnego. Dzięki uniknięciu efektu pierwszego przejścia dobową dawkę leku może być wyraźnie zredukowana (ok. 40 razy), a metabolizm hepatocytów ulega minimalnym zmianom w porównaniu z doustną MTH. Ma to swoje określone konsekwencje metaboliczne oraz kliniczne [3].

W przypadku doustnej MTH znacząca część egzogenego E_2 zostaje zmetabolizowana w wątrobie do mało aktywnego E_1 , co powoduje, że stosunek E_1 : E_2 przy tej terapii wzrasta do 5 : 1, podczas gdy przezskórna MTH utrzymuje go na poziomie 1 : 1, co jest wartością charakterystyczną dla kobiet przed menopauzą [4].

Stosowanie w ramach MTH plastrów zapewnia utrzymanie relatywnie stałego poziomu substancji czynnych, bez tak charakterystycznych dla doustnej MTH wahań w stężeniach przyjmowanych hormonów. Stabilny i persystentny profil stężeń zastosowanych w plastrze substancji czynnych zasadniczo różni się od codziennych krótkotrwałych szczytów i spadków stężeń hormonów w surowicy pacjentek przyjmujących preparaty doustne, kiedy to stężenie hormonów spada szybko po zaprzestaniu stosowania, co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do antykoncepcji hormonalnej, kiedy to błąd użytkowniczkowski (zapomnienie przyjęcia kolejnej tabletki) może prowadzić do niepożądanego ciąży. Taka sytuacja jest zdecydowanie mniej prawdopodobna u kobiet stosujących antykoncepcję transdermalną, ponieważ nawet jeśli pacjentka zapomni wymienić plaster, stężenie terapeutyczne utrzymuje się jeszcze przez kolejne 2 dni na skutek uwalniania leku z niewymienionego plastra.

Istnieje wiele scharakteryzowanych poniżej sytuacji klinicznych, gdzie stosowanie przezskórnej i doustnej MTH daje różne efekty kliniczne o istotnym znaczeniu dla bezpieczeństwa terapii.

Choroby tętnic lub choroba niedokrwienna serca

Pierwszym opublikowanym na świecie interdyscyplinarnym stanowiskiem ekspertów z dziedziny ginekologii, endokrynologii i kardiologii na temat wpływu

terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy był konsensus Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Jednym z wniosków tego stanowiska było stwierdzenie: *zastosowanie MTH, szczególnie drogą przezskórną, w okresie okołomenopauzalnym lub wczesnym pomenopauzalnym, nie podnosi ryzyka wystąpienia u nich chorób układu sercowo-naczyniowych, a może działać kardioprotekcyjnie*. Stwierdzenie to poparte jest następującymi opublikowanymi w literaturze przedmiotu dowodami.

Doustne estrogeny poprzez efekt pierwszego przejścia przez wątrobę mogą nasilać syntezę angiotensynogenu, co w konsekwencji zwiększa aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS) z konsekwencjami w postaci wzrostu aktywności reninowej osocza, zwiększenia stężenia angiotensyny II i aldosteronu. Estradiol podawany przezskórnie nie zwiększa natomiast aktywności RAAS, a wywierając działanie wazodylatacyjne, może nawet obniżyć ciśnienie tętnicze [5]. Przezskórne podawanie E_2 w postaci plastrów z cyklicznie stosowanym octanem medroksyprogesteronu (MPA) w ciągu 2 lat spowodowało u zdrowych kobiet po menopauzie obniżenie rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego, spadek stężenia bradykininy, bez wpływu na składowe RAAS.

Ciężenie tętnicze obniżyło się w czasie przezskórnej MTH w 11 na 13 badań, podczas gdy przy stosowaniu doustnej MTH obniżenie ciśnienia uzyskano tylko w 4 na 11 przeprowadzonych badań [6]. Świadczy to o tym, że dla szeregu menopauzalnych kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym przezskórna MTH jest optymalną opcją leczenia hormonalnego.

Wiele z dostępnych danych świadczy o tym, że przezskórna MTH korzystniej niż doustna MTH wpływa na szereg czynników mających wpływ na ryzyko rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca (ChNS) [7]. Podczas stosowania przezskórnej MTH obserwuje się m.in. spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, zmniejszenie stężenia inhibitora aktywacji plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1), fragmentów $_{1+2}$ protrombiny, TXB $_2$, poziomów E-selektyny, białka chemotaktycznego dla monocytów (*monocyte chemotactic protein-1* – MCP-1) i konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme* – ACE). Przezskórna MTH nie zwiększa stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP). Z kolei doustna MTH może podwyższać surowicze poziomy czynnika VII i IX krzepnięcia oraz stężenie CRP i amyloidu a, podobnie jak przezskórna MTH wpływa na PAI-1 i molekuly adhezyjne [8, 9].

Sekwencyjna, przezskórna MTH zawierająca 17 β -estradiol i octan noretysteronu (E_2 + NETA) powoduje większy niż terapia doustna wzrost stężenia NO, a wiadomo, że niski poziom NO to uznany czynnik ry-

zyka chorób serca i naczyń [10]. Można więc wnioskować, że również w przypadku obecności czynników ryzyka ChNS lub samej ChNS plastry powinny być terapią pierwszego wyboru dla kobiet w wieku menopauzalnym wymagających leczenia hormonalnego.

Z niedawno opublikowanego badania wynika, że wpływ plastrów na naczynia (i stan śródbłonna) zależy przede wszystkim od wieku kobiet, a nie od istniejącej już choroby wieńcowej serca (*coronary heart disease* – CHD) – stosując plastry w grupie kobiet 50–80-letnich, stwierdzono bowiem, że korzystny wpływ na stan naczyń (poprawa odpowiedzi naczyniowej na podanie nitratów) występuje jedynie w grupie kobiet pięćdziesięciokilkuletnich, a pozytywna reakcja naczyniowa zanika po 60. roku życia i nie ma związku z występowaniem CHD [11].

Korzystniejszy profil farmakologiczny terapii przezskórnej w stosunku do terapii doustnej wykazali również badacze słożeńscy, którzy zaobserwowali, że tylko pod wpływem plastrów (E_2 + NETA) doszło do zmniejszenia stężenia triglicerydów, a stężenia antytrombiny III (AT III) i CRP nie uległy niekorzystnym zmianom, co obserwowano podczas terapii doustnej [12].

W związku z bardzo dobrze udokumentowaną rolą czynników prozapalnych w etiopatogenezie choroby niedokrwiennej serca szczególną uwagę w ostatnich latach skierowano na indukowanie przez MTH syntezy tych czynników. Niedawno opublikowane badanie japońskie potwierdza korzystny przeciwzapalny efekt działania przezskórnej MTH u kobiet menopauzalnych. Spośród badanych markerów zapalenia w grupie kobiet stosującej plastry zaobserwowano zmniejszenie stężeń interleukiny 7 (IL-7), IL-8, MCP-1 oraz białka zapalnego makrofagów 1β (*macrophage inflammatory protein-1\beta* – MIP-1 β), podczas gdy w tym samym czasie doustna MTH spowodowała jedynie spadek stężeń IL-7 [13].

W ostatnich latach pojawiło się wiele dowodów na to, że najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego charakteryzuje się MTH, na którą składa się przezskórna podaż estradiolu oraz mikronizowany progesteron.

Badania z ostatnich lat wskazują na to, że w odróżnieniu od MTH doustnej, niskodawkowa hormonoterapia transdermalna nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka udaru, szczególnie typu niedokrwiennego.

Choroby żył, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Coraz więcej wiadomo o różnicach pomiędzy przezskórną a doustną MTH w zakresie ich wpływu na homeostazę w układzie żylnym. Jest to szczególnie ważne w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym obserwowanych w trakcie leczenia hormonalnego, które stanowią najczęstsze spośród zagrażających życiu objawów ubocznych MTH. Przezskórna terapia korzystniej niż doustna MTH wpływa na poszczególne

elementy homeostazy żylniej, co powinno predysponować ją do bycia postępowaniem z wyboru dla kobiet w okresie menopauzy obciążonych czynnikami ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism* – VTE), takimi jak np. żyłaki kończyn dolnych lub przewlekła niewydolność żylna, przebyta zakrzepica żył głębokich, otyłość, wrodzone trombofilie [14]. Porównując wpływ różnych dróg podania hormonów na układy krzepnięcia i fibrynolizy, stwierdzono, że niekorzystne zmiany w koagulogramie, w tym zwiększenie stężenia czynnika VII, zwiększenie stężenia F_{1+2} i D-dimerów czy spadek stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), występuje tylko w przypadku doustnej MTH. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w badanych parametrach u kobiet z przezskórną MTH, co potwierdza fakt, że ominięcie krążenia wrotnego przy tej terapii ma korzystny wpływ na wątrobową syntezę białek biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy [15].

Doustna MTH powoduje wystąpienie oporności na aktywowane białko C (*activated protein C resistance* – APCR), czego nie obserwuje się w przypadku przezskórnej MTH [16].

Przezskórna MTH w postaci plastrów u kobiet po menopauzie nie powoduje zmian w aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia, takich jak białko antykoagulacyjne S czy AT III, co często obserwuje się w trakcie doustnej MTH [17].

W badaniu przeprowadzonym na ponad 300 kobietach po menopauzie stwierdzono, że niskodawkowa, przezskórna MTH w postaci plastrów złożonych z E_2 (25 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) i NETA (125 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) miała mniejszy wpływ na zmiany w parametrach układu krzepnięcia niż niskodawkowa doustna MTH (1 mg E_2 + 0,5 mg NETA), która w trakcie 6 miesięcy wywołała zmniejszenie stężenia fibrynogenu ($p < 0,003$), czynnika VII ($p < 0,00001$) i AT III ($p < 0,005$). Przezskórna MTH miała mniejszy wpływ na fibrynolizę niż doustna MTH. Co ważne, nie zaobserwowano również zmian w stężeniach fragmentów protrombiny $_{1+2}$ oraz w oporności na aktywowane białko C (APCR) w trakcie stosowania obydwu typów niskodawkowej MTH [18].

Z kolei w innym badaniu przy zastosowaniu niskich dawek w terapiach przezskórnej i doustnej stwierdzono, że obydwa rodzaje MTH zmniejszyły stężenia P-selektyny, wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1) i homocysteiny, a zwiększenie stężenia metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9) wystąpiło tylko pod wpływem terapii doustnej, co może świadczyć o nieco lepszym przeciwzapalnym, farmakologicznym profilu naczyniowym plastrów niż tabletek [19].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Wykazano, że estrogeny stosowane u kobiet z cukrzycą insulinozależną (*insulin dependent diabetes melli-*

tus – IDDM) zmniejszają stężenia wolnego testosteronu oraz powodują zwiększenie stężenia SHBG, co wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów. Ostatnie doniesienia mówią wyraźnie o możliwej roli pomenopauzalnego hipoe estrogenizmu w rozwoju cukrzycy insulino niezależnej (*non-insulin dependent diabetes mellitus* – NIDDM), a MTH, szczególnie przezskórna, zaczyna się postrzegać za czynnik profilaktyczny w odniesieniu do NIDDM. Stosowanie plastrów uwalniających E_2 u zdrowych, nieotyłych kobiet po menopauzie powoduje redukcję aż o 60% ryzyka częstości występowania tego typu cukrzycy [20]. Również w badaniach HERS i WHI, gdzie stosowano doustną estrogenoterapię (*estrogen therapy* – ET), zaobserwowano (znamienną, choć mniejszą niż w przypadku przezskórnej) redukcję częstości występowania NIDDM, odpowiednio o 35% i 21% [21]. Podczas gdy przezskórna ET korzystnie wpływa na wydzielanie insuliny przez trzustkę w początkowej fazie oraz na eliminację insuliny (czego efektem jest pozytywny wpływ na insulinooporność), doustna ET może pogarszać tolerancję glukozy, co jest związane z nasiloną wątrobową eliminacją insuliny oraz równoczesnym brakiem wyrównawczego wzrostu jej wydzielania przez trzustkę w fazie początkowej. Warto również dodać, że różne progestageny w odmienny sposób wpływają na insulinooporność – i tak np. progesteron i lewonorgestrel mają nań wpływ niekorzystny, natomiast noretysteron nie wykazuje takiego działania [22].

Dyslipidemia

Stosowanie MTH powoduje m.in. zwiększenie stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) (zwłaszcza HDL₂), obniżenie stężenia lipoproteiny o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL), lipoproteiny(a) – Lp(a). Efekty te są silniej zaznaczone podczas terapii doustnej aniżeli przezskórnej. Niekorzystne jest natomiast zwiększenie stężenia triglicerydów (TG) obserwowane w trakcie doustnej MTH. Wzrost zawartości TG przy złożonej MTH doustnej jest zależny od dawki i rodzaju progestagenu.

W odróżnieniu od doustnej, przezskórna MTH zmniejsza stężenie TG oraz korzystnie wpływa na wielkość cząsteczki LDL, co czyni zeń preferowaną formę terapii dla kobiet zarówno z izolowaną hipertroficzną glicerydemią, jak i hipertroficzną glicerydemią potężoną z hipercholesterolemią [23].

Choroby układu pokarmowego

Stosowanie doustnej MTH z oczywistych względów wiąże się z większą, niż ma to miejsce w przypadku przezskórnej MTH, liczbą niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych (m.in. wzdęcia, nudności, wymioty, bóle brzucha), a schorzenia przewodu pokarmowego zwią-

zane z upośledzonym wchłanianiem (np. stany zapalne trzustki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy) wymagają zastosowania parenteralnych dróg podania hormonów. Przezskórna MTH, w przeciwieństwie do doustnej MTH, nie ma wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolu i rozwój (oraz naturalny przebieg) kamicy żółciowej. Omijając krążenie wrotne, przezskórna MTH w znacznie mniejszym stopniu niż doustna wpływa na metabolizm hepatocytów – jest więc z oczywistych względów terapią z wyboru dla pacjentek z umiarkowanie zaburzoną funkcją komórki wątrobowej (np. stany po wirusowym, toksycznym lub jatrogennym uszkodzeniu wątroby), a pozytywne efekty działania estrogenów są zachowane również u kobiet palących tytoń [24].

Otyłość brzuszna, zespół polimetaboliczny

Po menopauzie zwiększa się częstość występowania zespołu polimetabolicznego. Jest to spowodowane głównie redystrybucją tkanki tłuszczowej i pojawieniem się zwiększonej ilości tzw. tłuszczu wisceralnego. Adipocyty tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzusznej produkują szereg substancji mających wpływ na reakcje zapalne, insulinooporność oraz ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Należą do nich adipocytokiny, wśród których wyróżnia się m.in. leptynę, adiponektynę, rezystynę oraz grelinę. Kobiety pomenopauzalne charakteryzują się zwiększonymi stężeniami leptyny i rezystyny oraz zmniejszonymi stężeniami adiponektyny i greliny, co wpływa na insulinooporność. Zastosowanie doustnej ET w grupie kobiet pomenopauzalnych z zespołem polimetabolicznym powoduje zwiększenie stężeń leptyny i rezystyny oraz spadek stężenia greliny. W przypadku przezskórnej ET dochodzi natomiast do wzrostu stężenia adiponektyny i spadku stężenia greliny (przy braku wpływu na leptynę i BMI), co może świadczyć o jej korzystniejszym oddziaływaniu na parametry zespołu polimetabolicznego u kobiet po menopauzie [25].

Gruzoły piersiowe o wysokiej gęstości mammograficznej, rak piersi

Wyniki dużych badań epidemiologicznych, takich jak HERS, WHI czy MWS, mówiące o wzroście częstości raka sutka podczas MTH, dotyczyły wyłącznie doustnej drogi podania hormonów. Różnice w zakresie ryzyka raka piersi podczas doustnej lub transdermalnej MTH nie były przedmiotem badań o najwyższym poziomie wiarygodności wyników (badania kliniczne z randomizacją). Największym dotychczas opublikowanym spośród badań poświęconych temu problemowi było kohortowe badanie E3N wykonane we Francji. Badanie to dotyczyło ponad 80 tysięcy kobiet pomenopauzalnych, u których stwierdzono 2354 przypadki inwazyjnego raka piersi. W badaniu tym nie wykazano wpływu drogi podawania hormo-

nu (doustna lub przezskórna) na ryzyko wystąpienia raka piersi, natomiast zaobserwowano wpływ rodzaju progestagenu na poziom tego ryzyka. Należy jednak zauważyć, że przypadki dwuskładnikowej przezskórnej MTH objęte tym badaniem dotyczyły kobiet otrzymujących estradiol w formie plastrów, a gestagen drogą doustną.

Opublikowano znaczącą liczbę dowodów na to, że wzrost gęstości mammograficznej (*breast mammographic density* – BMD) jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi [26–28]. Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego (wg klasyfikacji gęstości Wolfego) w porównaniu z niską gęstością jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka gruczołu piersiowego do poziomu RR = 5,2 (CI: 3,6–7,5) [29]. W badaniu tym stwierdzono jednocześnie, że szczególnie wysokie ryzyko rozwoju raka miały kobiety z piersią o wysokim BMD, które otrzymywały terapię hormonalną, co by sugerowało synergistyczne kumulowanie tego ryzyka poprzez zestawienie osobniczej skłonności do gęstych mammograficznie piersi ze stosowaniem MTH.

Tak zwane gęste gruczoły piersiowe mogą utrudnić interpretację mammogramów, ponieważ zmiana patologiczna może „ukryć się” w nieprzezierniej mammograficznie tkance piersi. Łatwiej jest oceniać mammogramy, gdy gruczoły piersiowe są w większości zbudowane przez tkankę tłuszczową niż wtedy, gdy mają one bardziej gęstą strukturę ze znaczącym udziałem tkanki gruczołowej. Ponieważ uwidocznienie ogniska nowotworowego w mammografii opiera się na kontraście, dlatego czułość mammografii jest niższa w gęstych gruczołach piersiowych. Gęsta tkanka piersi nie obniża czułości mammografii do zera, ale z pewnością utrudnia jej interpretację [30]. Poza tym badanie gęstych piersi jest bardziej bolesne dla pacjentki [31]. Wzrost gęstości mammograficznej uniemożliwia rozpoznanie w sutku niektórych zmian, np. mikrokalcyfikacji [32]. W przypadkach tzw. gęstych piersi prawdopodobieństwo znalezienia raka w jego wczesnej fazie jest mniejsze, zależne od specyficznych cech tkanki gruczołowej w obrębie tego narządu [33].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że zwiększona gęstość gruczołu piersiowego koreluje z odsetkiem fałszywie negatywnych wyników mammografii [34].

Różne rodzaje MTH wykazują różny potencjał indukowania wzrostu gęstości piersi [35]. Harvey i wsp. [36] zadali sobie trud odpowiedzi na niezwykle ważne z punktu widzenia klinicznego pytanie: czy droga podawania hormonów wpływa na ryzyko wzrostu gęstości mammograficznej? Zbadano ogółem 202 kobiety otrzymujące po randomizacji HTZ na ekwiwalentnym poziomie dawek albo drogą przezskórną (50 µg E₂ + 140 µg NETA) albo doustną (2 mg E₂ + 1 mg NETA). Przed HTZ i po roku jej stosowania u wszystkich pacjentek wykonano szczegółową ocenę mammograficzną przy użyciu technik segmentowania cyfrowego oraz tzw. progowania komputerowego. Wśród pacjentek stosujących HTZ drogą przezskórną stwierdzo-

no po 12 miesiącach jej przyjmowania brak znamienych zmian w gęstości mammograficznej u 66,2%, a znacznego stopnia wzrost BMD jedynie u 4% kobiet. Natomiast w grupie kobiet otrzymujących drogą doustną E₂ i NETA brak zmian w BMD dotyczył tylko 43,1%, zmiany znacznego stopnia zaś aż 15,7% pacjentek. Różnice te okazały się wysoce znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Autorzy formułują następujący wniosek ze swojego badania: *Zastosowanie przezskórnej HTZ wiąże się z mniejszym ryzykiem jatrogennego wzrostu gęstości mammograficznej piersi w porównaniu z terapią doustną*. Podobne wnioski wskazujące na korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii transdermalnej w porównaniu z doustną w odniesieniu do gęstości piersi uzyskali również inni autorzy [37]. Bock i wsp. [38] rekomendują, by u kobiet, u których po wdrożeniu HT wzrasta gęstość mammograficzna piersi, rozważyć zmianę drogi podawania hormonów na transdermalną.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest najbardziej upowszechnionym antyzdrowotnym elementem stylu życia człowieka. Uznaje się, że tytoń stanowi główną przyczynę zagrożenia zdrowia ludności [39]. Polska od ponad ćwierćwiecza pozostaje krajem o jednym z najwyższych na świecie spożyciu tytoniu.

U kobiet palących papierosy wcześniej niż u niepalących dochodzi do menopauzy i szeregu zmian charakterystycznych dla okresu klimakterium [40]. Jest to niewątpliwie związane ze zmniejszeniem stężenia estrogenów w ich organizmie. Stan ten jest spowodowany również stymulacyjnym wpływem dymu tytoniowego na stężenie SHBG, co powoduje znaczne zmniejszenie biodostępności estrogenów u tych kobiet [41]. Palenie papierosów wywiera efekt antyestrogenowy poprzez indukcję syntezy mało aktywnych katecholowych pochodnych estrogenów poprzez aktywację toru 2-hydroksylacji estradiolu [42]. Palenie tytoniu przyspiesza menopauzę również wskutek bezpośredniego wpływu degeneracyjnego wywieranego przez węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym na oocyty [43]. Ostatnie krwawienie miesiączkowe występuje u kobiet palących papierosy średnio 1–1,5 roku wcześniej aniżeli u kobiet niepalących [40].

W przypadku kobiet palących bardzo ważną rolę odgrywa droga podania leku. Tanko i Christiansen w obszernym opracowaniu poglądowym zwracają uwagę na antyestrogenowy efekt palenia tytoniu i podkreślają, że w wielu badaniach podczas podawania leku drogą doustną u palących pacjentek wykazano znacznie (nawet o połowę) zmniejszone stężenie estrogenów we krwi w porównaniu z pacjentkami niepalącymi [44].

Dokładnie takie same wnioski ze swojego badania wyciągnęli Geisler i wsp., zwracając jednocześnie uwagę, że tak znamienne obniżony poziom estrogenów we

krwi nie występuje u pacjentek przyjmujących estrogeny drogą parenteralną [45].

W literaturze przedmiotu można znaleźć opinie, że w odniesieniu do kobiet palących papierosy doustna droga podawania HTZ jest najgorszą z możliwych [24]. W zależności od rodzaju wypalanych papierosów, ich liczby, a także czasu trwania w nałogu palenie może znacznie zredukować lub nawet całkowicie znieść terapeutyczny efekt doustnie podawanych estrogenów. Takich problemów nie obserwuje się w przypadku przezskórnej drogi podawania leku. Ta droga podania pozwala uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i nie wiąże się z preferencyjną indukcją metabolizmu estradiolu w kierunku nieaktywnych produktów jego 2-hydroksylacji.

W doniesieniu z 2004 r. Girdler i wsp. [46] porównali wpływ przezskórnej i doustnej HTZ na układ sercowo-naczyniowy. Sześciomiesięcznym badaniem objęto 82 pacjentki po menopauzie palące papierosy, które podzielono na 3 grupy. Grupa I (31 kobiet) otrzymywała E₂ drogą przezskórną w dawce 0,05 mg/dobę, grupa II (30 kobiet) otrzymywała doustnie CEE w dawce 0,625 mg/dobę, grupa III (21 kobiet) otrzymywała placebo. Wszystkie pacjentki poddane estrogenosubstytucji otrzymywały wg jednakowego schematu te same dawki takiego samego progestagenu (MPA – 2,5 mg/dobę). Autorzy ci sformułowali wniosek, że znacznie lepsze efekty protekcyjne na układ sercowo-naczyniowy wywiera u palaczek hormonalna HTZ podawana drogą parenteralną. U pacjentek otrzymujących estradiol drogą przezskórną zaobserwowano w porównaniu z kobietami suplementowanymi estradiolem *per os* znamienne bardziej nasilone korzystne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego zarówno w spoczynku, jak i po bodźcu stresowym, markerów obwodowego oporu naczyniowego, stężenia norepinefryny w warunkach stresu, wazodylatacji zależnej od śródbłonna oraz receptorowej odpowiedzi β₂-adrenergicznej. Wyniki tej pracy potwierdzają spostrzeżenia Garcii-Fernandeza i wsp. [47], którzy stwierdzili, że palenie papierosów osłabia ochronny wpływ estrogenów podawanych doustnie na śródbłonek naczyniowy.

W pracy z 2003 r. zespół pod kierownictwem Valimaki [48] opisał wpływ przezskórnej terapii estrogenowej na zmiany masy kostnej. Dwuletnim badaniem objęto 148 kobiet po menopauzie w wieku 46–58 lat. Pacjentki palące otrzymywały estradiol drogą doustną lub przezskórną w ekwiwalentnych dawkach. Rezultaty tych badań wskazują na to, że przezskórna terapia estrogenowa w takim samym stopniu chroni przed ryzykiem osteoporozy zarówno kobiety palące, jak i niepalące, czego nie można powiedzieć o terapii doustnej [49, 50].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania dotyczące przezskórnej MTH wyraźnie wskazują na to, że jest to skuteczna

i cechująca się korzystnym profilem bezpieczeństwa terapia dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy. Niewątliwe zalety tego rodzaju MTH, a jednocześnie nieślabnące obawy zarówno lekarzy, jak i pacjentek co do objawów ubocznych MTH spowodowały na przestrzeni ostatnich lat znaczący wzrost procentowego udziału plastrów w globalnym rynku preparatów do MTH. Trend ten jest szczególnie zaznaczony w Europie. Przeskórną MTH winno się preferować przede wszystkim w celu minimalizowania ryzyka zakrzepowo-zatorowego, szczególnie ryzyka rozwoju VTE [51]. Jakkolwiek ciągle brakuje prac z randomizacją porównujących profil bezpieczeństwa tabletek i plastrów stosowanych w ramach MTH, wyniki licznych przeprowadzonych dotychczas badań obserwacyjnych, kohortowych oraz eksperymentalnych sugerują, że transdermalna forma MTH charakteryzuje się korzystniejszym niż doustna profilem bezpieczeństwa i powinna być terapią z wyboru dla dużej populacji kobiet z dolegliwościami klimakterycznymi [52].

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na ww. temat na dzień przeprowadzenia przeglądu literatury. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Pertyński T, Stachowiak G. Przeskórna terapia okresu menopauzy-state of art 2010. *Przeegl Menopauz* 2010; 2: 71-7.
2. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 46: 245-53.
3. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38: 79-91.
4. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. Characterization of a 7 day 17 beta-estradiol transdermal delivery system: pharmacokinetics in healthy postmenopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1996; 17: 459-70.
5. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1000-8.
6. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203.
7. Pertyński T, Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Przeegl Menopauz* 2006; 5: 323-8.
8. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 37-51.
9. Persico N, Mancini F, Artini PG, et al. Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 651-7.
10. Kurtay G, Ozmen B, Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 32-8.

11. Sherwood A, Bower JK, McFetridge-Durdle J, et al. Age moderates the short-term effects of transdermal 17beta-estradiol on endothelium-dependent vascular function in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1782-7.
12. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 643-50.
13. Yasui T, Saijo A, Uemura H, et al. Effects of oral and transdermal estrogen therapies on circulating cytokines and chemokines in postmenopausal women with hysterectomy. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 267-73.
14. Nicolaidis AN. Zakrzepica żył głębokich. *Chir Współcz* 1993; 1: 151-2.
15. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
16. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein—a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
17. Martínez C, Basurto L, Zárate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
18. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in postmenopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb Haemost* 2007; 97: 558-65.
19. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, et al. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause* 2007; 14: 978-84.
20. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
21. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
22. Godsland IF, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
23. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, et al. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause* 2004; 11: 331-6.
24. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45-54.
25. Cagnacci A, Malmusi S, Arangino S, et al. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 65-71.
26. Fronti E, Mancuso S. Early Breast cancer detection. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 269-92.
27. Boutet G, Boisserie-Lacroix M, Trillaud H. [Menopausal hormonal therapies: impact on mammographic breast density]. *J Radiol* 2004; 85: 1673-86.
28. This P. [Hormonal replacement therapy and breast cancer]. *Rev Prat* 2005; 55: 377-82.
29. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 67-72.
30. Santen R. Menopausal hormone therapies: their effect on mammographic density and breast cancer risk. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21 (Suppl 1): 12-6.
31. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
32. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51-6.
33. Tabár L, Dean PB. Mammography and breast cancer: the new era. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82: 319-26.
34. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102: 91-5.
35. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, et al. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196: 433-7.
36. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, et al. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005; 8: 185-92.
37. Houserková D, Matlochová J. [Changes of mammographic and ultrasound image of breast in women undergoing hormonal substitution therapy]. *Ceska Gynecol* 2004; 69: 320-9.
38. Bock K, Hadji P, Duda VF, et al. [Mammographic breast density and breast cancer risk during HRT]. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 217-21.
39. Zatoński W, Przewoźniak K. Palenie tytoniu w Polsce: postawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1996.
40. Tziomalos K, Charsoulis F. Endocrine effects of tobacco smoking. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 664-74.
41. Greenberg G, Thompson SG, Meade TW. Relation between cigarette smoking and use of hormonal replacement therapy for menopausal symptoms. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 26-9.
42. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med* 1986; 315: 1305-9.
43. Paszkowski T, Janeczek L. Stres oksydacyjny po menopauzie. W: Menopauza. Pertyński T (red.). Biblioteka Naukowa Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź 2000; 51-6.
44. Tankó LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004; 11: 104-9.
45. Geisler J, Omsjøl IH, Helle SI, et al. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol* 1999; 162: 265-70.
46. Girdler SS, Hinderliter AL, Wells EC, et al. Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 169-80.
47. García-Fernández R, Pérez-Velasco JG, Concepción-Millán A, et al. Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking. *Clin Cardiol* 2004; 27: 71-3.
48. Välimäki MJ, Laitinen KA, Tähtelä RK, et al. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1213-20.
49. Os I, Høiegggen A, Larsen A, et al. Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and beta-cell function. *J Intern Med* 2003; 253: 232-9.
50. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med* 1992; 116: 716-21.
51. Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
52. Pertyński T, Stachowiak G, Stetkiewicz T. Rola ginekologa w okresie peri- i okołomenopauzalnym. *Przeegl Menopauz* 2007; 2: 63-9.