

# Terapia hormonalna okresu menopauzy – przezskórna droga podania

## *Menopausal hormone therapy: transdermal route of administration*

Małgorzata Bińkowska, Grzegorz Jakiel

I Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2012; 4: 281–286

### Streszczenie

Terapia hormonalna okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) ma udowodnioną skuteczność zarówno w leczeniu objawów naczynioruchowych (uderzeń gorąca i pocenia) oraz ich pośrednich następstw (drażliwości, nerwowości, zaburzeń snu, kłopotów z pamięcią i koncentracją uwagi), jak i objawów atrofii urogenitalnej, które występują u większości kobiet w wyniku niedoboru estradiolu w okresie około- i pomenopauzalnym. Udowodnione jest również zapobieganie osteoporozie i zmniejszenie częstości złamań. Reanaliza wyników badania *Women's Health Initiative* (WHI) uświadomiła różnice pomiędzy wpływem terapii estrogenowej i estrogenowo-progestagenowej oraz znaczenie wieku kobiety i czasu rozpoczęcia terapii krótko po menopauzie w aspekcie oceny indywidualnego bilansu korzyści i potencjalnego ryzyka MHT. Ponadto wyniki badań obserwacyjnych zwracają uwagę na korzyści wynikające z przezskórnej drogi podawania estradiolu. Unikanie metabolicznych i hemostatycznych efektów pierwszego przejścia przez wątrobę wydaje się w istotny sposób zwiększać bezpieczeństwo MHT, przede wszystkim poprzez brak wzrostu częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych.

**Słowa kluczowe:** terapia hormonalna okresu menopauzy, droga doustna, droga przezskórna, estradiol, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

### Summary

Menopausal hormone therapy (MHT) has confirmed effectiveness in the management of both the vasomotor symptoms (hot flushes and sweating) and their indirect consequences (irritability, nervousness, insomnia, memory and concentration problems) and urogenital atrophy symptoms, which are present in most women in perimenopause and postmenopause as a result of estradiol deficiency. The prevention of osteoporosis and reduction of fractures were also proved. Re-analysis of the WHI demonstrated the differences between estrogen and estrogen plus progestin therapy, the effect of age and the time of initiation of the treatment in proximity to menopause on the individual ratio of benefits and risks of MHT. In addition, observational data called our attention to the benefits of the transdermal route of estradiol administration. Avoidance of metabolic and haemostatic effects of the first-pass metabolism in the liver seems to increase the safety of MHT, first of all in aspects of no increased risk of venous thromboembolic complications.

**Key words:** menopausal hormone therapy (MHT), oral route, transdermal route, estradiol, venous thromboembolism.

Terapia hormonalna okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) polega na uzupełnianiu niedoboru estrogenów w okresie okołomenopauzalnym oraz po menopauzie. U kobiet z zachowaną macicą winna być połączona z podawaniem progesteronu lub progestagenu w celu ochrony endometrium.

Terapia hormonalna okresu menopauzy jest bez wątplenia najskuteczniejszą formą terapii objawów naczynioruchowych i atrofii urogenitalnej. Ponadto

ma udowodnioną skuteczność w zapobieganiu osteoporozie oraz zmniejsza częstość złamań osteoporozytycznych.

Terapia ta powinna być traktowana jako jeden z elementów ogólnych działań prozdrowotnych w okresie okołomenopauzalnym, obok okresowych badań profilaktycznych, zaleceń dietetycznych, wspierania aktywności fizycznej, umiarkowanego picia alkoholu i rezygnacji z palenia papierosów [1].

Adres do korespondencji:

Małgorzata Bińkowska, I Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

Międzynarodowe Towarzystwo Menopauzy (*International Menopause Society* – IMS) formułuje 4 główne wskazania do stosowania MHT. Są to:

- objawy naczynioruchowe o umiarkowanym i silnym nasileniu;
- atrofia urogenitalna – terapia może mieć charakter ogólny i/lub miejscowy;
- przedwczesna (do 40. roku życia), jak i wczesna menopauza (do 45. roku życia) – terapia prowadzona co najmniej do średniego wieku menopauzy w danej populacji (51 lat);
- osteoporoza – profilaktyka i leczenie, szczególnie w pierwszej dekadzie życia po menopauzie.

Terapia hormonalna okresu menopauzy powinna być indywidualizowana, dostosowana do potrzeb i preferencji kobiety, uwzględniać przeciwwskazania medyczne wynikające z wywiadu lekarskiego i badań dodatkowych.

Początkowo, w latach 50. XX w. znana była tylko doustna droga podawania skoniugowanych estrogenów końskich (*conjugated equine estrogens* – CEE), a rola progesteronu w ochronie przed estrogenozależnym nowotworzeniem nie była do końca znana. Kilkadziesiąt lat doświadczeń, wiele badań obserwacyjnych oraz główne badania z randomizacją: *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), *Women's Health Initiative* (WHI) dotyczą preparatów doustnych, przede wszystkim stosowania CEE. Ich działania biologiczne są złożone i nie do końca poznane, częściowo odmienne niż syntetycznych postaci estradiolu.

Z czasem progestagen, czyli syntetyczny analog progesteronu, jako że progesteron był rzadko stosowany do czasu pozyskania formy mikronizowanej, dołączany obowiązkowo po publikacjach potwierdzających wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium w wyniku podawania samych estrogenów kobietom z zachowaną macicą, używany był również w postaci doustnej, w dawce dostosowanej do ilości estrogeny i rodzaju prowadzonej terapii (cykliczna, sekwencyjna lub ciągła).

Wieloletnie badania pozwoliły na stopniowe zmniejszanie dawek estrogenów (CEE – z 2,5–1,25 mg do

0,3–0,625 mg, estradiolu – z 4,0 mg do 0,5–2,0 mg), renesans progesteronu w postaci mikronizowanej, jak i wprowadzanie nowych progestagenów (o dodatkowym działaniu antyandrogenowym czy antymineralokortykoidowym) oraz sięganie po nowe drogi podawania MHT.

Drugą pod względem częstości stosowania stała się przezskórna droga stosowania MHT w postaci tzw. systemów przezskórnych, czyli plastrów, dużo rzadziej żelu, emulsji lub aerozolu. Dawka estradiolu uwalnianego w ciągu 24 godzin może wynosić 14–100 µg.

Obok tych dwóch zasadniczych sposobów podawania MHT miejsce w terapii ma droga dopochwowa (tabletki progesteronu, mikrotabletki estradiolu, globulki i kremy estriolu lub skoniugowanych estrogenów, pierścieni estrogenowy), domaciczna (system wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel), rzadziej – podskórna (implanty), bardzo rzadko – domięśniowa (iniekcje). Po krótkim okresie zrezygnowano z drogi wziewnej (inhalacje donosowe).

Każdy doustny preparat estrogenów ulega wchłanianiu w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, następnie poprzez krążenie wrotne dociera do wątroby, w której sam podlega dalszemu metabolizmowi oraz wywołuje szereg istotnych działań, określanych jako tzw. efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. W rezultacie stężenie estrogenów w układzie wrotnym jest 4–5-krotnie większe niż w krwi obwodowej, a współczynnik stężenia estronu do estradiolu staje się нефизjologiczny i wynosi ok. 3.

Przezskórne podawanie 17β-estradiolu w największym stopniu naśladuje podaż endogenego estradiolu.

Terapia hormonalna okresu menopauzy drogą przezskórną wywołuje odmienne skutki metaboliczne w wyniku unikania efektów pierwszego przejścia przez wątrobę, czemu przypisuje się coraz większe znaczenie kliniczne. Współczynnik stężeń w osoczu estronu do estradiolu utrzymuje wartość charakterystyczną dla okresu okołomenopauzalnego i wynosi 1.

Niezależnie od różnic wywołanych drogą podania MHT na biodostępność jego składowych wpływa szereg czynników, które przedstawia tabela I.

Tab. I. Biodostępność preparatów terapii hormonalnej okresu menopauzy w zależności od drogi podania

Droga przezskórna	Droga doustna
<b>osobnicza zmienność wchłaniania</b>	
stan skóry	dieta
przyleganie do skóry	skład soków trawiennych, czynność wątroby
starzenie się skóry	zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego
miejsce aplikacji	interakcje z innymi lekami, suplementami diety, ziołami
reakcje miejscowe (podrażnienie, świąd)	masa ciała
interakcje z kosmetykami	palenie tytoniu
brak wpływu na SHBG (w efekcie tego na frakcję wolnych hormonów – estradiolu, testosteronu)	wpływ na SHBG (wzrost o 67–170%)
monitorowanie osiąganego stężenia estradiolu w osoczu	brak możliwości wiarygodnej oceny osiąganego stężenia estradiolu

SHBG – białko wiążące hormony płciowe (*sex hormone binding globulin*).

W ostatnich latach podkreśla się konieczność indywidualizacji MHT, wydaje się jednak, że jest to odbierane jako niewiele znaczący slogan, a nie działania zmierzające do wyboru terapii naprawdę skrojonej na miarę potrzeb i ograniczeń wynikających z wieku, statusu hormonalnego i stanu zdrowia kobiety.

Dostępność różnych preparatów i dawek estrogenów w postaci doustnej lub przezskórnej oraz gama progestagenów pozwalają na zróżnicowany wybór czasu rozpoczęcia i sposobu prowadzenia MHT. W późnym okresie rozrodczym (fazy –3b i –3a wg STRAW +10 – wg nowego podziału reprodukcyjnego starzenia się kobiety [2]) oraz we wczesnym okresie przejścia menopauzalnego (faza –2) może to być tzw. wstawka progestagenowa w II fazie cyklu, regulująca obfitość i/lub częstość krwawień bądź hormonalna metoda antykoncepcyjna – dwuskładnikowa (tabletki antykoncepcyjne, plaster antykoncepcyjny lub pierścień dopochwowy) lub jednoskładnikowa (system wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel), które w późnym okresie przejścia menopauzalnego (faza –1) należy uzupełnić dotęciem estrogenu w postaci przezskórnej lub doustnej.

Dalsza indywidualizacja w okresie okotopauzalnym (faza od –2 do +1a) powinna uwzględniać zmienne dawki, które znosząc objawy wypadowe, jednocześnie nie prowadzą do występowania objawów ubocznych (wzdęć, uczucia pełności, tkliwości piersi, wzrostu masy ciała) w ramach terapii sekwencyjnej z krwawieniami, uzupełnianie niskodawkowej terapii systemowej leczeniem miejscowym objawów atrofi urogenitalnej i przechodzenie do terapii ciągłej, bez krwawień w okresie pomenopauzalnym (faza +1c do +2).

Wybór drogi podawania MHT powinien być oparty na zrozumieniu różnic wpływających ze sposobu podawania estradiolu oraz wykorzystaniu korzyści metabolicznych i minimalizacji ryzyka, na podstawie indywidualnej oceny stanu układu naczyń tętniczych i żylnych, zagrożenia rozwojem zespołu metabolicznego oraz preferencji kobiety.

### Wpływ drogi podawania estrogenów na lipidy krwi

Doustne podawanie estrogenów prowadzi do korzystnego zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL), zwłaszcza frakcji HDL<sub>2</sub> oraz zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), głównie dzięki zmniejszaniu aterogenicznej frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL). Jednakże jednocześnie dochodzi do niekorzystnego zwiększenia stężenia triglicerydów. Hipertriglicydemia jest wywołana głównie wzrostem wydzielania przez wątrobę lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very-low-density lipoprotein* – VLDL). Nasilenie zmian jest zależne od dawki i rodzaju estrogenu.

Przezskórne podawanie estradiolu ma również korzystny wpływ na lipidy krwi, choć zmiany są słabiej wyrażone. Zwiększenie stężenia cholesterolu HDL jest rzędu 5%, a zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do 10%. W podobnym stopniu – o ok. 10% – zmniejsza się stężenie triglicerydów [3].

Progestagen, w zależności od rodzaju, dawki i drogi podania, może znosić lub nasilać korzystne działania estrogeny. Pochodne 19-nortestosteronu (lewonorgestrel, octan noretisteronu) zmniejszają stężenie triglicerydów, jednak poprzez wpływ na aktywność lipazy wątrobowej mogą zmniejszać korzystne zmiany stężenia cholesterolu HDL. Najczęściej nie prowadzą do zmian stężenia cholesterolu LDL, gdyż mimo zwiększania jego wytwarzania pobudzają również jego klirens.

Umiejętne połączenie estrogeny z progestagenem w MHT może korzystnie wpływać na gospodarkę lipidową.

### Wpływ drogi podawania na markery stanu zapalnego

Stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) – wytwarzanego w wątrobie oraz tętnicach ze zmianami miażdżycowymi, jest wskaźnikiem ryzyka rozwoju chorób naczyń u osób zdrowych oraz czynnikiem rokowniczym u osób z chorobą wieńcową.

Doustne estrogeny wywołują zwiększenie stężenia CRP, choć jednocześnie obserwuje się spadek innych markerów stanu zapalnego: E-selektyny, międzykomórkowej molekule adhezyjnej 1 (*intercellular adhesion molecule-1* – IAM-1), molekule adhezyjnej 1 komórki naczyniowej (*vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1), białka chemotaktycznego dla monocytów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF-α). Wpływ doustnych estrogenów na stężenie interleukiny 6 (IL-6) jest niejednoznaczny.

Estradiol przezskórny w żadnym stopniu nie wpływa na stężenie CRP, a korzystnie wpływa na inne markery stanu zapalnego naczyń.

### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Estrogeny, niezależnie od drogi podania, wywołują rozszerzenie naczyń w efekcie pobudzania syntazy tlenku azotu (eNOS) oraz wytwarzania śródbłonkowego tlenku azotu (eNO), który rozszerza naczynia oraz wpływa korzystnie na czynność płytek krwi, dodatkowo hamując powstawanie molekuł adhezyjnych i proliferację mięśni gładkich naczyń.

Skoro zwiększone stężenie CRP jest uznawane za czynnik ryzyka chorób naczyń wieńcowych, to jego zwiększenie pod wpływem estrogenów podawanych drogą doustną należy traktować jako efekt niekorzyst-

ny, przede wszystkim jeśli towarzyszy temu wzrost wartości innych wykładników stanu zapalnego naczyń, np. IL-6 lub wywiad chorobowy.

Efektom pierwszego przejścia przez wątrobę jest również pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron i wynikający z tego potencjalny wzrost ciśnienia tętniczego, czego nie obserwuje się przy podaniu przezskórnym.

### Ryzyko udaru niedokrwiennego

Doustna terapia estrogenowa, jak i estrogenowo-progestagenowa zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego u przeciętnie zdrowych kobiet po menopauzie, szczególnie gdy MHT rozpoczyna się po 60. roku życia (tab. II). Tymczasem wyniki dużego obserwacyjnego badania sugerują, że estradiol podawany drogą przezskórną w dawce do 50 µg/dobę włącznie nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia udaru [4].

Rozbieżny wpływ drogi stosowania estradiolu na lipidy krwi i markery stanu zapalnego naczyń odzwierciedla dyskretnie odmienne działanie na naczynia tętnicze. Ocena wieku kobiety, masy ciała, wskaźnika talia–biodro, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, tolerancji glukozy, palenia papierosów i wywiadu osobistego, w tym przebiegu ciąż (nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa) oraz wywiadu rodzinnego pozwalają na wstępną ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych w obrębie naczyń wieńcowych i mózgowych, a tym samym świadomy wybór optymalnej drogi podawania MHT.

### Wpływ drogi podania estradiolu na układ krzepnięcia

Wynikiem doustnego podawania estrogenów jest metaboliczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, powodujący m.in. pobudzenie syntezy osoczowych czynników krzepnięcia VII i IX, fragmentów protrombiny 1 i 2, metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej 2 i 9 (*matrix metalloproteinases 2, 9* – MMP-2, MMP-9), skutkujące zwiększeniem krzepliwości krwi. Dodatkowym efektem doustnej substytucji estrogenów jest wzrost częstości występowania nabytej oporności na aktywne białko C (*activated protein C resistance* – APC-R) oraz zmniejszenie stężenia antytrombiny [5].

Przezskórne podanie estradiolu jest pozbawione tych niekorzystnych działań prozakrzepowych, a nawet prowadzi do zmniejszenia stężenia czynnika VII [6].

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wyniki badań obserwacyjnych oraz badania WHI wskazują jednoznacznie, że stosowanie doustnej MHT zwiększa ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Względne ryzyko (*relative risk* – RR) dla kobiet stosujących MHT doustną wynosi 2,5 [95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 1,9–3,4]. Zakrzepica żył głębokich pozostaje powikłaniem rzadkim, oznacza jednak 18 dodatkowych przypadków na 10 000 kobiet stosujących leczenie estrogenowo-progestagenowe oraz 7 dodatkowych przypadków na 10 000 kobiet stosujących leczenie samymi estrogenami. Zależy również od wieku kobiet – ryzyko jest niższe wśród kobiet rozpoczynających MHT przed 60. rokiem życia, oraz od masy ciała – u kobiet otyłych [wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>] ryzyko ŻChZZ rośnie 3-krotnie.

Dowodem na to, że doustna droga podania MHT ma wpływ na występowanie epizodów ŻChZZ jest ustępowanie podwyższonego ryzyka zakrzepicy wkrótce po zakończeniu terapii. Fakt ten potwierdza przeprowadzona 3-letnia obserwacja kobiet wcześniej uczestniczących w badaniu WHI [7]. Dochodzi więc raczej do pobudzenia układu krzepnięcia, a nie trwałego uszkodzenia naczyń żylnych [8].

W trzech dużych badaniach obserwacyjnych: *Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER) [5], *Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale* (E3N) [9], *UK General Practice Research Database* (GPRD) [10] stwierdzono, że w trakcie stosowania MHT drogą przezskórną ryzyko wystąpienia ŻChZZ nie wzrasta. Względne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosi 1,2 (95% CI 0,9–1,7) na podstawie metaanalizy 7 badań kliniczno-kontrolnych i 1 pracy kohortowej. Wyniki badania ESTHER wskazały również, że nawet u kobiet obciążonych trombofilią lub kobiet otyłych nie obserwowano dalszego wzrostu ryzyka ŻChZZ podczas stosowania estradiolu podawanego przezskórnym [11].

Aktualne stanowiska międzynarodowych towarzystw naukowych o zależności pomiędzy drogą podania estrogenów a ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych przedstawia tabela III.

**Tab. II.** Bezwzględne ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w obu ramionach hormonalnych badania *Women's Health Initiative* w stosunku do placebo na 10 000 kobiet na rok [14, 15]

wiek rozpoczęcia MHT [lata]	50–59	60–69	70–79
estrogen (CEE 0,625 mg) + progestagen (MPA 2,5 mg)	+4/10 000	+9/10 000	+13/10 000
estrogen (CEE 0,625 mg)	+1/10 000	+17/10 000	+22/10 000

MHT – terapia hormonalna okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy*); CEE – skoniugowane estrogeny końskie (*conjugated equine estrogen*); MPA – octan medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate*).

**Tab. III.** Terapia hormonalna okresu menopauzy a ryzyko wystąpienia ŻChZZ – rekomendacje i stanowiska (modyfikacja na podstawie [18])

**North American Menopause Society 2012 [16]**

„Wyniki ograniczonej liczby badań obserwacyjnych sugerują mniejsze ryzyko ŻChZZ podczas przezskórnej podawania estrogenów w stosunku do drogi doustnej. Brak jest jednak nadzorowanych badań porównawczych z randomizacją”.

**International Menopause Society 2011 [1]**

„Ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest mniejsze podczas stosowania przezskórnej estradiolu niż przy estradiolu podawanym drogą doustną”. „Przezskórne stosowanie estrogenów może zapobiegać ŻChZZ dzięki unikaniu metabolicznych efektów pierwszego przejścia przez wątrobę”.

„Stosowanie nie doustnego 17β-estradiolu (ale nie etynyloestradiolu), dzięki unikaniu efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, może być polecane kobietom z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ”.

**Endocrine Society 2010 [17]**

„Na podstawie wyników badań obserwacyjnych, ale nie badań nadzorowanych z randomizacją, estrogeny podawane drogą przezskórną nie podwyższają ryzyka wystąpienia ŻChZZ (C)”.

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Jednocześnie coraz częściej zwraca się uwagę na istotną rolę progestagenu, który dodatkowo może zwiększać ryzyko wystąpienia ŻChZZ, zwłaszcza postaci o wysokiej aktywności progestagenu, poprzez wpływ na zastój żylny, podobny do obserwowanego w fazie lutealnej cyklu [12].

Niekorzystne zmiany w układzie krzepnięcia, do jakich dochodzi pod wpływem estrogenów doustnych, a w konsekwencji podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, skłania do wyodrębnienia kobiet o wyższym ryzyku schorzeń naczyń żylnych na podstawie wywiadu osobistego, przebiegu ciąży, stosowania dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej, pomiaru masy ciała, palenia papierosów, obciążonego wywiadu rodzinnego oraz badania fizykalnego.

### Metabolizm węglowodanów

Niezależnie od drogi podania obserwuje się korzystne działanie estrogenów na oporność insulinową i stężenie glukozy. Istotne znaczenie ma wybór rodzaju progestagenu.

### Palenie tytoniu

U kobiet palących przezskórne podanie estradiolu wywołuje korzystniejszą odpowiedź naczyniową – spadek oporu i napięcia naczyniowego, lepkości krwi, zmniejszenie stężenia norepinefryny i tromboksanu B<sub>2</sub>.

### Choroby pęcherzyka żółciowego

Terapia doustna zwiększa w nieznaczny sposób częstość wykonywania cholecysektomii. W prospektywnym kohortowym badaniu *Million Women Study* (MWS) stwierdzono wzrost częstości hospitalizacji z powodu chorób pęcherzyka żółciowego u kobiet stosujących doustną MHT (RR 1,64; 95% CI 1,58–1,69) oraz przeprowadzanych zabiegów usunięcia pęcherzyka żółciowego [13].

### Podsumowanie

W ocenie wskazań do MHT, jej rodzaju, dawek i drogi stosowania należy brać pod uwagę: wiek kobiety,

**Tab. IV.** Szczególne wskazania do wyboru przezskórnej formy podania terapii hormonalnej okresu menopauzy

prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami (antagoniści receptora H<sub>2</sub>, inhibitory pompy protonowej, niektóre antybiotyki, niektóre preparaty przeciwdrgawkowe, dziurawiec zwyczajny, mieszanki preparatów ziółowych)

podwyższone ryzyko wystąpienia ŻChZZ

hipertriglicerydemia (spontaniczna lub nasilana estrogenem podanym doustnie)

otyłość

zespół metaboliczny

nadciśnienie tętnicze

palenie tytoniu

potencjalne i potwierdzone zaburzenia wchłaniania (zespół drażliwego jelita, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

choroby pęcherzyka żółciowego

upośledzenie czynności wątroby

zmniejszenie lub utrata potrzeb seksualnych

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

rodzaj i czas trwania menopauzy, charakter i nasilenie dolegliwości związanych z niedoborem estrogenów, stopień, w jakim objawy menopauzalne obniżają jakość jej życia, potencjalne działania ochronne, obejmujące zwłaszcza układ kostny i układ krążenia.

Wywiad osobisty i rodzinny oraz dodatkowe badania laboratoryjne i diagnostyczne pozwalają na ocenę ewentualnych przeciwwskazań do MHT.

Dodatkowym ważnym czynnikiem, który wydaje się istotnie wpływać na bezpieczeństwo prowadzonej MHT, jest wybór drogi jej podawania.

Tabela IV przedstawia szczególne wskazania do wyboru przezskórnej drogi stosowania estradiolu. W innych sytuacjach klinicznych warto w sposób świadomy dobierać składowe MHT i proponowane dawki.

Podstawowym celem MHT jest poprawa jakości życia kobiety w trudnym czasie drastycznych zmian hormonalnych, jakim jest okres okołomenopauzalny oraz zmniejszanie następstw metabolicznych długotrwałego niedoboru estradiolu w okresie pomenopauzalnym, przy maksymalnym ograniczaniu potencjalnego ryzyka terapii. Jednym zdaniem – lepsze i dłuższe życie.

## Piśmiennictwo

1. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. for the STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15: 105-14.
3. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 885-93.
4. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: 2519.
5. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
6. Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15 (Suppl 1): 11-7.
7. Heis G, Wallace R, Anderson GL, et al. WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-45.
8. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 255-64.
9. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340-5.
10. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-86.
11. Canonico M, Oger E, Conrad J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259-65.
12. Canonico M, Oger EO, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestagens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
13. Liu B, Beral V, Balkwill A, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: 386.
14. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-84.
15. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425-34.
16. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
17. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-66.
18. Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15 (Suppl 1): 3-10.