

Menopauza chirurgiczna – korzyści wczesnie wdrożonej estrogenosubstytucji

Surgical menopause – benefits early initiation estrogen replacement therapy

Tomasz Paszkowski, Ewa Woźniakowska

Wycięcie macicy z obustronną salpingo-ooforektomią (TAH&BSO) stosunkowo często wykonywane jest u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Menopauza chirurgiczna wywołana obustronną ooforektomią u kobiet w wieku przedmenopauzalnym prowadzi zawsze do nagłego i krytycznego spadku stężenia hormonów płciowych w surowicy. Obniżenie poziomu estrogenemii po usunięciu jajników u kobiet przed menopauzą, w efekcie krótkoterminowym prowadzi do pojawienia się ostrych objawów wypadowych oraz ogólnoustrojowych konsekwencji zdrowotnych. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat korzyści wczesnie wdrożonej estrogenowej terapii zastępczej.

Słowa kluczowe: estrogenowa terapia zastępcza, menopauza chirurgiczna

(Przegląd Menopauzalny 2004; 6: 33–39)

Wycięcie macicy z obustronną salpingo-ooforektomią (TAH&BSO) jest wykonywane stosunkowo często u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Według danych *Center for Disease Control and Prevention* w latach 1988–93 u 50–60% pacjentek w 5. dekadzie życia w trakcie histerektomii wykonywanej z powodu łagodnych zmian, usuwano jednocześnie obustronnie jajniki [1]. Usunięcie jajników u kobiet przed menopauzą, bez włączenia estrogenowej terapii zastępczej, naraża je na poważne konsekwencje zdrowotne niedoboru estrogenów w mechanizmie menopauzy chirurgicznej.

W różnych ośrodkach obowiązują różne zasady postępowania z jajnikami podczas histerektomii, wykonywanej z powodu łagodnych zmian u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Aktualnie przeważają opinie, by u wszystkich kobiet powyżej 45. roku życia rozważyć rozszerzenie histerektomii o obustronną salpingo-ooforektomię [2, 3].

Decyzja o ewentualnym usunięciu jajników powinna być podjęta przed operacją, w czasie rozmowy lekarskiej z pacjentką, biorąc pod uwagę jej indywidualne poglądy dotyczące postrzegania własnego ciała i seksualności, po dokładnym przedstawieniu korzyści płynących z funkcjonowania jajników, zagrożenia nowotworami jajnika oraz ryzyka ponownej operacji z powodu łagodnych zmian przydatków [3].

Ryzyko rozwoju raka jajnika jest podstawową przesłanką usuwania jajników podczas histerektomii wykonywanej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Według DiSaia, na podstawie analizy danych dotyczących zachorowalności na raka jajnika, można byłoby zapobiec co najmniej 1 000 przypadków raka jajnika, gdyby u kobiet po 40. roku życia podczas histerektomii usuwane były obustronnie jajniki [2].

Menopauza chirurgiczna wywołana obustronną ooforektomią u kobiet w wieku przedmenopauzalnym prowadzi zawsze do nagłego i krytycznego spadku stężenia estrogenów i androgenów w surowicy [4–8]. W 2. dobie po

III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej im. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski



TAH&BSO wykonanej u kobiet przed menopauzą stwierdzono spadek poziomu 17β -estradiolu (E_2) do poziomu charakterystycznego dla menopauzy naturalnej, stanowiącego ok. 10% wartości przedoperacyjnej [7]. Marianowski i wsp. wykazali w surowicy kobiet przedmenopauzalnych po usunięciu jajników gwałtowny spadek poziomu E_2 już w 1. dobie po operacji, a najniższy poziom w 3. dobie, łącznie z pojawieniem się objawów wypadowych [8]. Dramatyczny spadek poziomu estrogenemii po TAH&BSO potwierdza także ocena stężenia 17β -estradiolu w 9. dobie po operacji – wartości były zbliżone do wartości stwierdzanych u kobiet z naturalną menopauzą [6]. Jak podaje literatura, u kobiet po menopauzie chirurgicznej występuje również rzeczywisty niedobór androgenów [4, 5, 9]. W ciągu 24–48 godz. po operacji poziom testosteronu obniża się do ok. 5,0 ng/dl i jest podobny do poziomu występującego kilka lat po menopauzie naturalnej [5].

Krytyczne obniżenie poziomu estrogenemii po usunięciu jajników u kobiet przed menopauzą w efekcie krótkoterminowym prowadzi do pojawienia się ostrych objawów wypadowych. Pacjentki cierpią z powodu nasilonych uderzeń gorąca, nocnych potów, zaburzeń snu oraz wahań nastroju [5, 10]. Utrzymująca się hipoestrogenemia prowadzi do przyspieszonej utraty kolagenu i starzenia się skóry oraz nasilonej atrofii tkanek układu moczowo-płciowego i zaburzeń seksualnych. Ograniczeniu ulegają zdolności poznawcze i pogarsza się pamięć. Wszystkie te elementy powodują pogorszenie jakości życia. Przewlekły niedobór estrogenów wywiera niekorzystny wpływ na układ krążenia oraz kości, jest przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i osteoporozy. Nie bez znaczenia wydaje się pozostawać poziom estrogenemii w kontekście zaburzeń nastroju oraz choroby Alzheimera.

Niedobór androgenów jest przyczyną stopniowej utraty masy kostnej, zmniejszenia napięcia mięśniowego, niekorzystnej zmiany wskaźnika talia-biodra, a w szczególności utraty popędu płciowego i pogorszenia ogólnego samopoczucia [4, 5, 9].

Hormonalna terapia zastępcza jest rekomendowana u większości kobiet po menopauzie chirurgicznej z powodu obustronnej salpingo-ooforektomii [11]. U kobiet bez jajnikowego źródła hormonów płciowych należy rozważyć zastosowanie terapii estrogenowej lub estrogenowo-androgenowej [5, 12]. Langenberg i wsp. stwierdzili, że w grupie 1 299 kobiet poddanych histerektomii aż 40% stanowiły kobiety poddane obustronnej salpingo-ooforektomii przed naturalną menopauzą. Wśród tych pacjentek hormonalną terapię zastępczą po 3 mies. od operacji stosowało aż 89% kobiet, a po 24 mies. odsetek pacjentek stosujących HTZ obniżył się nieznacznie do 85% [11]. Khastagir i wsp. w grupie 200 pacjentek stwierdzili, że aż 87,1% wyraziło zgodę na proponowany zabieg usunięcia macicy wraz z przydatkami, zaś 76,3%

przyjęło propozycję rozpoczęcia hormonalnej terapii zastępczej po zabiegu. W efekcie 2-letniej obserwacji tych pacjentek ustalono, że 94,8% pacjentek kontynuowało terapię hormonalną rozpoczętą po zabiegu [13].

Menopauza wywołana interwencją chirurgiczną, podobnie jak naturalna, prowadzi do wzrostu zagrożenia chorobami układu sercowo-naczyniowego [14–16]. Większa zachorowalność na chorobę wieńcową wśród kobiet po menopauzie wydaje się częściowo wynikać z utraty ochronnego działania endogennych estrogenów. Hipotezę tę potwierdza gwałtowny wzrost częstości występowania choroby wieńcowej u kobiet po menopauzie spowodowanej chirurgicznie – ryzyko wzrostu u nich prawie 2-krotnie [17]. Lobo podaje, że ryzyko zawału serca po ooforektomii u kobiet premenopauzalnych przed 35. rokiem życia może wzrastać nawet 7-krotnie [18]. W dużym badaniu *Nurses's Health Study* stwierdzono znaczny wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie chirurgicznej, nie zaobserwowano wzrostu tego ryzyka u pacjentek po TAH&BSO, które stosowały estrogenową terapię zastępczą [19]. Liczne badania podkreślają kardioprotekcyjne działania egzogennych estrogenów, szczególnie u kobiet zdrowych [15–17].

Niedobór estrogenów wpływa niekorzystnie na profil lipidowy [20]. Okres menopauzy wiąże się ze wzrostem całkowitego stężenia cholesterolu we krwi o 15%, o 25% wzrasta stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Stężenie trójglicerydów zwiększa się o 10% [21]. Kritz-Silvestein i wsp. stwierdzili u kobiet po TAH&BSO wyraźnie wyższe wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów w porównaniu do grupy kobiet, u których wykonano histerektomię bez usuwania jajników [22]. Po menopauzie zarówno naturalnej, jak i chirurgicznej o ok. 25% zmniejsza się stężenie cholesterolu, związanego z frakcją lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Charakterystyczne jest zwiększenie stężenia lipoproteiny (a) [LP(a)], której podwyższony poziom w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet [21, 23].

Na podstawie szeregu badań obserwacyjnych stwierdzono, że substytucja estrogenowa po menopauzie poprawia aterogeny profil lipidów [24]. Bruschi i wsp. wykazali u pacjentek premenopauzalnych po TAH&BSO znaczny wzrost stężenia Lp(a) po 3 mies. od zabiegu, a cholesterolu całkowitego i LDL już po 2 mies. Poziom cholesterolu HDL obniżył się znacznie po 3 mies. Po 6 mies. estrogenowej terapii zastępczej poziom Lp(a), cholesterolu całkowitego i LDL uległ istotnemu obniżeniu, a poziom cholesterolu HDL wzrósł o 24% [25]. Według Aygena i wsp. w grupie kobiet po usunięciu jajników wprowadzenie HTZ w ciągu 10–16 mies. po zabie-



gu doprowadziło do istotnego obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, natomiast u kobiet, u których leczenie to rozpoczęto 55–65 mies. po zabiegu uzyskano jedynie obniżenie stężenia trójglicerydów [26]. Wyniki badań własnych wskazują na korzystny wpływ HTZ pod postacią 40 µg estradiolu transdermalnie i 2 razy 50 mg progesteronu dopochwowo na profil lipidowy pacjentek po 3 i 6 mies. terapii. Szczególnie istotne jest znamienne statystycznie obniżenie wskaźnika aterogenezy (stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL), który jest najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem klinicznym statusu lipidowego [27].

Wyniki badań u kobiet po menopauzie wykazały, że korzystny wpływ estrogenoterapii na układ sercowo-naczyniowy obejmuje wielokierunkowe oddziaływania, polegające na neutralizacji reaktywnych form tlenu, regulacji aktywności enzymów oksydacyjnych, a także indukcji produkcji tlenu azotu. Zaobserwowano znamienne wzrost zawartości produktów nadtlenu lipiidów oraz spadek całkowitej pojemności antyoksydacyjnej w surowicy krwi w 48 godz. po wycięciu macicy z przydatkami. U pacjentek, u których zastosowano estrogenową terapię zastępczą, 24 godz. po jej wdrożeniu stwierdzono znamienne spadki intensywności peroksydacji lipidów oraz wzrost potencjału przeciwutleniającego [28].

Wyniki badań poświęconych kardioprotekcyjnemu działaniu hormonalnej terapii zastępczej są jednak niejednoznaczne. Wyniki badań HERS II oraz WHI (ramię estrogenowo-progestagenowe) wskazują na zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą [29, 30]. Warto przypomnieć zaskakujący wniosek z ramienia estrogenowego badania WHI, dotyczącego pacjentek po ooforektomii, donoszący o spadku ryzyka ostrych epizodów choroby niedokrwiennej serca [31].

Po menopauzie, w związku z obniżeniem poziomu estrogenemii obserwuje się zmiany poziomu białek układu krzepnięcia i fibrynolizy [24, 32].

Gebara i wsp. na podstawie *Framingham Offspring Study* stwierdzili, że niedobór estrogenów w grupie pacjentek po menopauzie chirurgicznej i naturalnej, które nie przyjmują hormonalnej terapii zastępczej jest związany ze znacznym wzrostem poziomu PAI-1 i TPA, w porównaniu do tych, które stosują HTZ [33]. Inni autorzy porównali wpływ doustnej i przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej (ETZ), stosowanej u pacjentek po histerektomii z przydatkami na parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Wśród parametrów fibrynolizy doustna ETZ powodowała skrócenie czasu lizy skrzepu w euglobulinach oraz spadek poziomu TPA oraz aktywności PAI-1. Zaobserwowano obniżenie poziomu fibrynogenu zarówno w przypadku doustnej, jak i przezskórnej ETZ [34].

Wiele badań wskazuje, że wzrost stężenia homocysteiny (HCY) po menopauzie jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

[35, 36]. Trombogenicne i aterogeniczne działania HCY są wielokierunkowe [37–39].

Wyniki badań własnych wskazują, że we wczesnym okresie pooperacyjnym po TAH&BSO, wykonanym u kobiet w wieku przedmenopauzalnym dochodzi do wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy krwi żyłnej. Zaobserwowany wzrost może mieć związek z głęboką hipoenestrogenemią stwierdzaną po zabiegu. W 24 godz. po wdrożeniu w 2. dobie estrogenowej przezskórnej terapii zastępczej w dawce 100 µg/24 godz. stężenie homocysteiny istotnie obniżyło się, do poziomu nieróżniącego się od wartości przedoperacyjnych. ETZ może być czynnikiem normalizującym stężenie homocysteiny już w 3. dobie po zabiegu [40].

Niesłuchowska-Frydrych i wsp. u pacjentek, u których zastosowano HTZ od 3. doby po histerektomii z przydatkami nie obserwowali w okresie okołoperacyjnym objawów i wzrostu ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jednocześnie stwierdzili, że włączenie HTZ w związku ze zniesieniem uciążliwych objawów związanych z niedoborem estrogenów ułatwia prowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej [41].

Ramię estrogenowe badania WHI wskazuje na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentek po ooforektomii, przyjmujących skoniugowane końskie estrogeny. Wzrost ryzyka był statystycznie istotny tylko w przypadku zakrzepicy żył głębokich [31]. Trzeba jednak pamiętać, że populację badaną stanowiły kobiety o średniej wieku powyżej 60. roku życia, u których w dużym odsetku obserwowano czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej.

Niezwykle ważnym czynnikiem ryzyka stosowania hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek po histerektomii z przydatkami jest rak sutka. Li i wsp. stwierdzili 1,8 razy większe ryzyko rozwoju raka piersi u pacjentek stosujących terapię estrogenowo-progestagenową w porównaniu z grupą przyjmującą estrogenową terapię zastępczą. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu u pacjentek przyjmujących tylko estrogeny [42]. Wyniki niedawno zakończonego ramienia estrogenowego badania WHI również wskazują na spadek ryzyka zapadalności na raka sutka u pacjentek przyjmujących same estrogeny [31]. Ważny wydaje się także wpływ HTZ na gęstość mammograficzną sutka w aspekcie diagnostyki zmian patologicznych w sutku. Sendag i wsp. wykazali znacznie rzadszy wzrost gęstości mammograficznej sutka wśród pacjentek przyjmujących tylko estrogeny (3,9%) w porównaniu do stosujących terapię estrogenowo-progestagenową (31,1%) [43]. Inni badacze podają większą częstość wzrostu gęstości mammograficznej u pacjentek stosujących estrogenosubstytucję (8,7–18%) [44, 45].

Osteoporoza jest poważnym problemem zdrowotnym u kobiet po menopauzie. W 1993 r. na konferencji uzgodnień poświęconej osteoporozie zdefiniowano ją



następująco: *układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się małą masą kostną oraz zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, co zwiększa łamliwość kości i podatność na złamania* [46].

Menopauza przyspiesza utratę masy kostnej, związaną z wiekiem. Kobieta w okresie pomenopauzalnym traci ok. 2% masy kostnej w ciągu roku, utrata masy kostnej jest najszybsza w ciągu pierwszych 10 lat po menopauzie [47]. Zmniejszenie masy kostnej w ciągu całego życia może wynosić 30–40% szczytowej masy kostnej [46]. Ma to szczególne znaczenie dla kobiet, u których menopauza wystąpiła wcześniej. Kobiety, poddane menopauzie chirurgicznej tracą korzystne oddziaływanie endogennych estrogenów średnio 6–7 lat wcześniej niż ma to miejsce w przypadku menopauzy naturalnej.

Zgodnie ze stanowiskiem *American College of Obstetricians and Gynecologists* oraz *American College of Physicians*, długi okres niedoboru estrogenów (wiele lat po menopauzie, wczesna menopauza i usunięcie jajników) należy do głównych klinicznych czynników ryzyka osteoporozy i jest bezwzględny wskazaniem do wykonania pomiaru gęstości masy kostnej (badania densytometrycznego) [48].

Niedawno opublikowano wyniki Narodowego Programu Oceny Ryzyka Osteoporozy (*National Osteoporosis Risk Assessment NORA*). W próbie NORA znaczna liczebność badanej grupy pozwoliła na potwierdzenie, że liczba lat upływających od menopauzy wiązała się ze znamienne większym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, niezależnie od wieku tylko u tych kobiet, u których od menopauzy upłynęło więcej niż 30 lat. Ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia osteoporozy wiązało się wcześniejsze bądź aktualne przyjmowanie estrogenów po okresie menopauzy [49].

Estrogeny regulują wchłanianie i wydalanie wapnia z ustroju przez bezpośredni i pośredni wpływ na hormony regulujące gospodarkę wapniową: parathormon (PTH), kalcytoninę, aktywną witaminę D oraz receptory wapniowe w ścianach jelita. Estrogeny odgrywają również ważną rolę w regulacji produkcji cytokin, hamują ekspresję genu interleukiny 6 (IL-6), związanej z hamowaniem rozwoju osteoklastów. Cantatore stwierdził, że u pacjentek po histerektomii z ooforektomią, u których nie zastosowano estrogenosubstytucji wzrosła aktywność w surowicy fosfatazy alkalicznej, stężenie parathormonu oraz poziomu IL-6 i IL-1. W grupie pacjentek z zastosowaną estrogenoterapią poziom powyższych markerów nie różnił się istotnie w porównaniu z populacją pacjentek z zachowanymi jajnikami [50].

Rabiega i wsp. dokonali oceny zmian biochemicznych markerów metabolizmu tkanki kostnej u kobiet po wycięciu macicy z przydatkami w grupie stosującej estrogenową terapię zastępczą, w porównaniu z niestosującą ETZ. Stwierdzili, że wczesny etap nagłego niedoboru estrogenów po TAH&BSO powoduje zahamowanie metabolizmu kostnego (kościotworzenia i resorpcji). W 4. dobie po

zabiegu obserwuje się niezbilansowaną przebudowę tkanki kostnej, wyrażoną wzrostem resorpcji przy supresji kościotworzenia. Późnym efektem niedoboru estrogenów jest wzrost przebudowy tkanki kostnej, zarówno kościotworzenia, jak i resorpcji, ale z przewagą resorpcji. Autorzy uważają, że profilaktyka wtórnej osteoporozy u kobiet po wycięciu macicy z przydatkami powinna obejmować jak najszybsze włączenie estrogenoterapii [51].

W literaturze dotyczącej menopauzy i hormonalnej terapii zastępczej coraz częściej pojawia się temat wpływu estrogenów na funkcje poznawcze i ryzyko wystąpienia zespołów otępiennych.

Rola estrogenów w zapobieganiu i spowalnianiu choroby Alzheimera jest ciągle kwestią kontrowersyjną. Jak podaje Jorm i wsp., na chorobę Alzheimera cierpi ok. 2 razy więcej kobiet niż mężczyzn [52]. Częstsze występowanie tej choroby u kobiet może być związane z występującym po menopauzie nagłym spadkiem stężenia estrogenów.

Obecnie uważa się, że wdrożenie hormonalnej terapii zastępczej poprawia funkcje poznawcze u kobiet po menopauzie oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia i spowalnia przebieg choroby Alzheimera [53].

Objawy naczynioruchowe, określane jako uderzenia gorąca i nocne zlewne poty, są klasycznym sygnałem menopauzy [5, 10]. Marianowski i wsp. stwierdzili pojawienie się objawów wypadowych u pacjentek po histerektomii z przydatkami już w 3. dobie po operacji [8]. Porównując grupę kobiet po operacji wycięcia macicy z przydatkami i bez z grupą pacjentek po menopauzie naturalnej Kornaga stwierdziła większy stopień nasilenia objawów zespołu klimakterycznego, oceniany skalami Kuppermana i Greena w I grupie. Wdrożona estrogenowa terapia zastępcza dała dobre efekty terapeutyczne w obydwu grupach [54].

Suplementacja hormonalna po menopauzie chirurgicznej zapobiega zaburzeniom wazomotorycznym, co potwierdza kluczową rolę niedoboru estrogenów w mechanizmie ich powstawania. Khastgir i wsp. w badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 kobiet po histerektomii z lub bez usunięcia jajników, stwierdzili pozytywny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na objawy wypadowe [13]. W badaniu Langenberga i wsp. pacjentki po ooforektomii przyjmujące HRT rzadziej uskarżały się na uderzenia gorąca [11]. Wśród korzystnych skutków wcześnie wdrożonej estrogenowej terapii zastępczej, Marianowski i wsp. sugerują poprawę stanu psychicznego operowanych pacjentek, spadek konieczności stosowania u nich antybiotyków i leków uspokajających w okresie pooperacyjnym, oraz skrócenie średniego czasu hospitalizacji [8].

Tkanki układu moczowo-płciowego pozbawione oddziaływania estrogenów stopniowo ulegają atrofii, prowadzącej do upośledzenia ich funkcji. Niedobór estrogenów powoduje atrofię nabłonka pokrywającego



blonę sluzową pochwy, zmniejsza się zawartość glikogenu w komórkach nabłonka, zanika fizjologiczna flora bakteryjna, wzrasta pH. Stan ten sprzyja rozwojowi stanu zapalnego pochwy. Zmiany zanikowe pochwy polegają na ścięczeniu oraz zwiększeniu wrażliwości jej ścian i związanym z tym świądem, pieczeniem oraz dyspareunią. Zmniejszenie produkcji śluzu przez gruczoły błony śluzowej powoduje utratę wilgotności pochwy i uczucie suchości, objawy te uniemożliwiają satysfakcjonujące życie płciowe [55, 56].

Podobnie jak w pochwie, również w układzie moczowym hipostenogenemia powoduje zmiany zanikowo-zapalne. Pacjentki zgłaszają częstomocz, parcie na mocz, nawracające zakażenia oraz nietrzymanie moczu [55, 56].

Cardozo i wsp. na podstawie metaanalizy badań oceniających wpływ preparatów estrogenowych na zmiany zanikowe pochwy i dolnego odcinka dróg moczowych stwierdzili, że estrogeny, bez względu na rodzaj preparatu i drogę podania, skutecznie znoszą objawy związane z zanikiem błony śluzowej pochwy i pęcherza moczowego u kobiet po menopauzie [55].

Szczególną uwagę zwraca się w literaturze na zaburzenia procesu gojenia ran skóry u kobiet po menopauzie oraz korzystny wpływ suplementacji estrogenami na gojenie ran we wczesnym okresie po histerektomii z ooforektomią. Ashcroft i wsp. stwierdzili, że zastosowanie estradiolu drogą przezskórną powodowało u operowanych kobiet przyspieszenie gojenia rany, zmniejszenie jej wielkości oraz wzrost poziomu kolagenu i fibronektyny w gojącej się tkance. Jednocześnie estrogenoterapia wywoływała spadek poziomu elastazy w gojącej się tkance i mniejszą degradację fibronektyny [57].

Wśród mechanizmów pozytywnego wpływu estrogenów na gojenie ran wymieniane jest działanie przeciwzapalne, ułatwienie rewaskularyzacji oraz przyspieszenie obkurczania rany. Kvasnicka i wsp. zaobserwowali hamowanie przez estrogeny reakcji zapalnej ostrej fazy oraz redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β czy TNF- α [58]. Koh i wsp. stwierdzili przeciwzapalne działanie 17 β -estradiolu w mechanizmie obniżania poziomu rozpuszczalnych cząstek adhezyjnych, takich jak E-selektyna, ICAM-1 oraz VCAM-1 [59]. Zdaniem Krasinskiego i wsp. substytucja estrogenowa po kastracji chirurgicznej powoduje przyspieszenie regeneracji śródbłonna w obrębie eksperymentalnie uszkodzonych naczyń. Reendotelizacja po wdrożeniu estrogenoterapii manifestowała się m.in. wzrostem produkcji tlenu azotu [60].

Zaburzenia seksualne u kobiet po zabiegach operacyjnych w obrębie narządu rodowego wynikają ze współdziałania czynników somatycznych i psychicznych. Z badań przeprowadzonych przez Raboch i wsp. na populacji 164 operowanych kobiet wynika, że przyczyną zaburzeń seksualnych są zmiany hormonalne oraz lęk o przedwczesne starzenie się [61]. Hertz

i Molinski stwierdzili, że operacje ginekologiczne zmieniają obraz ciała kobiety, prowokują irracjonalne fantazje i poglądy, co w następstwie prowadzi do zaburzeń w relacjach partnerskich [62]. Według Sherwina i wsp. u kobiet po menopauzie chirurgicznej łącznie stosowane estrogeny i androgeny zwiększają subiektywną reaktywność seksualną, czego nie obserwuje się przy stosowaniu samych estrogenów [63]. Rola testosteronu w seksualności kobiet jest różnie oceniana. Dow i wsp., badając kobiety po ooforektomii z zanikiem zainteresowania życiem seksualnym, stwierdzili podobną poprawę reaktywności seksualnej zarówno w grupie otrzymującej sam estradiol, jak i w grupie otrzymującej estradiol i testosteron [64].

Jak wynika z powyższych rozważań, obustronna salpingo-ooforektomia u kobiet w wieku premenopauzalnym prowadzi do poważnych ogólnoustrojowych konsekwencji zdrowotnych. Liczne obserwacje kliniczne potwierdzają korzystne skutki wczesnie wdrożonej estrogenosubstytucji po TAH&BSO u pacjentek przed menopauzą. Postępowanie takie jest powszechnie rekomendowane po rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjentki [5, 7, 8, 11, 12, 28, 57].

Zgodnie z Rekomendacjami Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej przedwczesna menopauza jest jednym ze wskazań do rozpoczęcia HTZ. Jednocześnie u kobiet po usunięciu macicy uzasadnione jest stosowanie samych estrogenów. Zalecana jest indywidualizacja hormonalnej terapii zastępczej (droga podania, rodzaj stosowanych preparatów oraz dawka) [65, 66]. Przeważa opinia, że estrogenosubstytucję należy wdrożyć jak najwcześniej po operacji. W naszym ośrodku jest ona rozpoczynana po pełnym uruchomieniu pacjentki na przełomie 1. i 2. doby pooperacyjnej. Odwlekanie wdrożenia ETZ nie ma u większości pacjentek uzasadnienia, szczególnie wobec faktu, że wczesnie wdrożona estrogenosubstytucja ma udowodnione korzyści dla przebiegu pooperacyjnego. Ze względu na objawy ostrej fazy pokastracyjnej pacjentki te wymagają rozpoczęcia ETZ na stosunkowo wysokim poziomie dawki. W okresie pooperacyjnym najkorzystniejszą drogą podawania estrogenów wydaje się być droga przezskórną lub donosowa. Zastosowanie w tym okresie drogi doustnej ze względu na ograniczenia przyjmowania pokarmów przez pacjentki jest utrudnione. Z kolei podawanie estrogenów w postaci preparatów domięśniowych o przedłużonym działaniu nie wydaje się w okresie pooperacyjnym optymalne, ze względu na brak możliwości natychmiastowego przerwania podawania estrogenów w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych. W naszym ośrodku rozpoczynamy od systemów przezskórnych aplikujących od 80 do 100 μ g estradiol-



lu/dobę. Wyniki badań własnych wykazały, że zastosowanie tego poziomu dawki w ostrej fazie pokastracyjnej skutkuje poziomem estrogenemii nieznamienne różnym od stwierdzanego przed operacją [7]. W więk-

szości przypadków uzasadnione jest w późniejszym okresie stopniowe redukowanie dawki estradiolu do poziomu dawki minimalnie skutecznej w eliminacji objawów wypadowych.

Summary

Bilateral salpingoophorectomy results in dramatic decreases in estrogen, progesterone and testosterone blood levels. Surgical menopause in premenopausal women causes important somatic and physiologic changes such as menopause symptoms which can have profound negative effects on normal activities of daily living and quality of life and long-term chronic disease, particularly cardiovascular disease and osteoporosis. Observational epidemiological studies suggest that a major step after surgical intervention is initiation of estrogen replacement therapy as soon as possible. Early initiation of estrogen replacement therapy is recommended to prevent the complications. This article presents several beneficial health effects estrogen replacement therapy.

Key words: surgical menopause, early estrogen replacement therapy

Piśmiennictwo

1. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al. *Hysterectomy surveillance – United States 1980–1993*. Mor Motral Wkly Rep CDC Surveill Summ 1997; 46: 1-15.
2. Di Saia PJ, Creasman WT. *Ginekologia onkologiczna*. Wydawnictwo Czelej 1999.
3. Podczaski E, Mortel R. *Czy histerektomii u kobiet po 45. roku życia powinno towarzyszyć usunięcie jajników?* Ginekol Dypł 2001; 3: 61-3.
4. Gelfand MM. *Rola androgenów w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie*. Ginekologia po Dyplomie 2001; 2: 49-53.
5. Gelfand MM. *Role of androgens in surgical menopause*. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 325-7.
6. Halerz-Nowakowska B. *Wpływ usunięcia jajników i naturalnej menopauzy na stężenia wybranych hormonów przysadkowych, 17 β -estradiolu i profil lipidowych w osoczu krwi*. Ginekol Pol 1995; 66: 553-60.
7. Janeczek L, Paszkowski T, Sikorski R, et al. *Poziom estrogenemii we wczesnym okresie pooperacyjnym po obustronnej ooforektomii z uwzględnieniem wpływu przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej*. Ginekol Pol 2001; 72: 1383-7.
8. Marianowski L, Niesłuchowska-Frydrych B, Szucka-May H, et al. *Wczesna hormonalna terapia zastępcza u pacjentek po histerektomii z przydatkami*. Nowa Medycyna 1998; 7: 21-3.
9. Lobo RA. *Wydzielanie, działanie oraz zastosowanie androgenów u kobiet po menopauzie*. Medycyna Praktyczna – Ginekologia i Położnictwo 2001; 6: 86-103.
10. Sherwin B. *Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women*. Experimental Gerontology 1994; 29: 423-30.
11. Langenberg P, Kjerulff KH, Stolley PD. *Hormone replacement therapy and menopausal symptoms following hysterectomy*. Am J Epidemiol 1997; 146: 870-80.
12. 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.
13. Khastgir G, Studd J. *Patient's outlook, experience, and satisfaction with hysterectomy, bilateral oophorectomy, and subsequent continuation of hormone replacement therapy*. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1427-40.
14. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. *Postmenopausal hormone therapy and mortality*. N Engl J Med 1997; 336: 1769-75.
15. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. *Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease*. N Engl J Med 1996; 335: 453-61.
16. Writing Group for the PEPi Trial. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPi) Trial*. JAMA 1995; 273: 199-208.
17. Barrett-Connor E, Bush TL. *Estrogen and coronary heart disease in women*. JAMA 1991; 265: 1861.
18. Lobo RA. *Menopause*. Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. W.B. Saunders Company 2000.
19. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. *Menopause and the risk of coronary artery disease*. N Engl J Med 1987; 316: 1105-10.
20. Suda Y, Ohta H, Hakita K. *Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism*. Maturitas 1998; 29: 147-54.
21. Stevenson J, Crook D, Godsland O. *Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women*. Atherosclerosis 1993; 98: 83-90.
22. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL. *Hysterectomy, oophorectomy, and heart disease risk factors in older women*. Am J Public Health 1997; 87: 676-80.
23. Chee Jeong K, Wang Seong R, Ju Won K, et al. *Changes in Lp(a) lipoprotein and lipid levels after cessation of female sex hormone production and estrogen replacement therapy*. Arch Intern Med 1996; 156: 500-4.
24. Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. *Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis*. Am Heart J 1997; 134: 764-71.
25. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, et al. *Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy*. Obstet Gynecol 1996; 88: 950-4.
26. Aygen EM, Karakucuk EI, Basbug M. *Comparison of the effects of conjugated estrogen treatment on blood lipid and lipoprotein levels when initiated in the third or fifth postmenopausal year*. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 118-222.
27. Paszkowski T. *Effect of postmenopausal hormonal therapy based on estradiol and vaginal progesterone on blood serum lipid profile*. Pol J Gynecol Invest 2004; w druku.
28. Paszkowski T, Janeczek L. *Stres oksydacyjny po menopauzie chirurgicznej*. Menopauza 2000; Łódź Wyd ADI 2000.
29. Grady D, Harrington D, Bittner V, et al. *for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. JAMA 2002; 288: 49-57.
30. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. JAMA 2002; 288: 321-33.
31. The Women's Healthy Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy*. JAMA 2004; 291: 1701-12.



32. Kon Koh K, et al. *Effects of hormone-replacement therapy of fibrinolysis in postmenopausal women*. N Eng J Med 1999; 336: 683.
33. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. *Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study*. Circulation 1995; 91: 1952-8.
34. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, et al. *Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis*. Atheroscler 2003; 168: 123-12.
35. Fernandez-Miranda C, de la Calle M, Manuel Bris J, et al. *Influence of menopausal status in homocysteine plasma levels*. Med Clin 2001; 116: 206.
36. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, et al. *Increased plasma homocysteine after menopause*. Atherosclerosis 2000; 149: 163-8.
37. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, et al. *A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women*. Obstet Gynecol 1998; 91: 432-6.
38. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, et al. *Postmenopausal 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels*. Fertil Steril 1998; 69: 876-82.
39. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwer CD, et al. *Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection*. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 130-44.
40. Woźniakowska E, Donica H, Paszkowski T. *The influence of ERT on serum homocysteine levels in the early postoperative period after surgical castration*. Maturitas 2003; suppl 2: S133-S134.
41. Niesłuchowska-Frydrych B, Szucka-May H, Szymański R, et al. *Ryzyko powikłań zakrzepowych w przebiegu pooperacyjnym a wczesna HTZ*. Nowa Medycyna 1999; 6: 39.
42. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. *Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer*. JAMA 2003; 289: 3254-63.
43. Sendag F, Terek MC, Ozsener S, et al. *Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies*. Fertil Steril 2001; 76: 445-50.
44. Lundstrom E, Wilczek B, Palffy ZV, et al. *Mammographic breast density during hormonal replacement therapy: differences according to treatment*. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 348-52.
45. Marugg RC, van de Mooren MJ, Hendriks JH, et al. *Mammographic changes in postmenopausal hormone replacement therapy*. Eur Radiol 1997; 7: 749-55.
46. Peak WA, Burckhardt P, Christiansen C, et al. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1993; 94: 646.
47. Eastell R. *Treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Eng J Med 1998; 338: 736.
48. Lips P. *Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis*. Am J Med 1997; 103 (2A): 3S.
49. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E i wsp. *Występowanie nierozpoznanej małej gęstości mineralnej tkanki kostnej oraz związanych z nią złamań kości u kobiet po menopauzie. Wyniki Narodowego Programu Oceny Ryzyka Osteoporozy*. JAMA 2002; 4: 119-27.
50. Cantatore FP. *Effects of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause*. Clin Rheumatol 1995; 14: 157-60.
51. Rąbiega D, Opala T, Wilczak M, et al. *Zmiany metabolizmu tkanki kostnej u kobiet po wycięciu macicy z przydatkami z następową hormonalną terapią zastępczą*. Ginekol Prakt 2001; 60: 32-7.
52. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. *The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature*. Act Psychiatr Scand 1987; 76: 465-79.
53. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of alzheimers's disease*. Lancet 1996; 348: 429-32.
54. Kornaga E. *Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na objawy zespołu klimakterycznego i wybrane parametry stanu metabolicznego*. Ginekol Pol 2001; 72: 113-20.
55. Cordozo L, Bachmann G, McClish D, et al. *Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*. Obstet Gynecol 1998; 92: 722-7.
56. Leclair DM, Anandarajah G. *Effects of estrogen deprivation*. Clin Fam Pract 2002; 4.
57. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, et al. *Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged human associated with an altered inflammatory response*. Am J Pathol 1999; 115: 1137.
58. Kvasnicka J, Marek J, Zivny J, et al. *Changes in level of celladhesion molecules, acute phase proteins, lipids and hemostasis in relation to levels of endogenous estrogens during pregnancy and after ovariectomy*. Ceska Gynecol 1997; 62: 332.
59. Koh KK, Bui MN, Mincemoyer R, Canon RO. *Effects of hormone therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women*. Am J Cardiol 1997; 80: 1505.
60. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, et al. *Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury*. Circulation 1997; 95: 1768.
61. Raboch J. *Das Geschlechtsleben nach der hysterektomie*. Geburts. Frauenheilk 1985: 48-50.
62. Hertz D, Molinsky H. *Psychosomatic der Frau*. Springer-Verlag. Berlin 1984.
63. Shervin B, Gelfand MM. *Effects of parenteral administration of estrogen and androgen on plasma hormone levels and hot flushes in the surgical menopause*. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 552-7.
64. Dow MGT, Hart DM, Forrest CA. *Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: A comparative study*. Br J Obstet Gynecol 1983; 90: 361-6.
65. Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i Million Women Study. Ginekol Dypl 2003; 28: 36-7.
66. Wprowadzenie do Rekomendacji Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Przegl Menop 2004; 14: 6-9.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Tomasz Paszkowski**
 III Katedra i Klinika Ginekologii
 Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego
 ul. dr. K. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin

