

Korzyści wczesnie wdrożonej estrogenowej terapii zastępczej u pacjentek po menopauzie chirurgicznej

Benefits of early initiation of estrogen replacement therapy after surgical castration

Tomasz Paszkowski, Ewa Woźniakowska

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

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 165–170

Streszczenie

Menopauza chirurgiczna w następstwie salpingooforektomii u pacjentek premenopauzalnych prowadzi do nagłego spadku stężenia estradiolu w surowicy krwi i w efekcie do wielokierunkowych niekorzystnych następstw hipostrogenemii. Estrogenowa terapia zastępcza (EZT) jest powszechnie rekomendowana u większości kobiet po menopauzie chirurgicznej. Jest to postępowanie właściwe, szczególnie wobec faktu, że wczesnie wdrożona estrogenosubstytucja ma udowodnione korzyści dla przebiegu około- i pooperacyjnego zarówno w perspektywie krótko-, jak i długoterminowej. Zaleca się, by u kobiet po kastracji chirurgicznej wdrażać ETZ wczesnie po zabiegu i rozpoczynać ją drogą transdermalną, począwszy od dawki w zakresie 75–100 µg/dobę, należy ją stopniowo obniżać do poziomu minimalnej dawki skutecznej.

Słowa kluczowe: estrogenowa terapia zastępcza, menopauza chirurgiczna, ooforektomia

Summary

Surgical castration following bilateral oophorectomy performed in premenopausal women results in a rapid decrease in blood estrogen level leading to multidirectional negative health consequences. Early initiation of the estrogen replacement therapy (ERT) is widely recommended in cases of surgical menopause as it offers proven benefits in the postoperative period in both short-term and long-term perspectives. It is reasonable to start ERT early – soon after a patient has been mobilised. Transdermal route of administration of estrogens seems to be optimal in those patients. The starting dose should be relatively high (75-100 mcg E2/24h) and the gradual down-titration of a dose is recommended to reach the minimally effective one.

Key words: estrogen replacement therapy, surgical menopause, oophorectomy

Menopauza chirurgiczna w następstwie salpingooforektomii u pacjentek premenopauzalnych prowadzi do nagłego spadku stężenia estradiolu w surowicy krwi i w efekcie do niekorzystnych następstw hipostrogenemii.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej z 2004 r. wyraźnie mówią, że przedwczesna menopauza (w efekcie obustronnego usunięcia przydatków) jest wg aktualnego stanu wiedzy wskazaniem do hormonalnej terapii zastępczej [1].

Estrogenowa terapia zastępcza jest rekomendowana przez wielu badaczy u większości kobiet po menopauzie chirurgicznej [2]. U kobiet bez jajnikowego źródła hormonów płciowych zaleca się rozważyć zastosowanie terapii estrogenowej lub estrogenowo-androgenowej [3–5].

Przeważa opinia, że estrogenową terapię zastępczą należy rozpocząć jak najwcześniej po zabiegu obustronnej ooforektomii u pacjentek premenopauzalnych. Jest to postępowanie właściwe, szczególnie wobec faktu, że wczesnie wdrożona estrogenosubstytucja ma udowod-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie, ul. dr. K. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 48 48, faks +48 81 724 48 47, e-mail: tomasz.paszowski@am.lublin.pl

nione korzyści dla przebiegu około- i pooperacyjnego. W przypadku zabiegów wykonywanych techniką *per vaginam* u kobiet pomenopauzalnych bez objawów wypadowych zalecana jest miejscowa estrogenoterapia. Stosowane miejscowo estrogeny (estriol lub estradiol) zwiększają właściwości regeneracyjne nabłonka zewnętrznych narządów płciowych oraz powodują obniżenie pH pochwy i przywrócenie fizjologicznej flory bakteryjnej. Ma to korzystny wpływ na proces gojenia się rany pooperacyjnej oraz zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych oraz redukcję ryzyka powikłań, czego efektem jest skrócenie czasu hospitalizacji [6]. Według Long i wsp. estrogenoterapia dopochwowa po histerektomii zapewnia niski poziom estradiolu w surowicy, powoduje znamienne spadek częstości nokturii i częstomocz u po operacji oraz subiektywną poprawę w zakresie kontroli nad oddawaniem moczu u ok. 60% pacjentek, a jej skuteczność jest porównywalna do systemowej HTZ [7]. Z kolei w 2006 r. zostało opublikowane badanie, wskazujące na znamienne większe korzyści przezskórnej estrogenoterapii, w porównaniu z terapią dopochwową u pacjentek pomenopauzalnych, poddanych zabiegowi histerektomii przezpochwowej. Po zastosowaniu u tych pacjentek terapii przezskórnej 50 µg E₂/dobę w systemie 14 dni przed operacją i 14 dni po operacji stwierdzono mniejsze zużycie przez pacjentki leków przeciwbólowych oraz rzadziej obserwowano objawy infekcji (leukocytoza powyżej 15 000 i zwwyżki temperatury >38°C). Oceniając stan miejscowy po zabiegu rzadziej obserwowano złowonne odchody z pochwy oraz obrzęk i zaczerwienienie kikuta pochwy. Wykazano korzystniejszy wpływ terapii transdermalnej na objawy nietrzymania moczu (częstomocz, nietrzymanie moczu podczas stosunku) oraz stątkę pochwy i dyspareunię. Stwierdzono także wyższy stopień satysfakcji z przeprowadzonego zabiegu operacyjnego wśród pacjentek stosujących estrogenosubstytucję transdermalną [8].

Ze względu na ostre objawy pokastracyjne pacjentki wymagają rozpoczęcia ETZ na stosunkowo wysokim poziomie dawki. Janeczek i wsp. stwierdzili, że w 24 godz. po naklejeniu plastra uwalniającego 100 µg E₂/dobę, stężenia estradiolu w surowicy krwi wynosiły średnio 91,5% poziomu przedoperacyjnego [9]. Wyniki badań własnych wskazują na powrót surowiczego poziomu estradiolu do wartości przedoperacyjnych po zastosowaniu w badanej grupie pacjentek w 2. dobie pooperacyjnej po ooforektomii dawki 100 µg E₂/dobę przezskórnie [10]. W oparciu o dane z piśmiennictwa, dawka początkowa estrogenosubstytucji w zakresie 75–100 µgE₂/dobę wydaje się właściwa, jeżeli obustronna ooforektomia została wykonana u kobiety w wieku przedmenopauzalnym [9, 11]. Uważa się, że dawka estradiolu poniżej 75 µg może nie zapewniać przedoperacyjnego poziomu estrogenemii. U większości pacjentek uzasadnione jest stopniowe zmniejszanie dawki estradiolu do poziomu minimalnej dawki skutecznej w eliminacji objawów wypad-

wych w późniejszym okresie po operacji. Burger i wsp. zalecają, by ETZ po kastracji chirurgicznej prowadzić co najmniej do osiągnięcia przez pacjentkę średniego populacyjnego wieku menopauzalnego [12].

W literaturze przedmiotu obecne są pojedyncze doniesienia na temat zmian stężenia folitropiny w ostrym okresie okołooperacyjnym po zabiegu obustronnej ooforektomii. Halerz-Nowakowska w grupie pacjentek po obustronnym usunięciu jajników odnotowała w 9. dobie po zabiegu prawie 2-krotny wzrost stężenia FSH i LH. Autorka podkreśla jednocześnie, że poziom FSH u pacjentek po menopauzie chirurgicznej w 9. dobie po zabiegu był znamienne niższy niż pacjentek po menopauzie naturalnej i uważa, że jest to potwierdzenie zależności czasowej, jaka wynika z wygasania czynności jajników i narastania zmian hormonalnych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym [13]. Cooper i wsp. zaobserwowali związek pomiędzy podwyższonym stężeniem FSH oraz jednostronną ooforektomią [14]. W badaniu własnym w efekcie zastosowania w 2. dobie pooperacyjnej po ooforektomii przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej (100 µg/dobę 17β-estradiolu) obserwowano spadek stężenia folitropiny do wartości nieznamienne różnych od wartości przedoperacyjnych [15]. Obniżenie stężenia FSH po wdrożeniu ETZ u pacjentek po kastracji chirurgicznej potwierdzają badania Kornagi. Autorka ta stwierdziła, że w grupie pacjentek po wycięciu macicy z przydatkami po 3 mies. stosowania hormonalnej terapii zastępczej stężenie FSH uległo obniżeniu o 34%, zaś po 6 mies. o dalsze 13% (łącznie o 47%) [16]. Powyższa obserwacja wydaje się potwierdzać, że nagła hipostenogenemia po zabiegu obustronnej ooforektomii oraz wcześniej wdrożone podawanie egzogennych estrogenów już w bardzo wczesnym okresie pooperacyjnym mogą wpływać na funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej.

Uważa się, że w okresie pooperacyjnym najkorzystniejszą drogą podawania estrogenów jest droga przezskórna bądź donosowa. Zastosowanie drogi doustnej po operacji brzusznej jest utrudnione, ze względu na reżim diety. Z kolei domięśniowe podawanie preparatów o przedłużonym działaniu uniemożliwia natychmiastowe przerwanie terapii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych.

Wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego wśród lekarzy, wskazują, że po opublikowaniu wyników badania WHI statystycznie znamienne większa liczba ginekologów proponowała pacjentkom po ooforektomii estrogenową terapię zastępczą drogą parenteralną. Autorzy tego badania sądzą, że zaobserwowana tendencja była związana z oświadczeniem umieszczonym w raporcie z badania WHI, brzmiącym: *Jest możliwe, że przezskórne podawanie estradiolu, w związku z naśladowaniem fizjologicznego stężenia w surowicy i metabolizmu endogennych estrogenów, może prowadzić do lepszego profilu bezpieczeństwa niż inne schematy HTZ* [17, 18].

Langenberg i wsp. w grupie 1299 kobiet poddanych histerektomii z obustronną ooforektomią stwierdzili aż 40% kobiet premenopauzalnych. 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% [19]. W badaniu WHI stwierdzono, że całkowity czas stosowania hormonalnej terapii zastępczej był dłuższy wśród pacjentek po histerektomii, wśród których hormonoterapia była prowadzona powyżej 10 lat u 27,3% pacjentek w porównaniu z 11,6% pacjentek z zachowanym narządem rodzym [20].

W literaturze dostępna jest duża liczba randomizowanych, kontrolowanych za pomocą *placebo* badań, dowodzących skuteczności stosowania estrogenów w leczeniu objawów wazomotorycznych. Suplementacja hormonalna po menopauzie chirurgicznej zapobiega zaburzeniom naczynioruchowym, co potwierdza kluczową rolę niedoboru estrogenów w mechanizmie ich powstawania [21]. Khastgir i Studd w badaniu obserwacyjnym, obejmującym 200 kobiet po histerektomii (po usunięciu lub bez usunięcia jajników) stwierdzili pozytywny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na objawy wypadowe [22]. W badaniu Langenberga i wsp. pacjentki po ooforektomii, przyjmujące HTZ rzadziej uskarżały się na uderzenia gorąca [19].

Wśród korzystnych skutków wczesniej 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 [11]. W badaniu porównującym wpływ estrogenoterapii u pacjentek po menopauzie chirurgicznej i HTZ po naturalnej menopauzie na objawy wypadowe wg skali Kuppermana i Greena, pomimo korzystnego wpływu terapii w obydwu grupach, lepszy efekt terapeutyczny uzyskano po 3 mies. w grupie pacjentek będących po menopauzie naturalnej, a po 6 mies. w grupie pacjentek po ooforektomii [16].

Objawy urogenitalne i seksuologiczne poddają się łatwo korzystnemu działaniu estrogenoterapii zarówno podczas podawania ogólnoustrojowego, jak i miejscowego. W przypadku młodych pacjentek po ooforektomii słuszne wydaje się także rozważenie podawania testosteronu w celu poprawy seksualności kobiety. 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 [23]. Według Shervina i wsp. u kobiet po menopauzie chirurgicznej estrogeny i androgeny stosowane łącznie zwiększają subiektywną reaktywność seksualną, czego nie obserwuje się przy stosowaniu samych estrogenów [24]. Z kolei Dow i wsp., badając kobie-

ty 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 [25].

Hipoestrogenemia niekorzystnie wpływa na stan skóry i jakość tkanki łącznej oraz pogarsza procesy gojenia ran. Hormonalna terapia zastępcza zmienia tę niekorzystną tendencję i jest najbardziej skuteczna, gdy zostanie rozpoczęta bezpośrednio po menopauzie, gdy poziom kolagenu jest jeszcze stosunkowo wysoki. Po 6 mies. stosowania HTZ zwiększa się ogólna zawartość kolagenu w skórze [26]. Estrogeny wpływają na zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych, powodują większe nawodnienie tkanek, a tym samym poprawiają stan błon śluzowych i elastyczność skóry [27]. 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 [28]. 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 [29]. 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 [30]. 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 [31]. Istotną rolę podczas procesu gojenia ran przypisuje się antyoksydacyjnym działaniom estrogenów. Ważnym bodźcem wywołującym syntezę kolagenu jest niski potencjał redoks płynów pozakomórkowych penetrujących ranę pooperacyjną [32]. W modelu menopauzy chirurgicznej estrogenowa terapia zastępcza, zastosowana w 2. dobie po zabiegu, już w 24 godz. po jej wdrożeniu powodowała znamienne spadki intensywności peroksydacji lipidów oraz wzrost potencjału przeciwutleniającego [33].

Wyniki badań poświęconych kardioprotekcyjnemu działaniu hormonalnej terapii zastępczej nie są do końca jednoznaczne. Wyniki ramienia estrogenowego badania WHI, dotyczącego pacjentek po histerektomii, opublikowane w 2004 r., wskazują na spadek ryzyka ostrych epizodów choroby niedokrwiennej serca [34]. Podobnie jak w grupie estrogenowo-progestagenowej do badania

zostały włączone starsze pacjentki z licznymi obciążeniami. Średni wiek pacjentek włączonych do ramienia estrogenowego wynosił 63,6 lat. W grupie wiekowej 50–59 lat, w której najczęściej wykonywana jest histerektomia z ooforektomią było tylko 30,8% kobiet. U 39,8% pacjentek operację usunięcia macicy przeprowadzono przed 40. rokiem życia, a w 40.–49. roku życia w 43% przypadków. Obustronną ooforektomię wykonano u 40,7% pacjentek. Większość pacjentek włączonych do badania miała nadwagę lub otyłość (BMI >25 u 79% pacjentek), 48% leczono z powodu nadciśnienia, u 14,5% stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu, wymagające leczenia farmakologicznego, 19,4% przyjmowało kwas acetylosalicylowy. Wyniki ramienia estrogenowego okazały się być zaskakujące i niezgodne z dotychczas opublikowanymi badaniami, takimi jak HERS czy WHI [4, 18]. Zwrócono szczególną uwagę na brak wpływu estrogenoterapii na częstość występowania choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z *placebo*. Częstość incydentów choroby niedokrwiennej serca wynosiła 51 przypadków na 10 000 kobiet w ciągu roku i była niższa o 15% od przewidywanej. Wstępna analiza w grupach wiekowych kobiet sugeruje korzystny wpływ terapii estrogenowej na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej w najmłodszej grupie kobiet (50–59 lat) [34].

Colditz i wsp. w dużym badaniu *Nurses's Health Study* stwierdzili statystycznie znamienne mniejsze ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie chirurgicznej, przyjmujących estrogenową terapię zastępczą w porównaniu do pozostających po zabiegu bez estrogenosubstytucji [35]. Liczne badania podkreślają kardioprotekcyjne działanie estrogenów egzogennych, zastosowanych przed rozwinięciem się choroby niedokrwiennej serca [36–38].

Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono, że substytucja estrogenowa po menopauzie chirurgicznej poprawia aterogenny profil lipidów [39]. Według Aygena i wsp. w grupie kobiet po usunięciu jajników wczesne wprowadzenie HTZ po zabiegu, doprowadziło do istotnego obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, natomiast u kobiet, u których terapię rozpoczęto późno (55 do 65 mies. po zabiegu) uzyskano jedynie obniżenie stężenia trójglicerydów. Autorzy tego badania podkreślają, że czas wdrożenia hormonoterapii wydaje się być istotny z punktu widzenia oczekiwanych korzyści [40]. Zwolski i wsp. wykazali, że substytucja estrogenowa we wczesnym okresie po usunięciu jajników znamienne zapobiega obniżeniu stężenia cholesterolu HDL oraz wzrostowi LDL [41]. Bruschi i wsp. wykazali w grupie pacjentek premenopauzalnych po TAH & BSO po 6 mies. estrogenowej terapii zastępczej znamienne zmniejszenie poziomu Lp(a), cholesterolu całkowitego i LDL oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL o 24% [42].

Wyniki badań własnych, podobnie jak dane dostępne w literaturze, wskazują na korzystny wpływ transdermalnej estrogenowej terapii zastępczej u pacjentek

w ostrym okresie pokastracyjnym na markery zapalne toru aterogenezy (IL-6, CRP). We wczesnym okresie poporacyjnym po obustronnej ooforektomii wykonanej u kobiet w wieku premenopauzalnym stężenie białka C-reaktywnego oraz IL-6, uważanych za niezależne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, znamienne przewyższało wartości przedoperacyjne. Wydaje się, że stan głębokiej hipostenemii, występujący po zabiegu usunięcia jajników u kobiet premenopauzalnych, może sprzyjać nasileniu aterogennych procesów o charakterze prozapalnym, co może przekładać się na zwiększenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u tych kobiet.

W badaniu własnym w efekcie zastosowania estrogenowej terapii zastępczej drogą przeskórną w dawce 100 µg/dobę stwierdzono znamienne spadki stężenia IL-6 w 3. dobie po zabiegu do poziomu nieróżniącego się od wartości przedoperacyjnych. Największe obniżenie stężenia IL-6 (średnio o 57,1%) zaobserwowano w grupie pacjentek z najwyższymi jej stężeniami w 2. dobie po ooforektomii. W 3. dobie po zabiegu (po 24 godz. prowadzenia przeskórnej estrogenowej terapii zastępczej – 100 µg/dobę) wartość CRP była znamienne niższa. Największy spadek stężenia CRP po zastosowaniu estrogenosubstytucji zaobserwowano u pacjentek z najwyższymi wartościami stężenia tego białka w 2. dobie po kastracji chirurgicznej. Obserwacje te wydają się potwierdzać korzystny wpływ estrogenów podawanych drogą przeskórną na prozapalne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca [15].

Nieliczne doniesienia w literaturze opisują wpływ estrogenowej terapii zastępczej na gospodarkę węglowodanową. Colacurci i wsp. porównali wpływ estrogenowej terapii zastępczej przeskórnej i doustnej na metabolizm glukozy. Znamienne niższy poziom insuliny w grupie przyjmującej estrogenową terapię zastępczą drogą przeskórną, w porównaniu z pozostałymi schematami, badacze powiązali z korzystnym zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę w efekcie stosowanej tą drogą terapii [43].

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ krzepnięcia i fibrynolizy jest problemem złożonym, rezultaty wielu badań pozostają niespójne, a niejednokrotnie sprzeczne. Zegura i wsp. w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą ocenili wpływ doustnej oraz przeskórnej estrogenowej terapii zastępczej u pacjentek po menopauzie chirurgicznej na parametry układu krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zarówno przeskórna, jak i doustna ETZ powodowała zmniejszenie stężenia fibrynogenu. Nie zaobserwowano wpływu ETZ na pozostałe badane markery krzepnięcia: czas protrombinowy, fragmenty F1+2 protrombiny oraz kompleksy trombina-antytrombina (TAT). Stosowanie doustnej ETZ było związane z wpływem na aktywność fibrynolityczną, zaobserwowano zmniejszenie aktywności PAI-1 i skrócenie czasu lizy w euglobulinach (ECLT). Przeskórna ETZ powodowała zmniej-

szenie aktywności t-PA. ETZ pozostawała bez wpływu na stężenie D-dimerów, białka C i AT III. Autorzy, podobnie jak inni badacze są zdania, że wpływ na układ krzepnięcia i fibrylizacji zależy od drogi podania oraz wielu innych czynników, niejednokrotnie trudnych do określenia [44, 45]. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa estrogenoterapii przezskórnej w zakresie ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest kolejnym argumentem, przemawiającym za użyciem tej drogi hormonosubstytucji u pacjentek we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Jak wynika z dostępnej literatury, hormonalna terapia zastępcza u kobiet pomenopauzalnych powoduje obniżenie poziomu homocysteiny [46–49]. Poziom estrogenemii uważany jest za jeden z głównych pozagentrycznych czynników, wpływających na stężenie homocysteiny. W badaniu własnym dotyczącym pacjentek przedmenopauzalnych poddanych ooforektomii stwierdzono w 2. dobie po zabiegu statystycznie istotny wzrost stężenia homocysteiny w porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi. Wdrożenie estrogenowej terapii zastępczej w dawce 100 µg 17β-estradiolu/dobę, drogą przezskórną w 2. dobie, skutkowało już po 24 godz. znamienym obniżeniem stężenia homocysteiny. Największy spadek stężenia homocysteiny po wdrożeniu ETZ zaobserwowano w podgrupie pacjentek z najwyższymi wartościami stężenia homocysteiny w 2. dobie pooperacyjnej [15].

Wyniki kontrolowanych badań randomizowanych wskazują na redukcję ryzyka złamań osteoporotycznych pod wpływem HTZ. Udowodniono, że standardowe dawki 2 mg estradiolu doustnie oraz 50 µg w postaci plastra, a także niskodawkowa terapia doustna są skutecznymi formami zapobiegania osteoporozie. Grono ekspertów uważa, że hormonalna terapia zastępcza jako prewencja i terapia osteoporozy u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka osteoporotycznego (m.in. wczesna menopauza w efekcie obustronnej ooforektomii u kobiet premenopauzalnych) wydaje się być nadal najlepszą opcją leczniczą [50]. Cantatore i wsp., porównując wpływ przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej (50 µg estradiolu), hormonalnej terapii zastępczej (50 µg estradiolu+MPA) oraz brak hormonoterapii u pacjentek po obustronnej ooforektomii, z pacjentkami po histerektomii bez usunięcia jajników, stwierdzili, że niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, badane parametry resorpcji kostnej nie odbiegały od wartości obserwowanych u pacjentek z zachowanymi jajnikami, przy znamienne podwyższonych parametrach u pacjentek bez hormonalnej terapii zastępczej [51]. Interesujących wniosków dostarczyło badanie Rabiegi i wsp., dotyczące wpływu transdermalnej estrogenowej terapii zastępczej (50 µg 17β-estradiolu/dobę) u pacjentek po ooforektomii na markery kościotworzenia (osteokalcynę, izoenzym kostny fosfatazy zasadowej) oraz resorpcji kostnej (C-terminalny usieciowany telopeptyd łańcucha α1 kolagenu typu I (CTX)). W 4. dobie po zabiegu zaobserwowa-

no obniżenie tempa obrotu kostnego średnio o 73–75%. W grupie pacjentek, u których zastosowano ETZ w 6. dobie po zabiegu, po 6 mies. terapii nastąpił wzrost tempa metabolizmu kostnego z przewagą kościotworzenia, w przeciwieństwie do grupy bez hormonoterapii, gdzie przeważała resorpcja kostna. Autorzy ci wnioskowali, że profilaktyka wtórnej osteoporozy u kobiet po usunięciu macicy z przydatkami powinna obejmować jak najwcześniejsze włączenie estrogenoterapii [52].

Podsumowując obecny stan wiedzy na temat korzyści płynących z wczesnego wdrożenia terapii estrogenowej po kastracji chirurgicznej należy zwrócić uwagę na celowość takiego działania u wszystkich pacjentek, u których nie występują bezwzględne przeciwwskazania do podawania estrogenów egzogennych.

Piśmiennictwo

1. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. *Gin po Dypl* 2004; 32: 88-9.
2. Langenberg P, Kjerulff KH, Stolley PD. Hormone replacement therapy and menopausal symptoms following hysterectomy. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 870-80.
3. Gelfand MM. Role of androgens in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 325-7.
4. 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.
5. 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.
6. Mikkelsen AL, Fielding C, Clausem HV. Clinical effects of preoperative estradiol treatment before vaginal repair operation. A double-blind, randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 125-8.
7. Long Ch, Liu Ch, Hsu S, et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006; 85: 155-60.
8. Vesna A, Neli B. Benefits and safety of 28-day transdermal estrogen regimen during vaginal hysterectomy (a controlled trial). *Maturitas* 2006; 53: 282-98.
9. Janeczek L, Paszkowski T, Sikorski R i wsp. Poziom estrogenemii we wczesnym okresie pooperacyjnym po obustronnej ooforektomii z uwzględnieniem wpływu przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej. *Gin Pol* 2001; 72: 1383-7.
10. 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: S133-34.
11. Marianowski L, Niestuchowska-Frydrych B, Szucka-May H i wsp. Wczesna hormonalna terapia zastępcza u pacjentek po histerektomii z przydatkami. *Nova Med* 1998; 7: 21-3.
12. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; 7: 210-6.
13. Halerz-Nowakowska B. Wpływ usunięcia jajników i naturalnej menopauzy na stężenia wybranych hormonów przysadkowych, 17β-estradiolu i profil lipidowy w osoczu krwi. *Gin Pol* 1995; 66: 553-60.
14. Cooper GS, Torp JM. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 969-72.
15. Woźniakowska E. Ocena dynamiki zmian stężenia homocysteiny, interleukiny-6 oraz białka C-reaktywnego u pacjentek po menopauzie chirurgicznej z uwzględnieniem wpływu wczesnie wdrożonej estrogenowej terapii zastępczej. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Lublinie, 2005.
16. Kornaga E. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na objawy zespołu klimakterycznego i wybrane parametry stanu metabolicznego. *Gin Pol* 2001; 72: 113-20.

17. Chan LY, Yuen PM. Influence of the Women's Health Initiative trial on the practice of prophylactic oophorectomy and the prescription of estrogen therapy. *Fertil Steril* 2004; 81:1699-700.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
19. Langenberg P, Kjerulf KH, Stolley PD. Hormone replacement therapy and menopausal symptoms following hysterectomy. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 870-80.
20. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med* 2005; 118: 131S-135S.
21. Rymer J, Moris EP. Extracts from *Clinical Evidence*: Menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516-9.
22. 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: 1427-33.
23. 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.
24. Sherwin B. Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Experimental Gerontology* 1994; 29: 423-30.
25. 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.
26. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110-23.
27. Skatba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Wyd Lek PZWL Warszawa 1998.
28. 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: 1137-46.
29. Kvasnicka J, Marek J, Zivny J, et al. Changes in level of cell adhesion molecules, acute phase proteins, lipids and hemostasis in relation to levels of endogenous estrogens during pregnancy and after ovariectomy. *Ceska Gynecol* 1997; 62, 332-7.
30. 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: 1505-7.
31. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, et al. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-72.
32. Hunt TK. *Gojenie się ran*. W: Dunphy E, Way LW. *Współczesne rozpoznanie i leczenie w chirurgii*. Wyd Lek PZWL Warszawa 1980.
33. Paszkowski T, Janeczek L. *Stres oksydacyjny po menopauzie chirurgicznej*. Menopauza. Wyd ADI. Łódź 2000.
34. Anderson GL, Limacher M. The Women's Healthy Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
35. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
36. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Eng J Med* 1997; 336: 1769-75.
37. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-7.
38. 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.
39. Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. Effects of hormone replacement therapy on haemostatic factors, lipid factors, endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 134: 764-71.
40. 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: 118-22.
41. Zwolski D, Maciejczyk-Pencuła M, Jakowicki JA, Kotarski J. Wpływ wycięcia jajników na stężenie hormonów płciowych i lipoprotein w surowicy krwi kobiet po menopauzie. *Menopauza*. Wyd. ADI 2000; 235.
42. Bruschi F, Meschia M, Soma M, et al. Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 950-4.
43. Colacurci N, Zarcone R, Mollo A, et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose metabolism. *Panminerva Med* 1998; 40: 18-21.
44. Vehkavaara S, Silveira A, Pietila TH, et al. Effects of oral and transdermal estradiol replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
45. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, et al. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003; 168: 123-9.
46. van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, et al. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733-6.
47. 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.
48. Mijatovic V, Kenemans P, Netelebos C, et al. Postmenopausal oral 17β-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69: 876-82.
49. 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.
50. Pertyńska MP, Tchórzewski H, Lewkowicz P i wsp. Ocena wpływu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzalnym na zdolność generacji reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej. *Gin Pol* 2000; 71: 55-62.
51. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, et al. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Reumatol* 1995; 14: 157-60.
52. Rabięga D, Opala T, Wilczak M i wsp. Zmiany metabolizmu tkanki kostnej u kobiet po wycięciu macicy z przydatkami z następową hormonalną terapią zastępczą. *Ginek Prakt* 2001; 60: 32-7.