

Hormonalna terapia zastępcza a choroby naczyń tętniczych

The hormone replacement therapy and the diseases of the arteries

Romuald Dębski

Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Romuald Dębski

Przeгляд Menopauzalny 2006; 5: 274–279

Streszczenie

Wpływ stosowania hormonalnej terapii zastępczej na rozwój chorób układu krążenia był przedmiotem badań od lat 80. XX w. Mimo wstępnych obiecujących wyników, w badaniach HERS oraz Nurses Health Study wykazano, że terapia substytucyjna jest nieskuteczna we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Z kolei w badaniu WHI ustalono, że ryzyko zawału serca obniża się, jeśli substytucję prowadzi się przy użyciu wyłącznie estrogenów i wdraża się ją nie później niż 10 lat po menopauzie. Starano się określić optymalny sposób stosowania hormonalnej terapii zastępczej tak, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań, jakkolwiek często nie pokrywał się on z danymi naukowymi. Zgodnie z zaleceniami wskazania do terapii miały zostać ograniczone. Miała ona być prowadzona krótkoterminowo, przy użyciu znacznie niższych od fizjologicznych dla okresu prokreacyjnego dawek hormonów, pomimo braku przekonujących danych w literaturze. Obecnie uważa się, że najwięcej korzyści przynosi wczesne rozpoczęcie podawania hormonalnej terapii zastępczej, już w wieku okotomenopauzalnym oraz stosowanie minimalnych skutecznych dawek. Rezygnuje się ze sztywnych ograniczeń czasowych. Podawanie preparatów przeskórnych wiąże się ponadto z korzystnym wpływem na poziom CRP i D-dimerów oraz substancji adhezyjnych odgrywających dużą rolę w patogenezie miażdżycy. Dodatkową korzyścią płynącą z korzystania z drogi parenteralnej jest brak aktywacji układu krzepnięcia oraz niekorzystnego wpływu na trójglicerydy.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, układ krążenia

Summary

The influence of the hormone replacement therapy on the development of the diseases of the cardiovascular system has been investigated since the 1980s. In spite of the early positive outcome, two large studies, HERS and Nurses Health Study, proved that the therapy was ineffective regarding secondary prevention. Another study, the WHI, showed that the risk of a cardiac infarct was significantly lower if the hormone replacement therapy consisted only of estrogen and was introduced within 10 years after the menopause. Doctors were also in search of the optimal way of applying the therapy in order to avoid its complications, however the rules that they came up with were often inconsistent with the scientific findings. It was recommended that the indications for the replacement therapy be narrowed down. Moreover, a short-term therapy was advised, managed with lowdose medications where the hormone levels in serum were remarkably lower than those observed during regular ovarian cycles despite the lack of evidence that this was an advantage. At present it is considered that it is best to begin the hormone replacement therapy in perimenopause using the smallest effective doses. The idea of rigid time limits has been abandoned. The transdermal way of administering this therapy is also the source of a beneficial influence of the therapy on the serum levels of the C-reactive protein, the D-dimers and also adhesive substances which play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. An additional profit of using the parenteral way is the lack of activation of coagulation factors and the absence of the unfavourable effect on the level of triglycerides.

Key words: hormone replacement therapy, cardiovascular system

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Romuald Dębski**, Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

Pierwsze obserwacje dotyczące związku pomiędzy stosowaniem substytucji hormonalnej w okresie pomenopauzalnym a ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia prowadzono ponad 20 lat temu. W połowie lat 80. XX w. zaczęły się pojawiać pierwsze prace epidemiologiczne wskazujące na obniżone ryzyko wystąpienia zawału serca u kobiet otrzymujących leczenie substytucyjne. Połączenie tych obserwacji ze znanym od lat faktem, że kobiety zaczynają zapadać na chorobę wieńcową po menopauzie i po kilkunastu latach niedoborów hormonalnych *doganiają* mężczyzn, zaowocowało przeświadczeniem o terapeutycznym znaczeniu estrogenów oraz zaowocowało podjęciem prób stosowania estrogenów jako leków w chorobie niedokrwiennej serca. Zanim jeszcze to udowodniono, zaczęto już stosować estrogeny jako leki w zawałe serca. Pojawiły się też pierwsze, nienajlepsze obserwacje i zapewne dlatego większą uwagę skupiano na wynikach badań epidemiologicznych. W pierwszym, dużym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, nad bezpieczeństwem stosowania terapii hormonalnej – PEPI trial – wykazano podczas trzyletniej obserwacji, korzystny wpływ doustnej podaży estrogenów skoniugowanych i estrogenów z progestagenem (medroksyprogesteron lub progesteron) na profil lipidowy, brak wpływu tej substytucji na ciśnienie tętnicze krwi i stężenie insuliny na czczo. Wyniki tego badania, które w rzeczywistości wykazało wzrost ryzyka przerostu błony śluzowej trzonu macicy podczas podawania samych estrogenów, utwierdziły wszystkich w przekonaniu o zbawiennym wpływie estrogenów w każdym wieku, w każdej postaci, u każdego (podejmowano przeciwieństwo próby stosowania estrogenów w profilaktyce choroby wieńcowej u mężczyzn). Pierwszym ciosem było badanie HERS z 1998 r. Badanie to objęło 2763 kobiety z udokumentowaną chorobą wieńcową, po zawałe, po zabiegach na naczyniach wieńcowych lub z udokumentowanym zwężeniem naczyń. Przeciętny wiek w chwili rozpoczęcia badania wynosił 67 lat. Trwająca cztery lata pierwsza część badania HERS wskazała na wzrost ryzyka wystąpienia ostrego epizodu choroby niedokrwiennej serca – zawałów serca i zgonów kardiogennych w pierwszym roku, a precyzyjniej w ciągu pierwszych ośmiu miesięcy od rozpoczęcia terapii. Co prawda wykazano wyraźny trend spadkowy w kolejnych latach substytucji, ale nie zmienia to faktu, że była to pierwsza duża obserwacja negująca stosowanie terapii hormonalnej jako leczenia kardiologicznego. W badaniu tym po raz pierwszy wykazano również, że stosowanie terapii substytucyjnej – estrogenów skoniugowanych z medroksyprogesteronem – prowadzi do ponaddwukrotnego wzrostu ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Kontrargumentem do badania HERS miały być obserwacje poczynione w badaniu *Nurses Health Study*. Z ogromnej, obejmującej ponad 120 tys. kobiet grupy, obserwowanej w ramach badania, wyodrębniono podgrupę prawie 2500 kobiet spełniających kryteria

analogiczne do badania HERS. Wykazano, że i w tej grupie podczas rozpoczynania terapii występowały częściej powikłania naczyniowe, ale w późniejszym czasie w grupie kobiet otrzymujących substytucję ryzyko względne zmniejszało się prawie o połowę. W analizie tej po raz kolejny wykazano, że stosowanie terapii hormonalnej w znacznym stopniu (35%) zmniejsza ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego. Obserwacje te spowodowały przedłużenie pierwotnie 4–5-letnich obserwacji w badaniu HERS. Większość pacjentek poinformowana o tym, że w czasie pierwotnej obserwacji wcale nie wykazano zbawiennego wpływu terapii hormonalnej postanowiła kontynuować swój udział w badaniu. Niestety, w szóstym i siódmym roku badania HERS II również nie wykazano znamiennej statystycznie zmniejszenia ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Badanie to po raz pierwszy, ale niestety nie ostatni, wykazało, że hormony płciowe nie są lekami kardiologicznymi, że nie leczą miażdżycy naczyń, nie likwidują (a przynajmniej nie natychmiast) zmian w zwężonych tętnicach wieńcowych. Badanie to wykazało ponadto jednoznacznie, że rozpoczęcie podawania estrogenów wiele lat po menopauzie kobietom z udokumentowaną chorobą naczyń wiąże się ze znamionym wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Pierwszy mit został obalony – terapia substytucyjna okazała się nieskuteczna we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca.

Kolejnym szokiem dla kobiet i zwolenników terapii substytucyjnej było ogłoszenie wyników pierwszego ramienia badania WHI. W grupie pozornie zdrowych kobiet rozpoczynających nieuzasadnioną terapię w późnym okresie pomenopauzalnym wdrożenie leczenia wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zawałów serca, udarów mózgu, choroby zakrzepowo-zatorowej. Te powszechnie znane badania podważyły przekonanie o pozytywnym wpływie terapii hormonalnej w pierwotnej profilaktyce chorób serca. Szumu medialnego wokół tej pracy nie trzeba chyba nikomu przypominać. Wyniki tego badania zatrzęśły teoretycznymi podstawami substytucji pomenopauzalnej. Zmieniły się wskazania, rozszerzył zakres przeciwwskazań, coraz więcej ograniczeń, zmniejszono dawki, skracano okres terapii. W spokojniejszej atmosferze przebiegło ogłoszenie drugiej odnogi badania WHI – analizy zysków i ryzyka wynikającego ze stosowania samych estrogenów u kobiet, którym we wcześniejszym okresie, z różnych względów usunięto macicę. Podawanie samych estrogenów okazało się znacznie bezpieczniejsze niż stosowanie estrogenów skoniugowanych z octanem medroksyprogesteronu. Same estrogeny okazały się korzystniejsze, jeśli chodzi o wpływ na naczynia wieńcowe, naczynia żyłne, ryzyko powstawania zmian nowotworowych w gruczole piersiowym. Szybko znaleziono winnego – octan medroksyprogesteronu, progestagen, dla którego wykazano ak-

tywność glikokortykoidową, prowadzącą do pobudzenia receptora trombinowego PAR-1, co z kolei prowadzi do wzrostu aktywności prokoagulacyjnej. Znacznie większe znaczenie ma jednak fakt, że w drugiej odsłonie badania WHI przedstawiono wyniki w podziale zależnym od wieku rozpoczęcia terapii – od 50. do 60. roku życia, od 60. do 70. roku życia i od 70. do 79. roku życia. Niezamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej w całej grupie badawczej nabrało mocy, gdy ryzyko to określono w grupie kobiet, którym estrogeny rozpoczęto podawać przed ukończeniem 60. roku życia. Jeżeli terapii substytucyjnej nie rozpoczęto później niż przeciętnie 10 lat po menopauzie, to podawanie samych estrogenów nie tylko zmniejszyło ryzyko zawału serca, ale również raka piersi, raka jelita grubego, złamania szyjki kości udowej oraz ryzyka wszystkich zgonów. W moim przekonaniu te obserwacje, obok wyników badania *Million Women Study*, stanowią najważniejsze wskazówki odnośnie sposobu i czasu wdrożenia i kontynuacji terapii hormonalnej.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazujących na związek substytucji hormonalnej ze wzrostem ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, raka piersi, a także pozornie negujących pozytywny ich wpływ na układ naczyń tętniczych spowodowały dużo szumu medycznego i medialnego. Nie jest to jednak powód, dla którego kobiety zrezygnowałyby z terapii, która dla dużej grupy pań jest warunkiem zachowania młodości, zdrowia i dobrego samopoczucia w okresie okołomenopauzalnym. Niejednokrotnie widzieliśmy to w naszych gabinetach, pacjentki przerażone dramatycznymi informacjami medialnymi przerywały leczenie, a po kilku, kilkunastu tygodniach wracały do przyjmowania hormonów. Grupa kobiet zależnych od stosowania hormonów nie jest wcale taka mała, w związku z tym wszystkie gremia mniej lub bardziej pozytywnie nastawione do stosowania substytucji hormonalnej próbowały określić reguły nie tylko gwarantujące bezpieczeństwo terapii, ale także minimalizujące ryzyko występowania powikłań. Niestety, większość tych zaleceń ma charakter intuicyjny, niekiedy nie tylko nieudokumentowany naukowo, ale wręcz sprzeczny z wynikami badań epidemiologicznych. Pierwsze z tych zaleceń to ograniczenie wskazań do terapii, drugie to krótkie stosowanie leków, trzecie – preferencja niskich dawek. Pierwsze zalecenie jest oczywiste: terapię powinny stosować tylko te kobiety, u których dolegliwości wynikające z niedoborów hormonalnych prowadzą do znacznego pogorszenia jakości życia. To właśnie wybranie do grupy badanej kobiet, u których po rozpoczęciu stosowania hormonów nie obserwowano żadnej poprawy, stało się podstawą niekorzystnych wyników badania WHI. Zjawiskiem niezwykle niekorzystnym jest przechodzenie z jednej skrajności w drugą – najpierw powszechne stosowanie estrogenów jako leków na miażdżycę, chorobę

niedokrwinną serca, chorobę Alzheimerera, próba traktowania substytucji nie jako profilaktyki, ale jako specyficznej terapii, a następnie twierdzenie, że te same leki wywołują choroby naczyń, prowadzą do zawału, mają niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze. Hormonów nie zleca się zatem tylko dlatego, że kobieta ma pięćdziesiąt lat i przestaje miesiączkować, ale i wtedy, gdy kilka lat po menopauzie pojawią się dolegliwości wieńcowe. Nie są to leki, dzięki którym możemy przywracać młodość kilka czy kilkanaście lat po menopauzie. Kandydatkami do wdrożenia terapii są zatem kobiety w okresie okołomenopauzalnym z dolegliwościami wypadowymi, z dolegliwościami urogenitalnymi, z osteopenią.

Drugie założenie – terapia krótkoterminowa – ma teoretycznie swoje uzasadnienie we wzroście ryzyka występowania raka piersi w konsekwencji długoterminowej ekspozycji na estrogeny. Ogromna większość obserwacji wskazuje jednak na to, że wzrost ryzyka zachorowania nie wiąże się wcale ze wzrostem zgonu z powodu tej choroby nowotworowej. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują raczej na celowość (o ile jest to możliwe) rezygnacji ze stosowania progestagenów lub dobór takiego progestagenu, który choćby w badaniach podstawowych sprawia wrażenie bezpieczniejszego dla tkanek gruczołu piersiowego. Podstawowym wnioskiem płynącym z większości badań epidemiologicznych jest konieczność prowadzenia aktywnej, wczesnej diagnostyki raka gruczołu piersiowego, rekomendowanej u wszystkich kobiet, zarówno u stosujących terapię hormonalną, jak i u tych, które tej terapii nie otrzymują. Jakie jest uzasadnienie krótkotrwałego stosowania substytucji? Wyniki badań HERS i WHI wskazują wszak, że największe ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, powikłań naczyniowych obserwuje się w pierwszym roku, a precyzyjniej – w pierwszych miesiącach substytucji. W kolejnych latach terapii ryzyko wystąpienia tych powikłań jest coraz mniejsze, nawet u 70-letnich kobiet, po kilku latach stosowania estrogenów ryzyko zawału staje się niższe, tak późno rozpoczęta estrogenoterapia nie jest wszakże w stanie usunąć blaszek miażdżycowych, dopiero po dość długim czasie, jej wielokierunkowy wpływ metaboliczny może spowolnić naturalnie występujący proces chorobowy. Tak naprawdę jest dla mnie niezrozumiałe stawianie granic czasowych – 3 lata, 5 lat, 7 lat, do sześćdziesiątki – to jakieś nieporozumienie, pod warunkiem prowadzenia prawidłowej diagnostyki obrazowej piersi, terapię można kontynuować do czasu celowości jej stosowania, do czasu, kiedy po odstawieniu terapii nie pojawią się ponownie niekorzystne objawy wynikające z niedoborów hormonalnych. Im dłuższa terapia, tym wyraźniejszy efekt przeciwmiażdżycowy, tym większy wpływ na kości. Zatem czas stosowania hormonów jest ograniczony przez okres występowania uzasadnienia do ich podawania. Co dwa, trzy lata należy zrobić kilkutygodniową przerwę. Jeżeli po trzech, czterech tygodniach w przerwie substytu-

cji (dość dobry moment na wykonanie badania mamograficznego) nie wystąpią dolegliwości wypadowe, to nie ma uzasadnienia dla kontynuacji terapii.

Trzecim, często wymienianym zaleceniem, jest stosowanie niskich dawek hormonów. Jest to zalecenie stawiane intuicyjnie, wydaje się, że niskie dawki są bezpieczniejsze od dawek klasycznych. Zmienia się pojęcie złotych standardów, obserwowany jest trend do stosowania coraz niższych dawek, wycofywane są z obrotu preparaty zawierające duże dawki hormonów. W rzeczywistości jednak nie ma żadnych dowodów epidemiologicznych wskazujących na większe bezpieczeństwo stosowania niskich dawek. Musimy jednak pamiętać, że stężenia surowicze estradiolu przy podawaniu klasycznej dawki 2 mg doustnie, czy stosowaniu typowej 50 mcg dawki transdermalnej, mieszczą się w górnej połowie wartości kilkudziesięciu pg/ml i są znacznie niższe od stężeń obserwowanych w naturalnym cyklu miesięcznym. Dawki niskie – 1 mg doustnie, 25 mcg przezskórnie, nieznacznie tylko podnoszą stężenie obserwowane po menopauzie – są one znacznie niższe od stężeń typowych dla okresu prokreacyjnego. W badaniach PEPI, HERS, ERA, WEST, WISDOM, WHI w ogóle nie analizowano niskich dawek, wszystkie pacjentki otrzymywały złoty standard amerykańskiej terapii hormonalnej, czyli 0,625 skoniugowanych estrogenów podawanych doustnie. W badaniach *Million Women Study* porównywano dawki niskie i klasyczne estrogenów skoniugowanych i estradiolu i, przynajmniej w odniesieniu do ryzyka rozwoju raka piersi, nie wykazano żadnej wyższości dawek niskich. Wręcz przeciwnie, najniższy wzrost ryzyka rozwoju raka piersi, do tego nieznamienny statystycznie, dotyczył dawek estradiolu większych od jednego miligrama. Oczywiście pochopne byłoby twierdzenie, że wysokie dawki estrogenów są bezpieczniejsze dla piersi, ale można uznać, że stężenia niższe od fizjologicznych wcale nie muszą być bezpieczniejsze od stężeń znacznie niższych. Nie ma również prac epidemiologicznych, które wskazywałyby na mniejsze ryzyko zawałów serca, udarów, czy zatorów przy stosowaniu niskich dawek. Tak więc negacja dawek typowych, czy nawet wysokich nie ma w rzeczywistości żadnego uzasadnienia. Oczywiście logiczne jest poszukiwanie skutecznej najniższej dawki, ale wcale nie musi być to dawka mikro. Jeżeli pacjentka po wdrożeniu terapii niskodawkowej, czy po zmianie dawki klasycznej na dawkę niską, odczuwa dyskomfort, dolegliwości wypadowe, nic nie stoi na przeszkodzie, aby prowadzić terapię z wykorzystaniem klasycznych preparatów.

Jakie są aktualne poglądy dotyczące relacji pomiędzy stosowaniem terapii hormonalnej i chorobami naczyń? Z wyników badania WHI wynika, że dla choroby wieńcowej bezpieczniejsze jest stosowanie samych estrogenów niż zestawienie estrogenów skoniugowanych z octanem medroksyprogesteronu. Wykazano też jedno-

znacznie, że leczenie to powinno być rozpoczęte przed ukończeniem 60. roku życia, czyli w ciągu pierwszych lat po przekwitaniu. Stosowanie estro-progestagenów prowadzi do wyraźniejszego wzrostu częstości występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, ale stosowanie samych estrogenów też wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tych chorób. Ryzyko udaru mózgu u wszystkich kobiet otrzymujących substytucję, zarówno same estrogeny skoniugowane, jak i estrogeny wraz z medroksyprogesteronem, jest podwyższone. Wzrost ryzyka w obu tych grupach jest bardzo podobny (jak to się ma do licznych informacji o negatywnym wpływie medroksyprogesteronu i obciążeniu tego właśnie progestagenu wynikami badania WHI?!), tylko wczesne rozpoczęcie substytucji samymi estrogenami nie prowadzi do wzrostu ryzyka udaru.

Wyniki całego szeregu badań epidemiologicznych oraz estrogenowego ramienia badania WHI wskazują jednoznacznie, że wczesne rozpoczęcie podawania estrogenów, najlepiej w chwili wystąpienia objawów wypadowych, niekoniecznie dopiero po menopauzie, zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i zgonu, czyli innymi słowy prowadzi do wydłużenia życia. Warunkiem osiągnięcia takich efektów jest jednak zastosowanie substytucji przed wytworzeniem się zmian miażdżycowych, a ich pojawieniu się sprzyja niedobór estrogenów. Ponownie wracamy więc do znanego już hasła: nie pozwólmy naszym pacjentkom wejść w menopauzę.

Wczesne rozpoczęcie terapii, brak cezury czasowej, dawka minimalna skuteczna – tak, ale jaka droga podania: doustnie czy parenteralnie, czyli pozaoralnie, co w praktyce oznacza przezskórnie, donosowo lub domięśniowo. Przez wiele lat, wymieniając czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zwracano uwagę na wiek, płeć, dietę i tryb życia, obciążenie rodzinne, nadciśnienie, palenie papierosów, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, podwyższone stężenie cholesterolu, obniżone stężenie HDL i podwyższone LDL cholesterolu. Korzystne działanie terapii hormonalnej miało wynikać z jej wpływu na lipidy. Hormony podane doustnie, w efekcie wpływu na czynność wątroby, prowadziły do obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego, podwyższenia frakcji HDL i obniżenia LDL cholesterolu. Z oczywistych względów parenteralnie podawane hormony nie wykazywały tak wyraźnego wpływu na lipidogram. Niekorzystnym efektem estrogenoterapii doustnej, w konsekwencji tego samego efektu pierwszego przejścia, jest podwyższenie poziomu stężenia trójglicerydów (w tym samym mechanizmie doustna hormonoterapia zmienia stężenia czynników układu krzepnięcia). W związku z tym, że progestageny zmniejszające nieco korzystny wpływ estrogenów na frakcje cholesterolu, ograniczały w znacznym stopniu podwyższenie stężenia trójglicerydów, dość powszechnie postulowano, aby u kobiet z hipertrójglicydemią z założenia stosować

terapię złożoną. Ale założenie, że doustna hormonoterapia jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest ze swojego założenia niezbyt prawidłowe. Przecież niższe ryzyko wystąpienia tych chorób u kobiet przed menopauzą nie jest konsekwencją wpływu estrogenów na metabolizm wątroby, nie wynika z wysokiego stężenia estrogenów w krążeniu wrotnym. Żyłę jajnikowe odprowadzające hormony z jajnika nie mają przecież żadnego związku z układem wrotnym. Estradiol produkowany przez jajnik omija wątrobę i trafia do tkanek docelowych bezpośrednio poprzez żyłę główną dolną. Zatem protekcyjny wpływ estradiolu w okresie premenopauzalnym nie wynika z obciążenia wątroby i bezpośredniego wpływu efektu pierwszego przejścia na metabolizm wątrobowy.

Do chwili obecnej znane są wyniki tylko jednej randomizowanej pracy dotyczącej wpływu terapii transdermalnej na występowanie choroby wieńcowej, badania PHASE prowadzonego w Wielkiej Brytanii pod koniec ubiegłego wieku, a opublikowanej w 2002 r. W pracy tej stwierdzono nieznamienny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia epizodów chorobowych. Wniosek ten, czy raczej brak wniosku, wynika niewątpliwie z tego, że badanie konstruowano w latach 90. XX w., czyli w okresie, w którym próbowano wykazać, że estrogeny są lekami kardiologicznymi, zatem prowadzono je w grupie kobiet z udokumentowaną ciężką niewydolnością naczyń wieńcowych. Wyniki tego badania należy zatem odczytywać jako podobne, choć niewątpliwie nieco bardziej korzystne od wyników badania HERS.

W ostatnich latach wykazano, że ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach tętniczych znacznie bardziej wiąże się ze wzrostem stężenia białka C-reaktywnego, wielkością cząsteczek LDL, stężeniem białek adhezyjnych. Szczególnie duże znaczenie przypisuje się właśnie substancjom adhezyjnym odgrywającym kluczową rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju procesu uszkodzenia śródbłonna i rozwoju miażdżycy. Należą do nich naczyniowe białko adhezyjne (Vascular Cell Adhesion Molekule-1 – VCAM-1), międzykomórkowe białko adhezyjne (*Intracellular Adhesion Molekule-1* – ICAM-1) oraz selektyna-E – pozapalny marker rozwoju miażdżycy. Szczególnie duże znaczenie przypisuje się przewlekłemu stanowi zapalnemu, nawet temu, który prowadzi do niewielkiego wzrostu stężenia białka C-reaktywnego. Zwraca się na przykład uwagę, że potężnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego może być paradontoza, wiążąca się z przewlekłym zapaleniem tkanek przyzębia.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym wśród kobiet wyodrębnionych z WHI zbadano czynniki mogące mieć związek z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Były to, poza frakcjami lipidowymi, markery stanu zapalnego i aktywacji układu krzepnięcia, takie jak poziomy białka C-reaktywnego (CRP), interleukiny-6 (IL-6), sICAM, tkankowego aktywatora plazmino-

geny (t-PA), D-dimerów, homocysteiny. Stosowanie doustnej pomenopauzalnej terapii hormonalnej wiązało się z podwyższeniem stężenia CRP, HDL oraz trójglicerydów i obniżeniem t-PA i homocysteiny. Poziomy CRP był najwyższy u kobiet, które stosowały same estrogeny końskie. Poziomy IL-6, ICAM-1, D-dimerów i całkowitego cholesterolu nie różniły się w grupie kobiet stosujących i nie stosujących terapii hormonalnej. W pracy tej analizie porównawczej poddano też niewielką grupę kobiet otrzymujących estrogeny transdermalnie. Podawanie estrogenów w postaci plastrów przezskórnych wiązało się z niższymi statystycznie stężeniami D-dimerów i, co najważniejsze, białka C-reaktywnego.

Brak wpływu terapii transdermalnej na stężenie CRP nabiera szczególnie dużego znaczenia w kontekście tego, że wzrost stężenia tego białka po doustnym podaniu hormonów w grupie wysokiego ryzyka choroby zakrzepowej jest kilkakrotnie wyższy od wzrostu obserwowanego w grupie niskiego ryzyka. Badacze norwescy, którzy wykazali, że podaż doustna hormonów jest szczególnie niekorzystna u pacjentek z wywiadem obciążonym chorobą zakrzepowo-zatorową, stwierdzili również, że przezskórne podawanie hormonów nie ma wpływu na stężenie CRP niezależnie od występowania czynników ryzyka.

W badaniu japońskim opublikowanym w 2005 r. badacze ocenili wpływ pomenopauzalnej przezskórnej terapii hormonalnej na naczyniowe markery stanu zapalnego. Zbadali 36 kobiet pomenopauzalnych otrzymujących przez rok 36 mcg/24 godz. estradiolu w plastrach metodą ciągłą i 2,5 mg MPA cyklicznie i porównali tę grupę z 27 kobietami nieotrzymującymi substytucji. Stężenie MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) obniżyło się istotnie w grupie stosującej terapię hormonalną w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie białka C-reaktywnego nie uległo zmianie w obu grupach w czasie trwania badania. Stężenia ICAM-1, VCAM-1 i E-selektyny zmniejszyły się stopniowo w grupie stosującej hormony przezskórnie w porównaniu z grupą kontrolną. W konkluzji badania autorzy piszą: *HTZ prowadzona drogą przezskórną może wywierać działania przeciwmiażdżycowe poprzez korzystny wpływ na MCP-1, ekspresję komórkowych molekuł adhezyjnych oraz funkcję śródbłonna*.

Ta sama grupa autorów w innej pracy zwraca uwagę na korzystniejszy wpływ terapii przezskórnej na grubość intima media w tętnicy szyjnej. Obok wielu markerów biochemicznych (CRP, ICAM-1, VCAM-1, E-selektyna, MCP-1, metaloproteinaza macierzy – MMP-9) oceniali również ultrasonograficznie grubość warstwy intima media w tętnicach szyjnych (IMT). Wykazali, że jedynym markerem biochemicznym, którego zmiany korelują ze zmianami grubości ściany tętnic szyjnych jest E-selektyna oraz, że obie te zmienne znacznie korzystniej się zachowują w grupie kobiet otrzymujących terapię przezskórną.

Bardzo ciekawe badania przeprowadzono również w Polsce. W ośrodku szczecińskim porównano wpływ transdermalnej i doustnej terapii hormonalnej na biochemiczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. 24 kobiety otrzymywały estradiol przezskórnie, 21 doustną hormonalną terapię, a 16 pacjentek otrzymywało placebo. Po 3 mies. obserwacji stężenie CRP wzrosło ponaddwukrotnie (z 1,22 do 2,68 mg/l) w grupie terapii doustnej, podczas gdy podczas terapii przezskórnej znamiennej zmiany w zakresie CRP nie stwierdzono.

Doustna droga podania hormonów, związana z niefizjologicznymi, wysokimi stężeniami hormonów w krążeniu wrotnym, prowadzi do wzrostu stężenia CRP i trójglicerydów, do zmniejszenia cząsteczek LDL, (wzrost frakcji VLDL) oraz do aktywacji układu krzepnięcia. Droga parenteralna wiąże się z korzystniejszym wpływem na CRP, białka adhezyjne oraz nie wpływa niekorzystnie na trójglicerydy i układ krzepnięcia. Wydaje mi się, że po latach stosowania wątrobowo pochodnej kardioprotekcji, otrzymujemy kolejne dowody, że droga parenteralna jest znacznie bliższa fizjologicznemu sposobowi wydzielania hormonów płciowych. Podaż przezskórna jest nie tylko korzystniejsza dla kobiet ze schorzeniami przewodu pokarmowego, z różnymi problemami metabolicznymi, ale także zdrowsza i skuteczniejsza od drogi doustnej, u wszystkich młodych, zdrowych kobiet, które decydują się na leczenie hormonalne, próbując odsunąć niekorzystne dla ich zdrowia i samopoczucia zjawisko menopauzy.

12. Holst J, Cajander S, Carlstrom K, et al. A comparison of liver protein induction in postmenopausal women during oral and percutaneous oestrogen replacement therapy. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1983; 90: 355-60.
13. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.
14. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898-915.
15. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106: 1771-6.
16. Langer DL, Pradhan AD, Lewis CE, et al. Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. The Women's Health Initiative Observational Study. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1108-1116.
17. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, et al. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 2005; 52: 111-8.
18. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-62.
19. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 148-53.
20. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005; 28: 579-84.
21. Bukowska H, Stanosz S, Żochowska E, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism* 2005; 54: 72-8.

Piśmiennictwo

1. Writing group for the women's health initiative investigations. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. Writing group of the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
3. Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
7. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo controlled estrogen in venous thromboembolism trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-7.
8. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Eng J Med* 2001; 345: 1243-9.
9. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.
10. Collaborative. Group on hormonal factors in breast cancer breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
11. Geller ML, Chlebowski RT. HT and breast cancer risk. *Sex Reprod Menopause* 2003; 1: 5-9.