

Komentarz Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy

Tomasz Pertyński¹, Tomasz Paszkowski², Romuald Dębski³, Grzegorz Stachowiak¹

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński

²III Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna w Lublinie;

kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

³Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Romuald Dębski

Przeгляд Menopauzalny 2007; 4: 187–188

W kwietniu tego roku amerykańskie czasopismo JAMA opublikowało artykuł zatytułowany *Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years since Menopause (Pomenopauzalna terapia hormonalna a ryzyko choroby sercowo-naczyniowej w zależności od wieku i lat od menopauzy)*. Artykuł ten jest powtórnią analizą wyników badania *Women's Health Initiative (WHI)*, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę wieku i wieku menopauzalnego pacjentek, u których terapia hormonalna (w Europie używamy skrótu HT, od ang. *hormone therapy*) jest stosowana. W tym miejscu nadmienić wypada, że wnioski płynące z pierwotnej analizy wyników WHI sprzed 5 lat (po przedwczesnym zamknięciu tzw. ramienia estrogenowo-progestagenowego tego badania), mówiące m.in. o niekorzystnym wpływie HT na serce i układ krążenia, wywołały małą rewolucję w leczeniu dolegliwości okresu menopauzy za pomocą hormonów płciowych, powodując częściowy odwrót od tego rodzaju terapii. Od tego czasu aż do chwili obecnej, mimo licznych głosów krytykujących WHI, m.in. za dobór pacjentek (średnio kobiety, które dawno ukończyły 60. rok życia i były ponad 10 lat po menopauzie) czy rodzaj zastosowanej terapii (tylko jeden rodzaj terapii doustnej, o stałej dawce), WHI zaistniało w świadomości publicznej jako najważniejszy i wystarczający dowód na szkodliwość HT dla kobiet. Sytuację tę może zmienić tegoroczne doniesienie grupy WHI.

Pierwszy autor tej publikacji – dr Jacques E. Rossouw – stwierdził na łamach *Guardian*, że wyniki badania są przyczynkiem, by młodsze kobiety bez obawy sięgały po HT. Reakcje ekspertów na ww. publikację były następujące:

- *Ostatnia analiza potwierdza to, co większość europejskich klinicystów twierdziła do tej pory, a mianowicie, że HRT jest właściwą i korzystną terapią dla kobiet w wieku perimenopauzalnym i wczesnym pomenopauzalnym* – Wolf Utian (*Guardian*, 9.04.2007 r.);
- *Nowa analiza jest, jak do tej pory, najlepszym świadectwem, że kobiety, które stosują hormony celem leczenia objawów menopauzalnych, nie narażają swego serca na zwiększone ryzyko* – Joann Mason, badacz WHI, profesor epidemiologii Harvardu (*Guardian*, 9.04.2007 r.);

- *To nowe badanie pozwala nam powiedzieć swoim pacjentkom – jeśli cierpicie z powodu uderzeń gorąca, kołatań serca, braku snu, to terapia hormonalna jest OK* – dr Suzanne Steinbaum, dyrektor Women & Heart Disease w szpitalu Lenox Hill w Nowym Jorku;
- *Opublikowanie przez tych samych autorów po 5 latach dokładnie odwrotnych wyników tego samego badania co do bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej to afront dla nauki, który jest obelgą dla wielkiej populacji kobiet, które zarzuciły stosowanie HRT* – John Stevenson (*Guardian*, 9.04.2007 r.).

W prasie komentującej tę publikację pojawiły się również hasła – *Zbrodnia dekady? (Crime of a decade?)* czy też *Zwrot o 180 stopni (U-turn)*. Skąd takie frenetyczne reakcje w prasie amerykańskiej? Otóż dlatego, że wnioski płynące z publikacji Rossouwa i wsp. stoją w znacznej mierze w sprzeczności z wynikami (WHI) sprzed 5 lat.

W powtórnej analizie badania WHI wzięto udział 27 347 kobiet, z których 10 739 (po histerektomii) zrandomizowano do grupy stosującej wyłącznie skoniugowane estrogeny końskie (CEE), a pozostałe, w liczbie 16 608, do grupy stosującej CEE w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu (MPA). Główne wyniki badania były następujące:

- u kobiet, u których menopauza trwa mniej niż 10 lat, współczynnik ryzyka – HR (ang. *hazard ratio*) dla choroby wieńcowej serca (CHD) wyniósł 0,76 (przy 95%CI: 0,50–1,16), w grupie 10–19 lat po menopauzie – 1,10 (95%CI: 0,84–1,45), a dla wieku menopauzalnego 20 lat i powyżej – 1,28 (95% CI: 1,03–1,58), p dla trendu wyniósł 0,02;
- obliczony absolutny wzrost ryzyka CHD dla kobiet do 10 lat po menopauzie był ujemny (spadek ryzyka!) i wyniósł –6/10 tys. osób/rok, dla pozostałych grup kobiet (10–19 i ≥20 lat po menopauzie) był dodatni, wynosząc odpowiednio 4/10 tys. osób/rok i 17/10 tys. osób/rok;
- w przedziale wiekowym 50–59 lat HR dla CHD wyniósł 0,93 (95%CI: 0,65–1,33), a absolutny wzrost ryzyka (ujemny!) obliczono na –2/10 tys. osób/rok, w przedziale 60–69 lat HR i absolutny wzrost ryzyka wyno-

sity odpowiednio 0,98 (95%CI: 0,79–1,21) i –1/10 tys. osób/rok, a w przedziale 70–79 lat 1,26 (95%CI: 1,00–1,59) i 19/10 tys. osób/rok;

- HT niezamiennie zwiększała ogólne ryzyko wystąpienia udaru mózgu (HR=1,32; 95%CI: 1,12–1,56). Ryzyko to nie zależało od wieku lub lat od ostatniej miesiączki;
- zaobserwowano niezamienną tendencję dla wpływu HT na całkowitą śmiertelność kobiet, przy HR najkorzystniejszym (równym 0,70) w grupie 50–59 lat, a w grupach 60–69 i 70–79 lat wynoszącym odpowiednio 1,05 i 1,14; p dla trendu wyniósł 0,06.

Najważniejsze wnioski wyciągnięte z *nowego* badania WHI to:

1. Kobiety, które rozpoczynały stosowanie HT w okresie okołomenopauzalnym, miały tendencję do mniejszego ryzyka CHD w porównaniu do zwiększonego ryzyka wystąpienia tej choroby u kobiet z HT będących dawno po menopauzie, lecz trend ten nie spełnił kryterium znamienności statystycznej.
2. Podobny, niezamienny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności, choć ryzyko udaru mózgu było zwiększone niezależnie od wieku menopauzalnego.
3. Powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do krótkoterminowej HT celem leczenia u nich objawów wypadowych.

Wyniki publikacji Rossouwa i wsp. mówiące o tym, że gdy HT stosuje się u młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym, nie wpływa to niekorzystnie na ich serce, a wręcz przeciwnie, ryzyko epizodów CHD zostaje zredukowane, to w zasadzie nic nowego. Już co najmniej rok wcześniej pojawiały się w europejskiej prasie medycznej artykuły dotyczące ww. tematyki. Z dokładnej analizy przeprowadzonej przez dr Grodstein, która brała udział w *Nurses Health Study* (NHS), wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku, gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11%.

Już po opublikowaniu pracy Rossouwa ukazało się następne doniesienie badaczy z zespołu WHI (N Engl J Med – lipiec br.), którzy w grupie kobiet w wieku 50–59 lat otrzymujących HT stwierdzili, w porównaniu z kobietami nieotrzymującymi terapii hormonalnej, znamienne mniej uwapnionych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (badanie przeprowadzono za pomocą tomografii komputerowej serca).

Oczywiście, musi cieszyć fakt, że nowe i coraz liczniejsze doniesienia na temat HT zdejmują powoli *odium* naczyniowe z terapii hormonalnej.

Miesiąc wcześniej niż artykuł badaczy grupy WHI, w czasopiśmie *Maturitas* ukazała się ciekawa, lecz nie tak nagłośniona jak w przypadku Amerykanów, praca autorów włoskich, dotycząca wpływu długości stosowania HT (zarówno przezskórnej, jak i doustnej) na ryzyko hospita-

lizacji z powodu choroby układu krążenia, z uwzględnieniem dochodu pacjentek, jako potencjalnego czynnika determinującego ten wpływ. Było to duże badanie kohortowe przeprowadzone na grupie 78 875 kobiet menopauzalnych w wieku 45–65 lat stosujących przez krótszy bądź dłuższy czas HT (we Włoszech jest to głównie przezskórna HT). Dane o terapii hormonalnej pochodziły z regionalnej bazy danych Lombardii z lat 1998–2003. W tym czasie 828 kobiet z grupy objętej badaniem było hospitalizowanych z powodu choroby naczyniowej serca (CHD) lub choroby naczyniowej ośrodkowego układu nerwowego (głównie udar mózgu). Obliczono, że, w porównaniu do kobiet, które HT stosowały krócej niż 6 mies., HR dla hospitalizacji kobiet stosujących HT (każdy rodzaj) powyżej 3 lat wyniósł 0,65 (95%CI: 0,45–0,92), dla kobiet stosujących przezskórna HT HR=0,53 (95%CI: 0,34–0,82), a dla kobiet stosujących doustną HT wyniósł 1,15 (CI: 0,47–2,79). Zaobserwowano wyraźny trend w kierunku zmniejszania ryzyka hospitalizacji wraz z długością HT przy przezskórnej drodze podania. Ryzyko hospitalizacji w grupie stosującej transdermalną HT dłużej niż 3 lata było o 35% niższe w porównaniu z grupą leczoną hormonalnie krócej niż 6 mies. Potencjał redukcyjny HT dla chorób naczyniowych zanikał, gdy brano pod uwagę dochód pacjentek, dla którego to parametru HR w przypadku terapii długoterminowej był równy 0,94 (CI: 0,52–1,71) – długość stosowania HT wzrastała wraz z zamożnością pacjentek. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że ryzyko choroby sercowo-naczyniowej związane z długością stosowania terapii hormonalnej zależy od drogi podania HT – jest mniejsze w przypadku terapii przezskórnej, ale parametr zamożności pacjentki (w badaniu był to roczny dochód/osobę w euro) neutralizuje obserwowany, korzystny wpływ HT na ryzyko hospitalizacji z powodu choroby sercowo-naczyniowej.

Podsumowując powyższe rozważania, można stwierdzić, że mając na uwadze ryzyko chorób naczyniowych w trakcie HT, należy szczególną wagę przywiązywać do:

- wieku pacjentki, w jakim rozpoczyna się lub też kontynuuje leczenie,
- czasu, jaki upłynął od jej menopauzy,
- drogi, jaką podaje się hormony,
- przewidywanej długości terapii hormonalnej.

Wybrane piśmiennictwo

1. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
2. Grodstein F, Manson JE, Stanpfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
3. Corrao G, Zambon A, Nicotra F, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007; 57: 315-24.
4. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.