

Nowa szansa dla terapii hormonalnej w prewencji kardiologicznej?

A new chance for hormone therapy in cardiological prophylaxis?

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Klinika Kardiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Zdzisława Kornacewicz-Jach

Przegląd Menopauzalny 2007; 4: 189–194

Streszczenie

Choroba wieńcowa serca u kobiet przed menopauzą występuje niezwykle rzadko, nawet w populacjach dużego ryzyka częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet przed menopauzą jest znamienne niższa niż u mężczyzn w podobnym wieku. Po menopauzie ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca szybko wzrasta.

Najczęstszym wytłumaczeniem tych faktów jest protekcyjne działanie estrogenów.

Badania obserwacyjne wykazały, że terapia hormonalna (HT) zastosowana po menopauzie powoduje zmniejszenie częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych i ich czynników ryzyka.

Odwrotne, randomizowane badania HERS (w prewencji wtórnej) i WHI (w prewencji pierwotnej) nie potwierdziły tego faktu, a nawet wskazały na niekorzystny trend zwiększenia epizodów sercowo-naczyniowych.

Ryzyko to zwiększało się mimo korzystnego wpływu HT na poziom cholesterolu LDL i cholesterolu HDL i zależało od niekorzystnego wpływu HT na poziom białka CRP i zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W dyskusji wyników tych badań zadano szereg pytań o przyszłe kierunki badań nad HT. Są to:

- wcześniejsze rozpoczynanie HT,
- mniejsza dawka estrogenów,
- droga podania hormonu,
- typ zastosowanego progestagenu.

Badania ostatnich lat dają nowe światło na różne typy HT, a zwłaszcza bezpieczeństwo jej stosowania.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, menopauza, terapia hormonalna (HT)

Summary

Among premenopausal women, coronary heart disease is extremely rare, even in high-risk populations, and the overall incidence of cardiovascular complications is much lower in premenopausal women than in men of similar age. After menopause, the reduced risk for coronary heart disease in women is gradually lost. The most plausible explanation for these observations is the protective effect of oestrogens.

Observational studies have indicated that hormone therapy (HT) given at or after menopause is linked to substantial reduction in cardiovascular disease and its risk factors.

In contrast, the randomized studies HERS (secondary prevention trial) and WHI (in preventing the new onset of cardiac events in previously healthy menopausal women) reported that HT did not reduce cardiovascular events and further demonstrated some trends towards an increased risk of cardiovascular events. The increased risk of coronary heart disease was surprising given that low-density cholesterol (cholesterol – LDL) and high-density cholesterol (cholesterol – HDL) levels increased. It may result from the effects of HRT on C-reactive protein levels and thromboembolism risk.

In light of these results, what are the future directions in HT?

- early initiation of hormone therapy,
- lower doses of oestrogens,
- route of oestrogen administration,
- type of progestogens.

The findings from the recent studies shed some light on understanding the differences between the various types of HT and about the safety of menopause hormones.

Key words: coronary heart disease, menopause, hormone therapy (HT)

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Zdzisława Kornacewicz-Jach**, Klinika Kardiologii, Pomorska Akademia Medyczna, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

Epidemiologia

W Europie ok. 55% kobiet umiera z przyczyn kardiologicznych, głównie z powodu choroby wieńcowej i udaru mózgu.

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest główną przyczyną śmierci kobiet po 50. roku życia i trzecią co do częstości przyczyną ich zgonów w ogóle w Stanach Zjednoczonych (dla porównania – ok. 3% kobiet w Europie umiera z powodu raka piersi).

W 2004 r. na sesji *hot line* na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Monachium opublikowano wyniki badania INTERHEART, bardzo ważnego dla postrzegania problemów prewencji kardiologicznej [1]. Włączono do niego dane epidemiologiczne i biochemiczne 15 152 osób z pierwszym zawałem serca oraz 14 820 osób bez choroby wieńcowej w wywiadzie. Badanie INTERHEART było największym badaniem epidemiologicznym typu kliniczno-kontrolnego, przeprowadzonym w 52 krajach, również w Polsce, obejmującym wszystkie kontynenty (*case control*).

Średnia wieku badanej grupy wynosiła 58 lat (49–67 lat); kobiety były starsze niż mężczyźni, średnia wieku kobiet 65 lat (56–72 lat). W grupie polskiej kobiety stanowiły 38% badanej populacji.

INTERHEART wykazało, że dwa najważniejsze czynniki ryzyka – nieprawidłowy poziom lipidów (apolipoproteina B/apolipoproteina A) i palenie papierosów pozwalają przewidzieć 2/3 ryzyka zawału serca.

Globalnie 9 czynników ryzyka pozwala przewidzieć 90% ryzyka zawału serca. Obok wymienionych potwierdzono znaczenie innych znanych czynników ryzyka – nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości brzusznej, stresu, braku owoców i warzyw w diecie, braku regularnej aktywności fizycznej.

Dowiedziano, że regularne spożywanie małych ilości alkoholu może spełniać rolę ochronną.

W ocenie stresu wykazano znaczenie psychospołecznych czynników stresu, takich jak odczuwanie stresu w pracy i w domu, stres wynikający z niedoborów finansowych, tragiczne wydarzenia życiowe i depresja, które w INTERHEART były odpowiedzialne aż za ok. 20% ryzyka zawału serca [2].

Opublikowany we wrześniu 2006 r. konsensus Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia [3] dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet m.in. stwierdza, że:

- W porównaniu z mężczyznami zachorowania i zgony z powodu chorób układu krążenia u kobiet występują później o ok. 10 lat i w związku z tym ryzyko ogólne oceniane w porównywalnych grupach wieku jest niższe u kobiet.
- Główne czynniki ryzyka chorób układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, niekorzystne zwyczaje dietetyczne i niska aktywność fizyczna) są takie same, niezależnie od płci.

- Kobiety i mężczyźni różnią się częstością występowania poszczególnych czynników ryzyka w różnych grupach wiekowych. U kobiet częściej stwierdza się m.in. otyłość brzuszna (średnio 41 vs 28%), rzadziej nałóg palenia papierosów (średnio 25 vs 42%).
- Siła związku pomiędzy poszczególnymi czynnikami a ryzykiem chorób układu krążenia może się różnić u obu płci, czego przykładem jest cukrzyca, która zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca bardziej u kobiet niż u mężczyzn.
- W ocenie ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet w Polsce, podobnie jak u mężczyzn, należy zastosować system oceny ryzyka SCORE dla krajów o wysokim ryzyku. Różnice w ilościowej ocenie ogólnego ryzyka chorób układu krążenia były przyczyną powstania oddzielnych tablic SCORE dla obu płci.
- Zasady prewencji niefarmakologicznej i farmakologicznej są jednakowe dla obu płci. Nie należy rozpoczynać i kontynuować hormonalnej terapii zastępczej w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie. W przypadku konieczności stosowania hormonalnej terapii zastępczej z innych wskazań należy stosować ją w jak najmniejszej dawce i w jak najkrótszym czasie.

Ogólnie wiadomo, że odpowiedź kobiet na procedury i leki może zależeć od odmiennego statusu hormonalnego (w wieku rozrodczym), mniejszej masy ciała, innej dystrybucji tkanki tłuszczowej, różnicy w aktywności poszczególnych enzymów czy filtracji kłębków nerkowych. Liczne badania doświadczalne na zwierzętach i kliniczne potwierdzają korzystne działanie hormonów żeńskich na gospodarkę lipidową, wykazują bezpośrednie działanie rozszerzające na naczynia wieńcowe, podnoszą wrażliwość na insulinę, korzystnie wpływają na procesy krzepnięcia – stąd przesunięcie wiekowe u kobiet w zachorowalności na choroby odmiażdżycowe. Zmniejszenie wydzielania estrogenu w następstwie menopauzy fizjologicznej sprzyja zmianom metabolicznym, określanym jako metaboliczny zespół pomenopauzalny.

Dodatkowo większa niż u mężczyzn skłonność do depresji w tym okresie życia kobiet i stres związany ze zjawiskiem *pustego gniazda*, często pogorszenie sytuacji społecznej i materialnej, obniżają jakość życia kobiet i są bezpośrednimi *czynnikami spustowymi* rozwoju miażdżycy u kobiet.

Historycznie, ogólnie wiadomo, że większość badań epidemiologicznych wskazywała na korzystny wpływ terapii hormonalnej (HT) na rozwój chorób układu krążenia, a zwłaszcza na chorobę niedokrwienną serca.

Dwie metaanalizy badań epidemiologicznych – Stampfer i wsp. [4, 5] oraz Grady i wsp. [6], wykazały zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej o 50% u kobiet stosujących HT w porównaniu z tymi, które takiego leczenia nie otrzymywały.

Opublikowane w 1996 i 1997 r. prospektywne badania epidemiologiczne w ramach *Nurses Health Study* nie

wykazały nawet, aby progestageny dołączone do leczenia estrogenami zmniejszały korzystne kardioochronne działanie samych estrogenów [7].

Również w kardiologicznej prewencji wtórnej w badaniach obserwacyjnych wykazywano korzyść ze stosowania HT. Badania u kobiet z potwierdzoną koronarycznie zaawansowaną chorobą wieńcową wykazały, że 10-letnią obserwację przeżyło 98% kobiet leczonych estrogenami i tylko 60% kobiet nieleczonych [8].

Niestety, w 1998 r. ogłoszono wyniki pierwszego perspektywnego badania wieloośrodkowego (HERS), porównując wyniki stosowania HT vs placebo w prewencji wtórnej, w której zaobserwowano zwiększenie liczby wydarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza po pierwszym roku trwania obserwacji [9].

W pierwszej obserwacji (HERS I), trwającej średnio 4,1 roku nie zaobserwowano korzyści, a nawet stwierdzono niekorzystny, acz nieznamienisty statystycznie trend do występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet stosujących HT, mimo korzystnego wpływu na gospodarkę lipidową (obniżenie LDL-cholesterolu o 11% i podwyższenie HDL-cholesterolu o 10%). Głównymi zdarzeniami niekorzystnymi były powikłania zakrzepowo-zatorowe – 34 vs 12%, RH, 2,89; 95%, 1,50–5,58). Nie obserwowano również korzyści w przedłużonym ramieniu badania (HERS II) – średnia obserwacja 6,8 roku.

Warto przypomnieć, że średnia wieku włączonych do badania kobiet wynosiła 66,7 roku, a HT polegała na podawaniu tabletki złożonej z 0,625 skoniugowanych estrogenów i 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu na dobę.

W 2002 i 2004 r. opublikowano wyniki największego dotychczas badania dotyczącego zastosowania HT u kobiet w prewencji pierwotnej – WHI (*Women's Health Initiative*) [10, 11]. U ponad 26 tys. kobiet w wieku 50–79 lat (średnia wieku 63,2 roku) stosowano doustnie w terapii ciągłej albo same skoniugowane estrogeny (0,625 mg/dobę), albo estrogeny z progestagenem (octan medroksyprogesteronu 2,5 mg/dobę). Badanie pierwsze przerwano po 5,2 roku. W grupie kobiet stosujących HT absolutne ryzyko wyrażone liczbą zdarzeń na 10 tys. osób/na rok wynosiło 7 więcej przypadków ChNS, 8 więcej udarów mózgu, 8 więcej powikłań zakrzepowo-zatorowych i 8 więcej inwazyjnych raków piersi oraz o 6 mniej przypadków raka jelita grubego i o 5 mniej złamań szyjki kości udowej. W drugim ramieniu badania, gdzie HT polegała na podawaniu tylko estrogenów (0,625 mg/dzień skoniugowanych estrogenów) u kobiet po hysterektomii w 6,8 roku obserwacji wykazało 12 więcej udarów mózgu i 6 mniej złamań szyjki kości udowej.

Wyniki tych badań zdecydowały, że za *American Heart Association* przyjęto zasadę, iż nie należy rozpoczynać i kontynuować HT w prewencji chorób układu krążenia u kobiet (interwencje klasy III – niewskazane).

Wskazania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ogłoszone w 2003 r. zawierają podobne wytyczne [*European guidelines on cardiovascular disease preven-*

tion in clinical practice – European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10 (supl.1): 1-78, przetłumaczone na język polski w *Kardiologii Polskiej* 2004; 61 (supl. 1)].

W zależności od stopnia ryzyka (w Europie ocena ryzyka wg systemu oceny ryzyka SCORE, w Stanach Zjednoczonych wg algorytmu Framingham) do zaleceń interwencyjnych klasy I i II zaliczono:

KLASA I

- zaprzestanie palenia tytoniu,
- aktywność fizyczną lub rehabilitację kardiologiczną,
- leczenie dietą,
- utrzymanie lub osiągnięcie odpowiedniej masy ciała,
- kontrolę ciśnienia tętniczego,
- kontrolę stężeń lipidów lub leczenie statyną,
- leczenie kwasem acetylosalicylowym,
- leczenie β-blokerem,
- leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (jeżeli przeciwwskazane – antagonistą receptora angiotensynowego),
- kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę.

KLASA IIa

- rozpoznawanie i leczenie depresji.

KLASA IIb

- suplementację kwasów tłuszczowych (omega-3),
- suplementację kwasu tłuszczowego.

Jeżeli wszystko jest jasne na temat HT, to dlaczego kardiologzy stawiają pytanie o nową szansę dla terapii hormonalnej w prewencji kardiologicznej?

Zaczynać wcześniej?

Autorzy cytowanych badań HERS, WHI, jak również PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention – 1993 r.*), WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause – 2002 r.*), WELLHART (*Women Estrogen Progestin Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial – 2003 r.*), WAVE (*Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Trial – 2002 r.*), ESPRIT (*Estrogen Therapy for Prevention of Reinfarction in Postmenopausal Women – 2002 r.*), WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial – 2001 r.*) i wielu innych podnoszą kwestię ograniczeń tych badań, podobnie zresztą jak wcześniej *entuzjastycznych* dla HT badań obserwacyjnych.

Miażdżycą to choroba ogólnoustrojowa o podłożu złożonym głównie z zaburzeń lipidowych, zakrzepowo-zatorowych i zapalnych. Przy współistnieniu czynników ryzyka szybciej lub wolniej rozwija się progresywnie przez wiele lat. U kobiet w wieku rozrodczym progresja jej hamowana jest niewątpliwie przez estrogeny, ich brak powoduje nagłe przyśpieszenie procesu ateromatozy.

Średnia wieku w badaniu HERS (prewencja wtórna) i w WHI (prewencja pierwotna) była wysoka. Co prawda kobiety chorują na ChNS 10–15 lat później niż mężczyźni, a pierwszy zawał serca z uniesieniem ST przechodzą w wieku powyżej 70 lat (73 lata średnio w rejestrach ostrych zespołów wieńcowych w Europie, również w Polsce), to rozpoczynanie HT w kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy może być nieskuteczne.

Protekcyjny efekt wczesnego podania estrogenów wykazano w doświadczeniach na zwierzętach (małpy). Podanie estrogenów hamowało rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych o 50–70%, jeżeli zastosowano je zaraz po usunięciu jajników. Nie obserwowano takiego efektu, jeżeli terapię rozpoczynano 2 lata później (odpowiada to 6 latom u ludzi) [12].

W prospektywnym badaniu EPAT, u kobiet powyżej 45. roku życia bez choroby wieńcowej serca, po zastosowaniu estrogenów vs placebo obserwowano spowolnienie progresji miażdżycy w tętnicach szyjnych. Warto podkreślić, że w badaniu EPAT wyjściowa grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) wynosiła 0,764 mm, a w badaniu HERS 1,193 mm [13]. Powszechnie wiadomo, że śledzone za pomocą metod nieinwazyjnych pogrubienie IMT wysoce koreluje z występowaniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, co potwierdzono również w badaniach własnych [14].

Dzięki badaniom epidemiologicznym wiadomo, że u kobiet, u których występuje przedwczesna menopauza, nasilenie miażdżycy jest większe niż u kobiet normalnie miesiączkujących [15].

O ile u ok. 4% kobiet w wieku 45–49 lat wykazuje się za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej zwapnienia w naczyniach wieńcowych, to w wieku 60–64 lat już u 60% badanych i aż u 70% powyżej 65. roku życia. Dodatkowo wraz z wiekiem zmiany te ulegają stałej progresji [16].

Podanie HT w kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy dodatkowo rozregulowuje wiele ważnych mechanizmów krzepliwości krwi i czynników zapalnych, co jest odpowiedzialne za wczesne powikłania zakrzepowo-zatorowe i niestabilność blaszki miażdżycowej. Potwierdzają to wymienione wcześniej badania. Największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w pierwszym roku stosowania HT. W pierwszych sześciu miesiącach zwiększa się nawet 6,7-krotnie, a następnie zmniejsza. Estrogeny zwiększają również poziom czynników prozapalnych, np. hCRP, co z kolei destabilizuje blaszkę miażdżycową [17–21].

Może więc zacząć HT wcześniej, już w okresie okołomenopauzalnym?

Na pytanie to stara się odpowiedzieć toczące się właśnie badanie KEEPS (*The Kronos Early Estrogen Prevention Study*) [22]. KEEPS jest badaniem wieloośrodkowym, prowadzonym w ośrodkach amerykańskich. Przewidziano 5-letnią obserwację, zadaniem badania jest

wykazanie skuteczności dwóch postaci estrogenów (skoniugowanych estrogenów 0,45 µg doustnie albo 50 µg na tydzień przezskórnie estradiolu) doustnie, w obu z mikronizowanym progesteronem 200 mg przez 12 dni w miesiącu, w porównaniu z placebo, u 720 kobiet 42–58-letnich w chwili włączenia do badania. Ocena zaawansowania miażdżycy polega na ocenie kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa za pomocą badań ultrasonograficznych tętnicy szyjnej wewnętrznej i *scoru* wapniowego dla naczyń wieńcowych ocenianego za pomocą tomografii komputerowej. Ukończenie badania jest przewidziane na 2010 r.

Następne pytanie, które stale jest zadawane – czy rodzaj estrogenów, progestagenów, ich drogi podania (doustna, przezskórna) i dawka mogą wpłynąć na odmienną, a tym samym na skuteczność działania?

Efekty działania estrogenów zależą od rodzaju stosowanego preparatu, drogi podania i dawki leku. W leczeniu okresu pomenopauzalnego zaleca się stosowanie estrogenów naturalnych: 17β-estradiolu, estronu, estriolu, a u kobiet z zachowaną macicą w połączeniu z progestagenami.

Po podaniu doustnym estrogeny są metabolizowane w przewodzie pokarmowym i w wątrobie, w efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę wpływają na syntezę białek wiążących hormony steroidowe, czynniki regulujące hemostazę, stężenie angiotensynogenu, czynniki wzrostowe. Korzystnie wpływają na gospodarkę lipidową, podwyższając poziom HDL-cholesterolu, obniżając poziom LDL-cholesterolu, ale niestety podwyższając jednocześnie poziom trójglicerydów.

Podane parenteralnie omijają wątrobę, zatem unikają efektu pierwszego przejścia. W niewielkich liczebnie badaniach, w których stosowano estrogeny naturalne podskórne, wykazano, że nie tylko nie powodowano podwyższonego poziomu trójglicerydów przy zachowanym korzystnym działaniu na pozostałe składowe lipidogramu, ale dodatkowo obserwowano spadek czynników krwi zaangażowanych w zwiększenie gotowości prozakrzepowej, charakterystycznej w terapii doustnej; obniżenie poziomu kompleksu czynnika V1, fragmentów 1+2 protrombiny, brak wzrostu aktywności białka C, białka S i antytrombiny III [23, 24].

Brak działania prozakrzepowego terapii przezskórnej potwierdzono następnie w dużym francuskim badaniu ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) ogłoszonym w 2007 r. w renomowanym piśmie kardiologicznym – *Circulation* [25].

W przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, w Europie HT przybiera różnorodne formy, a terapia przezskórna jest stosowana znamiennie częściej.

ESTHER to wieloośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne, w którym uczestniczyły kobiety w okresie postmenopauzy w wieku 45–70 lat. Do badania włączono

271 kolejnych kobiet, z pierwszym udokumentowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym i 610 kobiet w grupie kontrolnej o podobnej charakterystyce ogólnej.

W grupie badanej 26% kobiet stosowało terapię przezskórną (prawie wyłącznie 17 β -estradiol, w większości w dawce ≤ 50 $\mu\text{g}/\text{dobę}$), w grupie kontrolnej 29,9%. Terapię doustną stosowało 17,4% kobiet z grupy badanej i 6,5% z grupy kontrolnej (średnia dawka estradiolu wynosiła 1,5 mg/dobę – 0,5–2,0 mg/dobę).

Dodatkowo w badaniu tym tylko 5,4% kobiet w grupie badanej i 6,7% w grupie kontrolnej otrzymywało wyłącznie estrogeny. U pozostałych stosowano różne postaci progestagenów – mikronizowany progesteron u 7,4% w grupie badanej i 10,4% w grupie kontrolnej (w dawce 100 mg/dobę).

Pochodne pregnanu (dedrogesteron, medrogesteron, octan chlormadinonu) stosowało 15,1% kobiet z grupy badanej i 13,1% w grupie kontrolnej, natomiast progestageny niebędące pochodnymi pregnanu (octan nomegestrolu, promegeston) stosowało 15,5% kobiet z grupy badanej i 6,1% w grupie kontrolnej.

Główne wnioski z badania ESTHER – przezskórna terapia HT nie powoduje zwiększenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego, w przeciwieństwie do terapii doustnej. Dodatkowo rodzaj stosowanych progestagenów odgrywa znaczącą rolę w stopniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Bezpieczniejszy jest mikronizowany progesteron i pochodne pregnanu niż niebędące pochodnymi pregnanu progestageny.

W badaniu tym dodatkowo zbadano wpływ drogi podania HT na dodatkowe ryzyko zakrzepowe u kobiet będących nosicielkami mutacji prozakrzepowych, takich jak czynnik V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A. W przeciwieństwie do terapii doustnej, HT przezskórna nie powodowała dodatkowego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [26].

Wracając do składowej progestagenowej HT – progestageny różnią się znamienne efektem biologicznym na receptory dla progesteronu (różna aktywność), androgenowe, glukokortykoidowe i mineralokortykoidowe. Mają przez to różny wpływ na gospodarkę lipidową, czynniki zapalne, czynniki zakrzepowo-zatorowe i dlatego ważne jest poznanie ich działania w różnych konfiguracjach, co należy uczynić w szerszym zakresie w dalszych badaniach klinicznych [27].

Niewątpliwie należy poczynić więcej obserwacji o dawkach stosowanych hormonów. Z badań obserwacyjnych wiadomo, że im większa dawka estrogenów, tym większa skłonność do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Autorzy badania WHI sugerują, że dawka 0,625 mg skoniugowanych estrogenów podawanych doustnie była za duża i to mogło spowodować zwiększenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w tym badaniu. Wiązała się ona również ze zwiększeniem ryzyka udaru mózgu, w przeciwieństwie do dawki 0,3 mg w badaniu *Nurses' Health Study* [28].

Z kolei dawka 0,3 mg u prawie 40% kobiet nie likwidowała wegetatywnych i psychicznych objawów menopauzy [29]. Dlatego w badaniu KEEPS autorzy zaprojektowali podawanie skoniugowanych estrogenów w dawce 0,45 mg w terapii doustnej.

Podsumowując, niewątpliwie jeszcze długa droga do całkowitego poznania wpływu HT na organizm kobiety. Jedną z największych zasług badań, które zadecydowały o zaprzestaniu stosowania hormonalnej terapii zastępczej w prewencji kardiologicznej kobiet, jest zapoczątkowanie nowych, lepszych badań opartych na faktach, a nie na fałszywych przesłankach.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 953-62.
3. Konsensus Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący profilaktyki chorób układu krążenia u kobiet. *Forum Profilaktyki* 3; 2006.
4. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment on the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-64.
5. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
6. Grady D, Rubin S, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 321-30.
7. Ottesen B, Sørensen MB. Women at cardiac risk: is HRT the route maintaining cardiovascular health? *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl 1: S19-27.
8. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-69.
9. 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.
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: 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.
11. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
12. Williams JK, Anthony MS, Honore EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 827-36.
13. Byington RP, Furberg CD, Herrington DW, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 193-7.
14. Drechsler D, Kornacewicz-Jach Z. Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients of three-vessel coronary artery disease. *Kardiologia Pol* 2002; 57: 193-7.
15. Colditz GA, Willett WG, Stampfer MJ, et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
16. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 100: 850-5.
17. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-80.

18. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
19. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-63.
20. Simon T, Beau Yon De Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 71-6.
21. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
22. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention study. *Climacteric* 2005; 8: 3-12.
23. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457-61.
24. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
25. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
26. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
27. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 1961-6.
28. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516-21.
29. Alkjaersig N, Fletcher AP, de Ziegler D, et al. Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 224-8.