

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat hormonalnej terapii menopauzy – stan wiedzy na grudzień 2013 roku

Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society – state of knowledge as of December 2013



Małgorzata Bińkowska, Romuald Dębski, Tomasz Paszkowski,
Magdalena Sendrakowska, Wojciech Zgliczyński

Członkowie Zarządu Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (PTMA) po wnikliwej analizie dostępnego piśmiennictwa przedstawiają aktualne zalecenia dotyczące stosowania hormonalnej terapii menopauzy (HTM).

Hormonalną terapię menopauzy należy traktować jako ważny element opieki zdrowotnej nad kobietą w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie, którego celem jest zarówno poprawa jakości życia, jak i zapobieganie niekorzystnym następstwom przewlekłego niedoboru estrogenów.

Hormonalna terapia menopauzy powinna być częścią działań prozdrowotnych, które obejmują: badania profilaktyczne pozwalające wykrywać zagrożenia i zapobiegać rozwojowi najczęstszych chorób charakterystycznych dla wieku bądź leczyć je we wczesnym stadium, zalecenia dotyczące zdrowej diety i aktywności fizycznej sprzyjające utrzymaniu należytej masy ciała, z równoczesnym naciskiem na zaprzestanie palenia papierosów i umiarkowane spożywanie alkoholu.

Każda kobieta powinna mieć możliwość uzyskania rzetelnej informacji o korzyściach i ryzyku HTM na podstawie oceny aktualnego stanu zdrowia, wywiadu rodzinnego i osobistego, potencjalnych zagrożeń rozwojem chorób przewlekłych i nowotworowych.

W drugiej połowie XX wieku obserwowano dynamiczny wzrost częstości stosowania HTM. Publikacje wyników badania HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) (1998) [1], a następnie pierwszych wyników badania WHI (*Women's Health Initiative*) (2002) [2] podważyły podstawowe założenia tej terapii jako pierwotnej i wtórnej prewencji chorób przewlekłych. W ciągu kolejnych lat ukazało się wiele szczegółowych analiz uwzględniających wiek kobiet, czas od ostatniej miesiączki do rozpoczęcia terapii, jej wpływ na poszczególne narządy i układy, schematy leczenia, rodzaj i dawki hormonów, drogę podania i czasokres terapii [3, 4]. Interpretacje fragmentarycznych wyników badań obserwacyjnych i badania WHI bywały ze sobą sprzeczne, czego efektem był chaos informacyjny i odmienne postawy lekarzy różnych specjalności wobec stosowania HTM. Pierwszym w skali światowej

konsensusem łączącym poglądy endokrynologów, ginekologów i kardiologów było stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) i PTMA opracowane w 2007 roku [5].

W ciągu ostatnich czterech lat podjęto próby usystematyzowania posiadanej wiedzy, w wyniku czego powstało szereg stanowisk opracowanych przez różne krajowe i międzynarodowe gremia ekspertów, które często zawierały nie do końca spójne zalecenia.

W 2013 roku opublikowano szkielec wspólnego stanowiska międzynarodowych organizacji zajmujących się zdrowiem kobiety (*American Society for Reproductive Medicine, Asia Pacific Menopause Federation, Endocrine Society, European Menopause and Andropause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, North American Menopause Society*) [6], który ma służyć krajowym towarzystwom w opracowaniu regionalnych rekomendacji uwzględniających lokalne realia epidemiologiczne, organizacyjne i prawne. W niniejszej publikacji zawarto powyższe wytyczne (pogrubiona czcionka) wraz z komentarzem.

Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy, jako organizacja zrzeszająca lekarzy różnych specjalności, postanowiło opracować zalecenia mogące służyć polskim lekarzom w optymalizacji postępowania z kobietą w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie.

Podstawowe założenia dotyczące postępowania z pacjentkami w okresie okołomenopauzalnym:

- **Hormonalna terapia menopauzy jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawów naczynioruchowych w każdym wieku, przy czym relacja korzyści do ryzyka jest najlepsza do 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki.**

Przegląd bazy Cochrane obejmujący wyniki 24 badań z randomizacją wskazuje jednoznacznie, że estroge-

ny są najskuteczniejsze w likwidacji uderzenia gorąca i nadmiernego pocenia, w zależności od rodzaju i dawki po różnym czasie podawania (1–3 miesiące) [7]. Obserwuje się również poprawę nastroju i zmniejszenie objawów depresyjnych, bóli mięśni i stawów, zaburzeń snu oraz wzrost satysfakcji z życia seksualnego [8]. Terapia wpływa korzystnie na tkankę łączną, skórę, stawy i krążki międzykręgowe [9, 10]. Zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby Alzheimera stwierdzane w badaniach obserwacyjnych dotyczy głównie terapii estrogenowej rozpoczętej w ciągu kilku pierwszych lat po menopauzie [11].

- **Hormonalna terapia menopauzy to skuteczna i właściwa metoda zapobiegania złamaniom osteoporotycznym u kobiet przed 60. rokiem życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki.**

Terapia ta jest postępowaniem pierwszego rzutu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u kobiet z przedwczesną/wczesną menopauzą oraz do 60. roku życia. Standardowa dawka estrogenów zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, szyjki kości udowej i innych złamań pozakręgosłupowych [12, 13]. Dawka niska i ultraniska, niezależnie od drogi podania, wpływa korzystnie na gęstość masy kostnej [14]. Efekt ten utrzymuje się przez cały okres suplementacji i zanika po odstawieniu terapii [15].

- **Wyniki badań klinicznych z randomizacją i badań obserwacyjnych oraz metaanaliz wskazują, że standardowa dawka terapii estrogenowej może zmniejszać częstość choroby naczyń wieńcowych oraz ogólną umieralność u kobiet młodszych (< 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki). Przy terapii estrogenowo-progestagenowej w tej populacji obserwuje się podobny korzystny trend wskaźnika ogólnej umieralności, a w większości badań z randomizacją brak istotnego statystycznie wzrostu lub spadku ryzyka choroby naczyń wieńcowych.**

Terapia estrogenowa rozpoczęta w okresie tzw. okna terapeutycznego (czyli < 60. roku życia lub < 10 lat od ostatniej miesiączki) wpływa korzystnie na czynność naczyń, stężenie cholesterolu oraz metabolizm węglowodanów, co zmniejsza częstość epizodów wieńcowych, zawałów mięśnia sercowego i ogólną umieralność [3]. Hormonalna terapia menopauzy zwiększa insulino-wrażliwość, a w konsekwencji obniża ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego [16]. Terapia estrogenowo-progestagenowa w badaniu WHI wykazywała podobny trend w odniesieniu do wpływu na naczynia tętnicze młodszej subpopulacji badanych. W wieloletnim badaniu z randomizacją DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*), opublikowanym w 2012 roku, standardowa dawka estradiolu z/bez octanu noretisteronu zmniejszała częstość hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego i niewydolności krążenia oraz ogólną umieralność [17].

Natomiast rozpoczęcie HTM po 60. roku życia lub > 10 lat od ostatniej miesiączki może prowadzić do wzrostu częstości występowania epizodów wieńcowych, zwłaszcza w ciągu pierwszych dwóch lat terapii.

- **Niskodawkowa miejscowa terapia estrogenowa jest preferowana u kobiet, których objawy ograniczają się do suchości pochwy lub dyspareunii.**

Objawy atrofii sromu i pochwy w postaci suchości, podrażnienia, pieczenia, dyzurii, dyspareunii i stanów zapalnych nasilają się wraz z upływem czasu od ostatniej miesiączki. Niskodawkowa miejscowa terapia estrogenowa jest bardziej skuteczna (80–90%) niż terapia ogólna (75%) [18]. Korzystne działanie dotyczy również nawracających zakażeń dróg moczowych, objawów pęcherza nadreaktywnego i nagłych parć na moc. Terapia nie wymaga uzupełniania dodatkowym progestagenu. Nie podlega wyżej opisanym ograniczeniom czasowym co do czasu rozpoczęcia terapii.

- **Kobietom po histerektomii należy zalecać wyłącznie estrogeny, gdyż dodatek progestagenu jest wymagany tylko przy zachowanej macicy.**

Progesteron lub progestagen służą wyłącznie ochronie macicy przed rozwojem rozrostów i raka endometrium. Z wyników badań WHI i części badań obserwacyjnych płynnie silne przesłanie, że progestageny mają większy wpływ na ryzyko wystąpienia raka piersi niż estrogeny.

- **Hormonalna terapia menopauzy jest indywidualnym wyborem w aspekcie jakości życia i priorytetów zdrowotnych, jak również dodatkowych czynników, takich jak wiek, czas od ostatniej miesiączki, ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i raka piersi.**

Podstawą podjęcia decyzji o terapii i jej rodzaju jest indywidualizacja uwzględniająca stan zdrowia kobiety, jej priorytety, czynniki ryzyka i potencjalne zagrożenia.

- **Ryzyko ŻChZZ i udaru niedokrwienego wzrasta przy doustnej HTM, ale bezwzględne ryzyko jest małe u kobiet przed 60. rokiem życia. Badania obserwacyjne wskazują na mniejsze ryzyko przy zastosowaniu terapii przezskórnej.**

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest jednym z dwóch najważniejszych potencjalnych powikłań HTM. Ryzyko rośnie wraz z wiekiem kobiety, BMI (> 30 kg/m² – wzrost prawie trzykrotny) oraz dawką estrogenów i jest największe w pierwszym roku stosowania terapii. W badaniu WHI obserwowano dodatkowe 11 przypadków/10 000 kobiet dla terapii estrogenowo-progestagenowej, a 4 dodatkowe przypadki/10 000 wśród kobiet stosujących same estrogeny w przedziale wieku 50–59 lat. Niektóre progestageny (szczególnie MPA – octan medroksyprogesteronu, pochodne norpregnanowe) oraz schemat ciągły wydają się wpływać na to ryzyko niekorzystnie. Seria badań

obserwacyjnych sugeruje brak wzrostu ryzyka $\dot{Z}ChZZ$ przy terapii przeskórnej dawką $\leq 50 \mu\text{g}/\text{dziennie}$ [19]. Wykonywanie badań koagulologicznych w kierunku trombofilii może być zalecane przy obciążonym wywiadzie osobistym i rodzinnym.

- **Ryzyko raka piersi u kobiet po 50. roku życia związane z HTM jest problemem złożonym. Wzrost ryzyka wiąże się głównie z dodatkiem progestagenu do terapii estrogenowej i zależy od czasu jej stosowania. Ryzyko przypisane HTM jest niskie i obniża się po jej zaprzestaniu.**

Prawdopodobny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi pod wpływem terapii estrogenowo-progestagenowej jest mały (< 1 przypadek/1000 kobiet/rok) i odpowiada ryzyku wywołanemu przyrostem masy ciała po menopauzie o 5 kg czy regularnemu spożywaniu wysokoprocenowych napojów alkoholowych [20]. Bardzo istotna wydaje się rola progestagenu i schematu jego podawania. W europejskich badaniach obserwacyjnych stwierdzono lepszy profil bezpieczeństwa progesteronu i dydrogesteronu oraz terapii sekwencyjnej. Wyniki ramienia estrogenowego WHI wskazują na brak wzrostu ryzyka raka piersi po 7 latach terapii, jednak duży odsetek kobiet z nadwagą i otyłością mógł wpłynąć na wysokie ryzyko wyjściowe [21]. Dane europejskie sugerują niewielki wzrost ryzyka przy długotrwałym (15 lat) stosowaniu HTM.

Wstępna wysoka gęstość mammograficzna piersi jest niezależnym czynnikiem ryzyka raka piersi, a jej dalszy wzrost pod wpływem doustnej terapii estrogenowo-progestagenowej może obniżać czułość badań profilaktycznych.

- **Dawka i czas trwania HTM powinny być indywidualizowane, zależnie od celów terapii i jej bezpieczeństwa.**

Zalecana jest najmniejsza skuteczna dawka estrogenów zależna od celów terapii i priorytetów kobiety. Tylko rekomendacje *North American Menopause Society* (NAMS) proponują ograniczanie terapii estrogenowo-progestagenowej do 4–5 lat ze względu na nieznaczny wzrost ryzyka raka piersi po tym okresie, a dużo dłuższy wydaje się margines bezpieczeństwa dla terapii estrogenowej sięgający kilkunastu lat. Uaktualnione rekomendacje *International Menopause Society* (IMS) (2013) [8], *British Menopause Society* (2013) [22] oraz najnowsze zalecenia *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) z 2014 roku [23] nie ograniczają arbitralnie czasu stosowania HTM – kontynuacja zależy od stanu zdrowia, indywidualnego profilu ryzyka i decyzji dobrze poinformowanej pacjentki. Zdaniem ekspertów PTMA dłuższe stosowanie HTM jest możliwe ze względu na objawy i/lub preferencje kobiety, gdy długotrwałe indywidualne korzyści wynikające z poprawy jakości życia i zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób przewlekłych przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

- **U kobiet z przedwczesną niewydolnością jajników ogólnoustrojowa HTM jest zalecana co najmniej do średniego populacyjnego wieku menopauzy.**

Przedwczesna menopauza dotyczy 1% kobiet $< 40.$ roku życia, a wczesna – 5% $< 45.$ roku życia. Z reguły skuteczna jest co najmniej dawka standardowa (odpowiadająca 2 mg E_2 doustnie) w celu likwidacji objawów menopauzalnych, a zarazem zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy, prawdopodobnie również choroby Alzheimera, stosowana przynajmniej do 51. roku życia. Korzyści i bezpieczeństwo terapii są bardzo duże.

- **Na podstawie obecnie posiadanej wiedzy nie zaleca się stosowania HTM u kobiet po leczeniu raka piersi.** Brakuje danych o bezpieczeństwie terapii. Ostatnie badanie z randomizacją wskazuje na wzrost ryzyka nawrotu raka piersi [24].

Praktyczne wytyczne dotyczące zasad stosowania hormonalnej terapii menopauzy

Wskazania do hormonalnej terapii menopauzy

1. Objawy menopauzalne – umiarkowane i nasilone. Bezdyskusyjnie udowodniono, że leczenie hormonalne jest najskuteczniejszym sposobem eliminacji objawów naczynioruchowych.
2. Objawy atrofii urogenitalnej – najczęściej suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, nykturia, parcia nagłe, nawracające stany zapalne pochwy i pęcherza moczowego [18]. Stanowisko NAMS sugeruje, że postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie lubrykantów lub długo działających substancji nawilżających [25]. W stanowisku *British Menopause Society* znajduje się natomiast stwierdzenie, że leczenie takie jest znacznie mniej skuteczne niż estrogenoterapia [22]. Skuteczne jest zarówno podawanie estrogenów działających ogólnoustrojowo, jak i stosowanych lokalnie, a niekiedy zasadne jest równoczesne wykorzystanie obu dróg podawania hormonów. Jeżeli jedynym uzasadnieniem do HTM są objawy atrofii urogenitalnej lub w przypadku występowania przeciwwskazań do systemowego podawania hormonów, możliwe jest zastosowanie estrogenoterapii lokalnej.
3. Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna i wczesna menopauza – leczenie powinno być kontynuowane co najmniej do ukończenia 51. roku życia.
4. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie, szczególnie do 60. roku życia. Postępowanie skuteczne zarówno w prewencji utraty masy kostnej (też dawki ultraniskie), jak i zmniejszeniu częstości złamań, w tym kręgosłupa i szyjki kości udowej (dawka standardowa), wyłącznie w okresie podawania estrogenów. Po przerwaniu leczenia obserwuje się przyspieszenie utraty masy kostnej typowe dla okresu menopauzy.

5. Protekcja zaburzeń ogólnoustrojowych związanych z niedoborem estrogenów, nasilających się w okresie pomenopauzalnym. Zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, pod warunkiem rozpoczęcia terapii w okresie okotomenopauzalnym lub w okresie kilku pierwszych lat po ostatniej miesiączce.

Przeciwwskazania do hormonalnej terapii menopauzy

W świetle najnowszych rekomendacji do bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania HTM należą:

- 1) ciąża,
- 2) nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy,
- 3) wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej,
- 4) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- 5) przebyty zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa,
- 6) przebyty udar mózgu,
- 7) aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby,
- 8) estrogenozależna choroba nowotworowa, czynna lub przebyta.

Przeciwwskazaniem do podawania progestagenów jest oponiak mózgu.

Dostępne preparaty

Podstawowe znaczenie w HTM ma podaż estrogenów. W Polsce obecnie są dostępne preparaty lecznicze zawierające estradiol lub estriol, natomiast nie ma w sprzedaży preparatów estrogenów skoniugowanych.

Jedynym uzasadnieniem do podawania progestagenów jest protekcja rozrostów endometrium. Kobiety po usunięciu macicy lub nadszyjkowej amputacji trzonu macicy powinny otrzymywać same estrogeny. Złożona estrogenowo-progestagenna HTM wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju raka piersi i mniej korzystnym efektem kardioprotekcyjnym. Wybór rodzaju progestagenu i drogi jego podawania zależy od profilu bezpieczeństwa metabolicznego oraz preferencji pacjentki. Najkorzystniejsza metabolicznie i w najmniejszym stopniu zwiększająca ryzyko rozwoju raka piersi jest HTM zawierająca progesteron lub dydrogesteron. Progestageny pochodne testosteronu mają korzystny wpływ na gęstość masy kostnej. Istnieją opracowania sugerujące, że progestageny z tej grupy mogą mieć korzystny wpływ na jakość życia seksualnego. Preparaty o aktywności antyandrogennej mają zastosowanie u kobiet z hirsutyzmem.

Droga podania

Substytucja hormonalna może być prowadzona drogą doustną, przezskórną, domięśniową i dopochwową.

Obecnie w Polsce nie są dostępne implanty podskórne i pierścienie dopochwowe zawierające estradiol. Progestagen może być również podany bezpośrednio do jamy macicy za pomocą systemów uwalniających lewonorgestrel (LNG-IUS). Najpowszechniejszym sposobem podawania hormonów jest podaż doustna. Wiąże się ona z wyraźniejszym, korzystnym wpływem na parametry gospodarki lipidowej, z drugiej strony jednak częściej prowadzi do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Przezskórna HTM może być podawana w postaci plastrów lub żeli. Plastry dostępne w Polsce zawierają albo sam estradiol, albo estradiol z octanem noretysteronu, które mogą być stosowane w schemacie sekwencyjnym lub ciągłym. Żele dostępne w Polsce zawierają sam estradiol.

W Polsce dostępny jest jeden preparat podawany domięśniowo, co 4–6 tygodni, zawierający estradiol i siarczan prasteronu, czyli prekursor dla syntezy dehydroepiandrosteronu. Preparat ten, tak samo jak leki zawierające sam estradiol, u kobiet z zachowaną macicą powinien być uzupełniany progestagenem.

Istnieje szereg uzasadnień medycznych zastosowania postaci przezskórnych lub domięśniowych. Należą do nich: choroby wątroby, dróg żółciowych i przewodu pokarmowego, choroby tarczycy, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicydemia i polipragmazja. W zasadzie przyjęto, że terapia transdermalna nie zwiększa ani ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ani gęstości mamмоgraficznej.

Dostępne w Polsce preparaty podawane drogą dopochwową działają lokalnie i mają minimalny albo wręcz żaden efekt ogólnoustrojowy. W przypadku występowania dokuczliwych dolegliwości wynikających ze zmian zanikowych pochwy i sromu można je skutecznie eliminować, stosując preparaty działające miejscowo. Można przyjąć, że nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do lokalnej terapii atrofii urogenitalnej. Podaż tych leków nie prowadzi do proliferacji śluzówki jamy trzonu macicy, w związku z tym u kobiet z zachowaną macicą nie ma konieczności podawania progestagenów. W przypadku nawrotowych stanów zapalnych pochwy występujących w konsekwencji atrofii celowe jest równoczesne podawanie probiotyków i/lub lokalnych preparatów kwasu hialuronowego.

Dawka

Hormonalną terapię menopauzy można stosować w dawkach standardowych, niskich lub ultraniskich. Ze względu na możliwość występowania działań niepożądanych powinno się dążyć do stosowania najmniejszych indywidualnie skutecznych dawek hormonów. W świetle aktualnego stanu wiedzy za dawkę standardową uznaje się 2 mg estradiolu (E_2) podawanego doustnie, a 50 μg E_2 przezskórnie. Dawka niska to 1 mg E_2 doustnie lub 25–37,5 μg E_2 przezskórnie. Dawka ultra-

niska to 0,5 mg E₂ doustnie lub 14 µg E₂ przezskórnie. Najprostszą metodą oceny skuteczności leczenia jest reakcja kobiety i eliminacja występujących objawów menopauzalnych. Istnieje wyraźna zależność pomiędzy wysokością dawki estrogenów a stopniem eliminacji objawów menopauzalnych. Najniższą dawką zmniejszającą w sposób znamieny statystycznie częstość uderzeń gorąca jest dawka ultraniska, czyli 0,5 mg estradiolu. Dalsze zmniejszanie dawki prowadzi do utraty efektu terapeutycznego.

Dawka terapeutyczna może zależeć od wieku i typu menopauzy (naturalna czy operacyjna). Kobiety młodsze częściej wymagają podawania dawek wyższych – standardowych lub niskich, kobiety w okresie pomenopauzalnym częściej lepiej czują się przy niższych dawkach – niskich lub ultraniskich.

Schemat terapii hormonalnej

Hormonalna terapia menopauzy u kobiet po usunięciu macicy/trzonu macicy polega na ciągłym podawaniu stałej dawki samego estrogenu. U kobiet tych nie ma żadnego uzasadnienia do równoległego podawania progestagenu czy też dokonywania przerw w stosowaniu hormonów.

U kobiet z zachowaną macicą HTM składająca się z estrogenu i progestagenu może być podawana w schemacie sekwencyjnym lub ciągłym. Wybór sposobu podawania hormonów jest niezależny od drogi ich przyjmowania.

Schemat sekwencyjny może polegać na podawaniu leku przez 21 dni, podczas których początkowo przyjmowane są same estrogeny, a przez ostatnie 10–12 dni estrogeny z progestagenem. W okresie 7-dniowej przerwy w podawaniu hormonów występuje krwawienie z odstawienia. Ze względu na wyraźne obniżenie stężenia estrogenów i występujące niekiedy dolegliwości wypadowe pod koniec 7-dniowej przerwy, powszechnie stosowany jest schemat podawania ciągłego estrogenów uzupełnionego 12–14-dniową wstawką progestagenną. Bezpośrednio po zakończeniu jednego opakowania rozpoczyna się przyjmowanie kolejnego. Do krwawienia z odstawienia progestagenu dochodzi najczęściej w pierwszych dniach kolejnego opakowania leku. Dopuszczalną wersją może być wydłużenie okresu podawania samych estrogenów i wywoływanie krwawień w odstępach dwu- lub trzymiesięcznych.

Schematy sekwencyjne stosowane są najczęściej u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników i u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Schemat ciągły polega na równoległym podawaniu estrogenu i progestagenu zazwyczaj w niższej dawce jednorazowej. W konsekwencji ciągłej podaży progestagenów dochodzi do zaniku błony śluzowej trzonu macicy i nie występują krwawienia z odstawienia. Należy się jednak liczyć z ryzykiem pojawienia się niekontrolowanych plamień z macicy. Częstość ich występowania zmniejsza

się w miarę trwania terapii, tym niemniej należy pamiętać, że brak krwawień w terapii ciągłej jest trudny do uzyskania u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z mięśniami macicy, krwotocznymi miesiączkami w przeszłości oraz przyjmujących leki wpływające na układ krzepnięcia (leki przeciwkrzepliwe, antyagregacyjne).

Schemat ciągły stosowany jest u kobiet, które nie chcą już mieć krwawień z macicy, w okresie pomenopauzalnym, najlepiej co najmniej rok po ostatniej miesiączce. Kobietom chcącym zachować krwawienia z macicy oraz takim, które nie akceptują plamień przy terapii ciągłej, można w okresie pomenopauzalnym podawać HTM w schemacie sekwencyjnym.

Podstawą wyboru rodzaju HTM powinna być indywidualizacja – dostosowanie terapii do potrzeb, czynników ryzyka i preferencji kobiety.

Hormonalna terapia menopauzy – badania wstępne

1. Zebranie medycznego wywiadu osobistego (choroby, operacje, leki, przeszłość płożnicza, w tym nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa) i rodzinnego (choroby nowotworowe, choroby naczyń tętniczych i żylnych).
2. Badanie fizykalne z pomiarem masy ciała i BMI, ciśnienia tętniczego, wskaźnika talia–biodro.
3. Badanie ginekologiczne z pobraniem wymazu cytologicznego i przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym.
4. Badanie palpacyjne piersi i weryfikacja aktualnych badań obrazowych (mammografia i/lub ultrasonografia). Aktualny wynik badania mammograficznego lub ultrasonograficznego piersi nie zwalnia lekarza z przeprowadzenia badania palpacyjnego.
5. Badania stężenia glukozy i cholesterolu całkowitego, a w razie występowania czynników ryzyka lub nieprawidłowości wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) i profilu lipidowego.
6. W sytuacjach wątpliwych ocena (nawet powtarzana) stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu, a w wybranych przypadkach stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) – u kobiet po histerektomii, stosujących antykoncepcję hormonalną, w trakcie leczenia hormonalnego.
7. W wybranych sytuacjach klinicznych poszerzenie spektrum badań o: ocenę stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), transaminaz, bilirubiny czy parametrów układu krzepnięcia, ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej, ocenę układu żylnego kończyn dolnych, badanie tętnic szyjnych, densytometrię czy badanie predyspozycji genetycznych do wystąpienia raka piersi i jajnika.
8. W większości przypadków nie ma konieczności wykonywania ww. badań przed wdrożeniem HTM.

Hormonalna terapia menopauzy – badania kontrolne, monitorowanie terapii

Pierwsze badanie kontrolne zalecane jest po 3–4 miesiącach terapii. Służy ocenie skuteczności, występowania objawów ubocznych, korekcji składowych lub dawki, drogi podania oraz wyjaśnieniu ewentualnych wątpliwości. Każda kobieta otrzymująca HTM powinna najrzadziej raz do roku poddać się badaniom kontrolnym. Po zebraniu wywiadu i badaniu ogólnym, pomiarze ciśnienia tętniczego i masy ciała pacjentka powinna zostać zbadana ginekologicznie. Badanie cytonkologiczne należy powtarzać w grupach niskiego ryzyka raz na 3 lata, w grupach podwyższonego ryzyka corocznie. Przepochwowe badanie ultrasonograficzne nie jest niezbędne u pacjentek z prawidłowym rytmem i nasileniem krwawień w terapii sekwencyjnej i brakiem krwawień przy stosowaniu terapii ciągłej. Co roku pacjentka powinna mieć badane palpacyjnie gruczoły piersiowe i powinna być kierowana na badanie obrazowe. Podstawowym badaniem wykorzystywanym w przesiewowej diagnostyce raka piersi jest mammografia, tym niemniej, jeżeli jej wynik wskazuje na wyższą czułość diagnostyki ultrasonograficznej, może być ona wykonywana zamiennie lub łącznie z badaniem radiologicznym.

Częstość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych zależy od wyników badań wstępnych. Należy pamiętać, że u kobiet po 45. roku życia przesiewową ocenę stężenia glukozy i cholesterolu powinno się przeprowadzać nie rzadziej niż co 5 lat. W przypadku nieprawidłowości należy przeprowadzić oznaczenie glukozy po doustnym obciążeniu 75 g (OGTT) oraz pełnego lipidogramu. Kobiety z cukrzycą, upośledzoną tolerancją glukozy, otyłością, nadciśnieniem tętniczym i innymi czynnikami ryzyka miażdżycy powinny mieć to badanie wykonywane odpowiednio częściej.

Czas stosowania terapii i dyskontynuacja leczenia

W konsekwencji pierwotnej analizy wyników gałęzi estrogenowo-progestagenowej badania WHI pojawiły się stanowiska wskazujące na celowość ograniczenia czasu stosowania terapii do 3, 5 czy 7 lat. Kolejna analiza tego samego materiału oraz wyniki uzyskane w ramieniu estrogenowym wskazują, że jedynym elementem niekorzystnym rosnącym wraz z czasem stosowania HTM jest wzrost ryzyka rozpoznania raka piersi u kobiet otrzymujących estrogeny wraz z progestagenem.

Dokładna analiza badania WHI oraz szereg innych badań wykazały, że podstawową przyczyną wzrostu ryzyka występowania niepożądanych efektów naczyniowych jest zbyt późne rozpoczynanie terapii, a rozpoczęcie jej we wczesnym okresie pomenopauzalnym i długotrwała kontynuacja nie tylko nie zwiększa ryzyka, ale wręcz przeciwnie – zmniejsza prawdopodobieństwo występowania powikłań sercowo-naczyniowych, neurologicznych i osteoporozy. Powikłania zakrzepowo-zatorowe występu-

ją głównie w pierwszym roku stosowania terapii doustnej i długotrwała kontynuacja leczenia tego ryzyka już znacząco nie zwiększa. Zatem coraz więcej danych wskazuje na celowość wieloletniego utrzymywania HTM.

Uzasadnieniem do przerywania terapii jest wystąpienie przeciwwskazań do jej stosowania, brak akceptacji pacjentki lub niemożność wykonywania badań kontrolnych niezbędnych do bezpiecznej kontynuacji leczenia.

Jeżeli jedyną motywacją kobiety była eliminacja objawów wypadowych, to jedynym sposobem określenia celowości kontynuacji leczenia jest przerwa w suplementacji i samoocena nasilenia dolegliwości menopauzalnych, ewentualnie obiektywizowana za pomocą walidowanej skali (np. skala Greene'a). Ponownie występujące dolegliwości menopauzalne pogarszające jakość życia są wskazaniem do powrotu do terapii.

Wybrane pozycje piśmiennictwa

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; 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: 321-333.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
4. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in prospective. *Climacteric* 2012; 15: 217-228.
5. Kornacewicz-Jach Z, Czarnecka D, Rynkiewicz A, et al. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. *Prz Menopauz* 2007; 5: 253-257.
6. Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203-204.
7. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestagen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002978.
8. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316-337.
9. Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why it is important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 121.
10. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int* 2009; 15: 127-130.
11. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-271.
12. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
13. 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: 1701-1712.
14. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728-731.

15. Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodiet? *Hum Reprod* 2006; 21: 1668-1671.
16. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013; 34: 309-338.
17. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
18. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509-522.
19. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979-986.
20. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684-1692.
21. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476-486.
22. Panay N, Hamoda H, Arya R, et al.; British Menopause Society and Women's Health Concern. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2013; 19: 59-68.
23. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin Number 141. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 202-216.
24. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al.; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475-482.
25. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.

