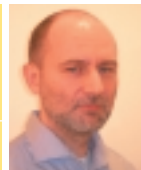


Kontrowersje dotyczące stosowania terapii hormonalnej okresu menopauzy



Prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi



Dr hab. n. med. Grzegorz Stachowiak

Wstęp

Terapia hormonalna okresu menopauzy (HT – ang. hormone therapy) stosowana u kobiet od ponad 40 lat zawsze miała zarówno swoich zagorzałych zwolenników, jak i przeciwników. Ci pierwsi podkreślają, co zrozumiałe, beneficjalny wpływ HT na samopoczucie, dobrostan i jakość życia kobiet menopauzalnych. Ich oponenci w HT widzą zaś tylko źródło groźnych dla życia kobiet powikłań i objawów ubocznych. W ostatnich latach liczba przeciwników HT szybko wzrasta, a sama terapia jest w wyraźnym odwrocie. Powyższy kierunek został wyraźnie wzmocniony w 2002 roku przez publikację raportu z przedwczesnego zamknięcia ramienia estrogenowo-progestagenowego wieloośrodkowego amerykańskiego badania, jakim było **Women’s Health Initiative – WHI**. Celem pracy była ocena stanu zdrowia kobiet po menopauzie. W latach 1993–1998 objęto nim ponad 161 tysięcy amerykańskich kobiet w wieku 50–79 lat, w 40 ośrodkach klinicznych. Planowano zakończenie badania WHI w 2007 roku.

Elementy składowe programu WHI:

1. randomizowane badanie dotyczące HT – ramię E-P
2. randomizowane badanie dotyczące HT – ramię E
3. badanie nad modyfikacją sposobu żywienia
4. badanie nad uzupełniającą podażą wapnia i witaminy D₃
5. badanie obserwacyjne

W randomizowanej części WHI – ramieniu estrogenowo-progestagenowym (n = 16 608; HT – CEE 0,625 mg/dobę + MPA 2,5 mg/dobę bądź placebo) oraz ramieniu estrogenowym (kobiety po histerektomii, n = 10 739; ET – CEE 0,625 mg/dobę bądź placebo) – łącznie wzięto udział 27 347 kobiet. Obydwa badania zostały zakończone przedwcześnie. Najpierw (lipiec 2002 roku) zostało przerwane ramię E-P. Powodem był statystycznie istotny wzrost częstości raka sutka i incydentów sercowo-naczyniowych. Po 5,2 latach trwania badania zaobserwowano u kobiet stosujących HT (CEE + MPA) zwiększone ryzyko zawału serca (HR = 1,29), udaru mózgu (HR = 1,41) oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE – venous thromboembolism) (HR = 2,11). Następnie w lutym 2004, po 6,8 latach kontynuowania badania, anulowano ramię estrogenowe WHI. Spowodowane było to uzyskanymi wynikami, a przede wszystkim:

- 1) wzrostem ryzyka udaru mózgu, podobnym, jak w ramieniu E-P;
- 2) brakiem korzystnego wpływu ET na częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (IHD – ischemic heart disease) oraz
- 3) tendencją wzrostową ryzyka rozwoju demencji i/lub łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych.

Tab. 1. Główne wyniki randomizowanej części badania WHI

Ramię E-P	Ramię E
<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ ryzyko zawału mięśnia serca ● ↑ ryzyko udaru mózgu ● ↑ ryzyko VTE ● ↑ ryzyko raka sutka 	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ ryzyko udaru mózgu ● częstość IHD – brak wpływu ● ↑ ryzyko demencji ● ↑ ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych

Aktualnie najważniejszymi kontrowersjami dotyczącymi stosowania HT w okresie menopauzy są:

1. Wskazania do stosowania HT

Należy podkreślić, że w chwili obecnej estrogenowo-progestagenowa HT pozostaje najskuteczniejszym środkiem leczenia licznych objawów tworzących tzw. „zespół klimakteryczny”, w tym przede wszystkim nasilonych uderzeń gorąca i zlewnych potów (szczególnie nocnych). Lista wskazań do tej terapii ciągle się zmienia, a w chwili obecnej czas, gdy HT stosowano „szeroką ręką” u prawie każdej kobiety, która weszła w okres menopauzy, należy już do przeszłości. HT nie jest na pewno remedium na każdą dolegliwość menopauzalną i podobnie jak każdy inny rodzaj terapii może być stosowana tylko ze ściśle określonych wskazań medycznych. Po opublikowaniu wyników badań typu HERS, WHI, czy Million Women Study, w których zwrócono szczególną uwagę na ryzyko tej terapii, aktualna lista wskazań jest krótka.

Wskazania do stosowania HT wg Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego:

- przedwczesna menopauza
- nasilone objawy zespołu klimakterycznego
- objawy atrofii dolnych dróg moczowo-płciowych
- profilaktyka i leczenie osteoporozy i osteopenii

2. Długość stosowania HT – moment rozpoczęcia, czas kontynuowania terapii

Uważa się obecnie, że HT należy rozpoczynać możliwie jak najwcześniej (uprzedzając niejako rozwój procesów aterosklerotycznych w układzie krążenia, co redukuje ryzyko powikłań krążeniowych obserwowanych np. w badaniu WHI). Terminem właściwym do rozpoczęcia terapii jest czas pojawienia się pierwszych klinicznych objawów niedoboru estrogenów. Choć w chwili obecnej nie ma wystarczających danych ograniczających długość stosowania HT u kobiet, przyjmuje się, że:

HT można bezpiecznie stosować przez 5 lat

Po tym czasie zalecane jest, by – w przypadku dalszego istnienia wskazań do HT – przeprowadzać rokrocznie z pacjentką poważną rozmowę dotyczącą wszystkich za i przeciw stosowania u niej tej terapii, m.in. ze względu na ryzyko raka sutka oraz ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Nie istnieje:

- limit długości stosowania HT,
- górny wiek pacjentek mogących odnosić korzyści z tej terapii.

Na długotrwałą HT należy uzyskać zgodę pacjentki (co najlepiej odnotować w jej historii choroby). Tylko wtedy i przy regularnie wykonywanych badaniach kontrolujących bezpieczeństwo terapii można pokusić się o długotrwałe leczenie hormonalne.

3. Wpływ HT na ryzyko rozwoju raka gruczołu sutkowego

Wiedza na temat wpływu steroidów płciowych na tkanki gruczołu sutkowego nie jest wciąż satysfakcjonująca. Estrogeny wiążąc się z receptorami *alfa* i *beta* w obrębie DNA komórkowego mogą powodować aktywację proto-onkogenów oraz czynników wzrostu, co nasila aktywność mitogenną proliferację i wzrost komórki. Wzrasta tym samym prawdopodobieństwo replikacyjnego uszkodzenia DNA. Ogólnie przyjmuje się, że estrogeny to promotory końcowej fazy rozwoju nowotworu, które przyspieszają wzrost istniejących uprzednio, lecz klinicznie niejawnych guzów. Nie można również całkowicie wykluczyć, że estrogeny i ich metabolity w sposób bezpośredni uszkadzają DNA. Rola progestagenów w procesie nowotworzenia w sutku jest niejednoznaczna. Ich wpływ na wywołaną przez estrogeny aktywność mitotyczną komórki może być synergistyczny bądź antagonistyczny. Antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie progestagenów może wynikać z:

- ujemnego wpływu (tzw. down regulation) na ER;
- aktywacji określonych ścieżek metabolicznych;
- stymulacji apoptozy.

Szczególną rolę przypisuje się progestagenom z grupy SEEM (selective estrogen enzyme modulators), które w tkankach sutka korzystnie wpływają na generację hormonów płciowych *in situ*, pobudzając aktywność sulfotransferazy oraz hamując aktywność aromatazy, sulfatazy i 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej. Całkowity wpływ steroidów płciowych na daną tkankę to rezultat wpływu zarówno na aktywność mitotyczną i apoptozę komórki.

Wyniki badań na dużych grupach kobiet menopauzalnych donoszą o wzroście ryzyka rozwoju raka sutka w trakcie estrogenowo-progestagenowej HT.

Tab. 2. Ryzyko rozwoju raka sutka w badaniach WHI i Million Women Study

WHI	Million Women Study
E-P: HR = 1,26	E-P: RR = 2,00
E: HR = 0,77	E: RR = 1,30

HR – hazard ratio; RR – relative ratio

Należy także podkreślić fakt, że pod wpływem HT u części kobiet dochodzi do wzrostu gęstości mammograficznej sutka. Z jednej strony owocuje to spadkiem czułości badania mammograficznego i wykonywaniem szeregu dodatkowych badań diagnostycznych, z drugiej zaś świadczy o wzroście zagrożenia rakiem sutka u kobiet, u których gęstość ta uległa zwiększeniu.

Problematyka raka sutka dotyczy również coraz większej ilości danych na temat bezpieczeństwa stosowania HT u kobiet po leczeniu raka sutka. Znaczna część z tych pacjentek ma wskazania do HT, gdyż terapia raka sutka za pomocą tamoksifenu i/lub chemioterapii znacząco nasila objawy klimakteryczne. Powszechnie uważa się, że HT w tej grupie kobiet jest przeciwwskazana, mogąc generować lub przyspieszać rozwój ukrytych mikroprzerzutów. W szeregu badań dotyczących stosowania HT u pacjentek po leczeniu raka sutka nie obserwowano nasilenia progresji choroby ani też związanej z nią zwiększonej śmiertelności. Stosowanie HT w tych przypadkach jest nadal uważane za kontrowersyjne. Wiadomo, że usunięcie jajników u kobiet premenopauzalnych z rakiem sutka prowadzi do znaczącego wydłużenia okresu bez nawrotu choroby i do

zmniejszenia śmiertelności. Z dostępnych danych wynika, że częstość nawrotów raka sutka w trakcie HT waha się od 1–5%. Szwedzkie i amerykańskie dane świadczą o 14–40% wzroście ryzyka raka sutka w wyniku dodania progestagenów w ramach HT. Z danych z roku 2004 wynika, że stosowanie ET w grupie 56 kobiet z ER – rakiem sutka (grupa kontrolna – 243 kobiety bez hormonoterapii) w trakcie 5 lat spowodowało u 3,6% kobiet (n = 2) rozwój raka w drugim sutku. W tym samym czasie w grupie kontrolnej u 13,5% kobiet (n = 33) doszło do rozwoju nowego guza lub nawrotu choroby (m.in. przerzuty odległe). ET nie wpłynęła więc ujemnie na przeżywalność kobiet menopauzalnych z rakiem sutka.

Dostępne dane świadczą o tym, że kobiety z rakiem sutka w wywiadzie, mające wyraźne objawy klimakteryczne odnoszą korzyści z HT, przy braku wpływu zastosowanej terapii na wzrost ryzyka nawrotu choroby nowotworowej.

4. Wpływ HT na układ krążenia

Działanie menopauzalnej HT na poszczególne elementy układu krążenia kobiet ma wiele aspektów.

Badania nad wpływem HT na układ krzepnięcia nie są jednoznaczne.

Niektóre z nich sugerują prokoagulacyjne działanie hormonów, tj. wzrost stężenia fibrynogenu, czynnika VII, przy obniżeniu stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia. Inne świadczą o obniżaniu się stężenia czynnika VII i fibrynogenu oraz wzroście aktywności białka C. Rozbieżności te wynikają z różnych dróg podania hormonów, ze stosowania różnych estrogenów i progestagenów, różnych dawek leków. Natomiast wpływ HT na układ fibrynolizy jest bardziej jednoznaczny.

HT zwiększa aktywność fibrynolityczną osocza, głównie poprzez zmniejszenie stężenia PAI-1.

Wzrost aktywności fibrynolitycznej u kobiet stosujących HT jest korzystny, gdyż ma wpływ na redukcję ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia.

Z szeregu badań obserwacyjnych wynika, że estrogeny wpływają korzystnie na śródbłonek i stan naczyń u kobiet po menopauzie.

Pod wpływem HT komórki śródbłonka naczyniowego zwiększają produkcję NO oraz prostacykliny, wpływających dilatacyjnie na naczynia. Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia produkcji endoteliny-1 o bardzo silnym działaniu kurczącym naczynia krwionośne. Postulowane jest także bezpośrednie rozkurczowe działanie estrogenów na mięśniówkę naczyniową, poprzez blokowanie kanałów wapniowych w miocytach naczyń. Poza tym HT zmniejsza stężenie VEGF i aktywność ACE, obniża stężenie E-selektyny i innych molekuł adhezyjnych, zmniejsza aktywację płytek krwi oraz korzystnie wpływa na parametry profilu lipidowego.

Badania obserwacyjne – stosowanie HT może odpowiadać za hamowanie procesów miażdżycowych u kobiet w okresie menopauzy.

Badania randomizowane HERS (1998 r.) i WHI (2002 r.) wykazały, że:

- HT jest nieskuteczna we wtórnej prewencji IHD,
- HT nie jest zalecana jako prewencja pierwotna IHD, gdyż zwiększa częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych.

Jednakże 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 młodszych kobiet (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie – stosunkowo nieliczna grupa), ryzyko zawału mięśnia serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze. W badaniu WHI uległo redukcji o 11%. Należy podkreślić, że w obydwu badaniach HT w grupie starszych kobiet niekorzystnie zwiększała ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Potwierdza to również powtórna analiza wyników badania WHI przeprowadzona w 2007 roku przez J.E. Rossouw'a.

Najważniejsze wnioski płynące z ponownej analizy badania WHI:

- 1. Kobiety, które rozpoczynały stosowanie HT w terminie bliskim menopauzy, miały tendencję (niezamienną statystycznie) do mniejszego ryzyka wystąpienia IHD, w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tej choroby u kobiet z HT, będących dawno po menopauzie.**
- 2. Podobna, niezamienna statystycznie tendencja była obserwowana w ocenie całkowitej śmiertelności, choć ryzyko wystąpienia udaru mózgu było zwiększone, niezależnie od wieku menopauzalnego.**
- 3. Powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do stosowania krótkoterminowej HT, w celu leczenia u nich „objawów wypadowych”.**

Obserwacje te są wspierane przez najnowsze (październik 2007) ustalenia zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy, dotyczące wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. Stwierdza się, że:

Zastosowanie HT, szczególnie drogą przezskórną, u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i wczesnym pomenopauzalnym nie zwiększa ryzyka wystąpienia u nich chorób układu sercowo-naczyniowego, a może działać kardioprotekcyjnie.

5. Wpływ HT na ośrodkowy układ nerwowy

Dostępne dane na temat działania steroidów płciowych na mózg są rozbieżne.

Badania na modelach zwierzęcych oraz badania in vitro świadczą o korzystnym wpływie estrogenów na ośrodkowy układ nerwowy.

W badaniach tych estrogeny stymulują wzrost rdzenia dendrytów, powodują wydłużanie się aksonów i tworzenie się synaps oraz zwiększają czas życia neuronów. Mają również wpływ na układ neuroprzekazników, będąc m.in. czynnikiem wzrostu neuronów cholinergicznym. Nie bez znaczenia są również ich właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, co może hamować neurotoksyczne działanie β -amyloidu. Ponadto estrogeny zwiększają stężenie apolipoproteiny E w mózgu, co ułatwia naprawę neuronów przy uszkodzeniach OUN oraz pobudza rozkład białka prekursorowego dla β -amyloidu, zmniejszając prawdopodobieństwo powstawania jego złogów. Estrogeny zwiększają przepływ krwi przez mózg, transport glukozy oraz metabolizm neuronów, co wpływa na funkcje poznawcze. Estrogenoterapia obniża wysokie stężenia glikokortykosteroidów wywołane stresem, zapobiegając tym samym uszkodzeniu komórek nerwowych. Estrogeny wzmacniają immunologiczną barierę mózgu: 1) zwiększając ekspresję liganda Fas (FasL) obecnego w komórkach mikrogleju, w astrocytach i neuronach; 2) hamując ekspresję receptora błonowego CD40 mikrogleju.

Powyższe mechanizmy działania HT mogłyby korzystnie zmieniać ryzyko i przebieg choroby Alzheimera czy *sclerosis multiplex*. Jednakże przeczą temu wyniki badania WHIMS – Women's Health Initiative Memory Study.

Zastosowanie HT u kobiet po 60 r.ż. wpływa niekorzystnie na układ nerwowy, zwiększając 2-krotnie częstość występowania demencji.

Warto podkreślić, że w OUN stwierdza się ekspresję enzymów biorących udział w syntezie i metabolizmie steroidów płciowych, stąd też mózg można uważać za miejsce steroidogenezy, a estradiol i progesteron za endogenne neuromodulatory. Wydaje się, że zaburzenia funkcji mózgu związane z menopauzą są częściowo odbiciem złej adaptacji steroidogenezy mózgu do zmiennych warunków hormonalnych okresu perimenopauzy. Ostateczny skutek działania hormonów płciowych na OUN (zależny od dawki, rodzaju, drogi podania hormonu) jest też modulowany przez szereg innych czynników. Ma na nie wpływ proces starzenia oraz zmienność osobnicza kobiet (ekspresja receptorów steroidowych, czynniki wzrostu).