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] podważały podstawowe założenia tej terapii jako pierwotnej i wtórnej prewencji chorób przewlekłych. W ciągu kolejnych lat podjęto próby systematyzowania 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 szkielet 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 około- i pomenopauzalnym:

- Hormonalna terapia menopauzy jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawów naczyńoruchowych w każdym wieku, przy czym relacja korzyści do ryzyka jest najlepśa do 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki. Przegląd bazy Cochrane obejmujący wyniki 24 badań z randomizacją wskazuje jednoznacznie, że estrogenną 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 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 szkielet 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 około- i pomenopauzalnym:

- Hormonalna terapia menopauzy jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawów naczyńoruchowych w każdym wieku, przy czym relacja korzyści do ryzyka jest najlepśa do 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki. Przegląd bazy Cochrane obejmujący wyniki 24 badań z randomizacją wskazuje jednoznacznie, że estrogenną 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 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 szkielet 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 około- i pomenopauzalnym:

- Hormonalna terapia menopauzy jest najbardziej skuteczną metodą leczenia objawów naczyńoruchowych w każdym wieku, przy czym relacja korzyści do ryzyka jest najlepśa do 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki. Przegląd bazy Cochrane obejmujący wyniki 24 badań z randomizacją wskazuje jednoznacznie, że estrogenną konsensusem łączącym poglądy endokrynologów, ginekologów i kardiologów było stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) i PTMA opracowane w 2007 roku [5].
ny są najsłychniejsze w likwicacji uderzenia gorą-
ca i nadmiernego pocenia, w zależności od rodzaju
dawki i w różnym czasie podawania (1–3 miesiące)
[7]. Obserwuje się również poprawę nastroju i zmniej-
szenie objawów depresyjnych, bóli mięśni i stawów,
 zaburzeń snu oraz wzrost satysfakcji z życia seksual-
 nego [8]. Terapia wpływa korzystnie na tkankę łączną,
skórę, stawy i krążki mięzykręgowego [9, 10]. Zmniej-
szenie ryzyka rozwoju choroby Alzheimera stwier-
dzane w badaniach obserwacyjnych dotyczy głównie
terapii estrogenowo-progestagenowej w ciągu kilku pierw-
szych lat po menopauzie [11].

- Hormonalna terapia menopauzy to skuteczna i wła-
ściwa metoda zapobiegania złamaniom osteopo-
rotycznym u kobiet przed 60. rokiem życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki.

Terapia ta jest postępowaniem pierwszego rzutu w za-
pobiegu i leczeniu osteoporosy u kobiet z przed-
wczesną/wcześną menopauzą oraz do 60 roku życia.
Standardowa dawka estrogenów zmniejsza ryzyko
złamania krogoślupa, szyski kości udowej i innych
złamania pozakrągowych [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 stan-
dardowa dawka terapia estrogenowej może zmniej-
szać częstość choroby naczyń wieńcowych oraz
ogólną umieralność u kobiet młodszych (< 60 roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki). Przy te-
rapii estrogenowo-progestagenowej w tej populacji
obszaruera się podobny korzystny trend wskaźnika
ogólnej umieralności, a w większości badań z ran-
domizacją 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
innej miesiączki) wpływa korzystnie na czynność
naczyń, stężenie cholesterolu oraz metabolizm wę-
glowodanów, co zmniejsza częstość epizodów wień-
cowych, zawałów mięśnia sercowego oraz ogólną umie-
ralność [3]. Hormonalna terapia menopauzy zwiększa
insulinowrażliwość, a w konsekwencji obniża ryzyko
rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego
[16]. Terapia estrogenowo-progestagenowa w bada-
aniu WHI wykazywała podobny trend w odniesieniu
do wpływu na naczyńa tętnicze młodszej subpopu-
lacji badanych. W wieleletnim badaniu z randomi-
zacją DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study),
opublikowanym w 2012 roku, standardowa dawka
estradiolu z/ bez octanu noretisteronu zminimalizowała
częstość hospitalizacji z powodu zawalu mięśnia ser-
cowego i niewydolności krążenia oraz ogólną umie-
ralność [17].

Natomiast rozpoczęcie HTM po 60. roku życia lub
> 10 lat od ostatniej miesiączki może prowadzić do
wzrostu częstości występowania epizodów wieńco-
ych, 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, dyspareunii, dyspareunii i sta-
now zapalnych nasilają się wraz z upływem czasu od
ostatniej miesiączki. Niskodawkowa miejscowa tera-
pii estrogenowa jest bardziej skuteczna (80–90%) niż terapia ogólna (75%) [18]. Korzyste działanie
dotyczy również nawracających zakażeń dróg moczo-
ych, objawów pęcherza nadreaktywnego i nagłych
parć na moczu. Terapia nie wymaga uzupełniania do-
datkiem progestagenu. Nie podlega wyżej opisanym
ograniczeniom czasowym co do czasu rozpoczęcia
terapii.

- Kobietom po histeretomii należy zalecać wyłącznie
estrogeny, gdyż dodatek progestagenu jest wyma-
gany tylko przy zachowanej macicy.

Progesteron lub progestagen służą wyłącznie ochronie
macicy przed rozwojem rozrostów i raka endome-
 trium. Z wyników badań WHI i części badań obserwa-
cyjnych płynie silne przesłanie, że progestagany mają
większy wpływ na ryzyko wystąpienia raka piersi niż
estrogeny.

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

Podstawą podjęcia decyzji o terapii jest indywiduali-
acja uwzględniająca stan zdrowia kobiety,
ryzyko raka piersi, objawy, thezy i nadmiernego pocenia, w zależności od rodzaju
progestagenu. Nie podlega wyżej opisanym
ograniczeniom czasowym co do czasu rozpoczęcia
terapii.

- Ryzyko ŻChZZ i udaru niedokrwiennej wzrasta przy
doustrzonym-HTM, ale bezwzględne ryzyko jest małe
u kobiet przed 60. rokiem życia. Badania obserwacyj-
nej wskazują na mniejsze ryzyko przy zastosowaniu
terapii przeszkórnnej.

Żylna 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
nurtowego estrogenowo-progestagenowej, a 4 dodatkowe przy-
padki/10 000 wśród kobiet stosujących same estrogeny
w przedziale wieku 50–59 lat. Niewiele progesterag-
ny (zazwyczaj MPA – octan medroksyprogesteronu,
pochodne norpregnanowe) oraz schemat ciągły wyda-
ją się wpływać na to ryzyko niekorzystnie. Seria badań
obserwacyjnych sugeruje brak wzrostu ryzyka ŻChZZ przy terapii przeskórkowej dawką ≤ 50 µg/dziennie [19]. Wykonywanie badań koagulologicznych w kierunku trombofilii może być zalecane przy obciążonym wywiadzie osobistym i rodinnym.

• 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 przyprysane 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 przystępem masy ciała po menopauzie o 5 kg czy regularnemu spożywaniu wyso-koprocentowych napojów alkoholowych [20]. Bardzo istotna wydaje się rola proggestagenu i schematu jego podawania. W europejskich badaniach obserwacyjnych stwierdzono lepszy profil bezpieczeństwa prog- gesteronu 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 długo-trwałym (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 obniżyć 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) [20] oraz najnowsze zalecenia American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) z 2014 roku [21] nie ograniczają arbitralnie czasu stosowania-HTM – kontynuacja zależy od stanu zdrowia, indywidualnego profilu ryzyka i decyzji dobrze poformo-wanej 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 skutecz- ną jest co najmniej dawka standardowa (odpowiadająca 2 mg E2, 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 posiadałej 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 najsukceschęniejszym sposobem eliminacji objawów naczyniowych.

2. Objawy atrofii urogenitalnej – najczęściej suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, nykturia, parcia nagle, nawracające stany zapalne pochwy i pęcherza moczowego [18]. Stanowisko NAMS sugeruje, że postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie lubrykantów lub długo działających substancji nawilżają- jących [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 przeciwsłaskań do systemowego podawania hormonów, możliwe jest zaistosowanie estrogenoterapii lokalnej.

3. Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna menopauza – leczenie powinno być kontynu- nuowane co najmniej do ukończenia 51. roku życia.

4. Osteopora – zapobieganie i leczenie, szczególnie do 60. roku życia. Postępowanie skuteczne zarówno w prewencji utraty masy kostnej (też dawki ultrymi skie), jak i zmniejszeniu częstości złamań, w tym kręgosłupa i szyjki kości udowej (dawka standardowa), wyłącznie w okresie podawania estrogenów. Po prze- waniu leczenia obserwuje się przyspieszenie utraty masy kostnej typowo 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 okolomenopauzalnym 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) że 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. Najkorzystniejsze metabolicznie i w najmniejszym stopniu zwiększające 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 antyandrogenowej mają zastosowanie u kobiet z hirsutyzmem.

Dawka

Hormonальнą 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, ale nie bezpiecznych dawek estrogenów. W świetle aktualnego stanu wiedzy za dawkę standardową uznaje się 2 µg estradiolu (E<sub>2</sub>) podawanego doziście, a 50 µg E<sub>2</sub> przeszklonie. Dawka niska to 1 µg E<sub>2</sub> doziście lub 25–37,5 µg E<sub>2</sub> przeszklonie. Dawka ultraniska ma zastosowanie w przypadku nienormalnego wzrostu endometrium. W Polsce obecnie są dostępne implanty podskórne i pierścienie dopochwowe zawierające estradiol. Progestagen może być podany bezpośrednio do jamy macicy za pomocą systemów uwalniających lewonor-gestrel (LNG-IUS). Najpowszechniejszym sposobem podawania hormonów jest podział na dwa lub trzy dawki w ciągu tygodnia.

Droga podania

Substytucja hormonalna może być prowadzona drogą doustną, przeszklonie, domięśniową i dopochwową.
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 znamiennej cząsteczkość 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 po-menopauzalnym częściej lepiej czują się przy niższych dawkach – niskich lub ultraniskich.

**Schemat terapii hormonalnej**

Hormonna terapia menopauzy u kobiet po usunięciu macicy/trzonu macicy polega na ciągłym podawaniużej 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 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 jest niezależny od drogi ich przyjmowania.

Schemat ciągły polega na równoległym podawaniu estrogenu i progestagenu zapiszajĄ w niższej dawce jednorazowej. W konsekwencji ciągłej podaży progestagenu dochodzi do zaniku błony śluzowej trzonu macicy i nie występują krwawienia z odstawienia. Należy się jednak liczyć z ryzykiem pojawięcia się niekontrolowanych płamień z macicy. Częstosc ich występowania zmniejsza się w mian trwania terapii, tym niemniej należy pamiętać, że brak krwawień w terapii ciągłej jest trudny do uzyskania u kobiet w okresie okolomenopauzalnym, z mięśniowymi macicy, kwrotocznymi miesiącami 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 okresieponge- padałym, najlepiej co najmniej rok po ostatniej miesiączce. Kobietom chceć zachować krwawienia z macicy oraz takim, które nie akceptują płamień 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.
Hormonala terapia menopauzy – badania kontrolne, monitorowanie terapii

Pierwsze badanie kontrolne zalezcane jest po 3–4 mieściach terapii. Służy ocenie skuteczności, występowania objawów ubocznych, korekcji składowych lub dawki, drogi podania oraz wyjaśnieniu ewentualnych wątpliwości. Każda kobieta otrzymująca HTM powinna najpóźniej raz do roku poddać się badaniom kontrolnym. Po zebrańiu wywiadu i badaniu ogólnym, pomiarze ciśnienia tętniczego i masy ciała pacjentka powinna zostać zbadana ginekologicznie. Badanie cytoonkologiczne należy przeprowadzać nie rzadziej niż co 5 lat. Przepoczajowe 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 badany 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 diagnostykę torbic do 3, 5 czy 7 lat. Kolejna analiza badania WHI pojawiła się na koniec 2012 roku. 15. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine 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. 16. 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. 17. Villers TJ, Gass M, Cluett ER, et al. Global consensus statement on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2013; 16: 203-204. 18. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestagen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD002978. 19. 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. 20. 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. 21. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. Menopause Int 2009; 15: 127-130. 22. From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 605-613. 23. 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. 24. Baggy 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.

Wybrane pozycje piśmiennictwa

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progesatin 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 R, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. 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 okrezu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. Prz Menopauz 2007; 5: 253-257. 6. Villers TJ, Gass M, Cluett ER, et al. Global consensus statement on postmenopausal 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 flushes. 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. Baggy 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.

Czas stosowania terapii i dyskontynuacja leczenia

W konsekwencji pierwotnej analizy wyników galerii 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 w czasie 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 jest zbyt późne rozpoczynanie terapii, a rozpoczęcie jej we wczesnym okresie menopauzalnym i długotrwała kontynuacja leczenia nie tylko nie zwiększa ryzyka, ale wręcz przeciwnie – zmniejsza prawdopodobieństwo występowania powikłań sercowo-naczyniowych, neurologicznych i osteoporozowych. Poklikania zakreplowo-zatorowe występują głównie w pierwszym roku stosowania terapii doustnej i długotrwała kontynuacja leczenia tego ryzyka już zauważa się obserwować. Zatem coraz więcej danych wskazuje na celowość wieloletniego utrzymywania HTM.

Uzasadnieniem do przerwania 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 menopauzalnej, ewentualnie obiektywizowana za pomocą walidowanej skali (np. skala Greene’a). Ponownie występujące dolegliwości menopauzalne pogarszające jakość życia są wskazaniem do powrotu do terapii.

Przegląd Menopauzalny/Menopause Review 18(1) 2014
15. Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? 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.
