

Rola hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Krystyna Suhecka-Rachon¹, Dominik Rachon^{2,3}

¹Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zakład Immunologii Akademii Medycznej w Gdańsku

³Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet w Getyndze

Menopauza stanowi ważny aspekt zdrowia kobiety. Niedobór estrogenów po menopauzie, poza zatrzymaniem miesiączkowania, spowodowaniem objawów wypadowych i zmian zanikowych śluzówek układu moczowo-płciowego, prowadzi także do wzrostu występowania chorób wieku podeszłego. Uważa się, że długotrwała hipoestrogenemia pomenopauzalna jest jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za rozwój miażdżycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych, osteoporozy oraz choroby Alzheimera. Czy zatem uzupełnianie niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie może zapobiegać wczesnym i późnym jej następstwom? Wyniki dużych randomizowanych badań nie dały jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Obecnie stosowanie

hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) zaleca się jedynie w najmniejszych skutecznych dawkach, w celu łagodzenia objawów wypadowych. Podkreśla się także, że przed rozpoczęciem HTZ należy wykluczyć obecność przeciwwskazań oraz indywidualnie wyważyć korzyści i ryzyko jej stosowania. Proponując pacjentce rozpoczęcie HTZ, trzeba pamiętać o związanych z tym zagrożeniach: zwiększeniu ryzyka rozwoju raka sutka i endometrium, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz kamicy pęcherzyka żółciowego.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, zdrowie kobiet, objawy wypadowe, choroba niedokrwienna serca, osteoporoza, choroba Alzheimera, rak sutka

MENOPAUAZ — WAŻNY ETAP W ŻYCIU KOBIETY

Menopauza (z grek. *men* — miesiąc, *pausis* — pauza) oznacza ostatnią miesiączkę w życiu kobiety, związaną z fizjologicznym wygaśnięciem czynności hormonalnej jajników [1]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) terminem „okres pomenopauzalny” określa się czas od menopauzy do końca życia. W okresie pomenopauzalnym zaburzeniom endokrynnym, takim jak zmniejszenie stężeń: 17β -estradiolu poniżej 30 pg/ml, testosteronu, androsten-

dionu i dehydroepiandrosteronu (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) oraz podwyższenie stężenia folikulotropiny (FSH, *folicle stimulating hormone*) powyżej 30 j.m., towarzyszą zaburzenia somatyczne i psychoemocjonalne. W Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, menopauza występuje około 50. roku życia [2]. Średni czas życia kobiet w Polsce wynosi prawie 80 lat, a więc 1/3 tego czasu przypada na okres pomenopauzalny. Jeszcze stosunkowo niedawno, w połowie XIX wieku, kobiety przeżywały średnio zaledwie 43 lata. Zatem większość z nich nie dożywała menopauzy i związanych z nią problemów. Obecnie w Polsce problemy zdrowotne, psychologiczne, społeczne i ekonomiczne związane z menopauzą dotyczą około 5 mln kobiet po 50. roku życia [3].

Adres do korespondencji: dr med. Krystyna Suhecka-Rachon
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademia Medyczna w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: rachon@amg.gda.pl

Wczesne i późne następstwa menopauzy

Obniżenie wydolności hormonalnej jajników w okresie okołomenopauzalnym powoduje, poza zaburzeniami miesiączkowania, także wiele innych (wczesnych i późnych) objawów klinicznych. Za wczesne uważa się tak zwane objawy wypadowe, występujące tuż przed menopauzą u około 40% kobiet i aż u 85% po menopauzie. U 1/3 z nich objawy te mają bardzo ciężki charakter. To właśnie te dolegliwości skłaniają kobiety do szukania pomocy lekarskiej [4]. Do objawów wypadowych, określanych też mianem zespołu klimakterycznego, zalicza się: uderzenia gorąca (wary), zlewne poty, kołatania serca, bóle i zawroty głowy, bezsenność, zmienność nastrojów, trudności w koncentracji i zapamiętywaniu, przygnębienie, a nawet depresję. Większość tych objawów ma podłoże neurovegetatywne i jest skutkiem niedoboru estrogenów w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w podwzgórzu i układzie limbicznym [5]. Objawy wypadowe są najbardziej nasilone w pierwszych 2 latach po menopauzie. U 25% kobiet mogą się utrzymywać powyżej 5 lat, a u części z nich nawet dłużej [6–9].

Narastający niedobór estrogenów prowadzi również do zmian zanikowych śluzówek układu moczowo-płciowego, objawiających się dyspareunią, częstszymi infekcjami dróg moczowych oraz wysiłkowym nietrzymaniem moczu. Uważa się, że długotrwała hipoestrogenemia pomenopauzalna jest jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za rozwój miażdżycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych, osteoporozy oraz choroby Alzheimerera. Zalicza się je do późnych następstw menopauzy.

Miażdżycza tętnic i choroba niedokrwienna serca u kobiet po menopauzie

Choroba niedokrwienna serca (IHD, *ischemic heart disease*) stanowi główną przyczynę zgonów wśród kobiet po menopauzie [10]. Schorzenie to występuje u kobiet zazwyczaj 10 lat później niż u mężczyzn, a zawał serca — 20 lat później [11, 12]. Kobiety po menopauzie stanowią grupę podwyższonego ryzyka chorób układu krążenia. Jednym z odpowiedzialnych za to czynników jest, jak już wspomniano, brak ochronnego działania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy.

Istnieje wiele dowodów eksperymentalnych i klinicznych, że niedobór estrogenów nasila progresję miażdżycy. Nasuwa się zatem logiczny wniosek, że uzupełnianie niedoboru estrogenów po menopauzie powinno hamować jej postęp. Jednak obecnie stosowanie hormonalnej

terapii zastępczej (HTZ) w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego jest zagadnieniem niezwykle kontrowersyjnym.

Osteoporoza pomenopauzalna

Wiadomo, że wśród kobiet 15–20 lat po menopauzie aż 20% choruje na osteoporozę. W 75% przypadków jej przyczyną jest hipoestrogenemia [13]. Osteoporoza zwiększa podatność kości na złamania — do najgroźniejszych z nich należy złamanie szyjki kości udowej. Szacuje się, że 24% kobiet, które doznały tego złamania po 50. roku życia, umiera w ciągu 12 miesięcy. W Stanach Zjednoczonych ryzyko to jest porównywalne z ryzykiem zgonu z powodu raka sutka [14, 15].

Choroba Alzheimerera

Choroba Alzheimerera jest najczęstszą formą przewlekłej, postępującej choroby otępiennej i należy do głównych przyczyn inwalidztwa oraz utraty samodzielności osób w podeszłym wieku. W Stanach Zjednoczonych schorzenie to występuje u 6–10% osób powyżej 65. roku życia. Szacuje się, że w ciągu następnych 50 lat odsetek ten wzrośnie 4-krotnie [16]. Uważa się, że niedobór estrogenów po menopauzie zwiększa ryzyko rozwoju choroby Alzheimerera.

HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA (HTZ)

Skoro niedobór estrogenów predysponuje do rozwoju wymienionych powyżej chorób, oczywiste jest, że substytucyjne leczenie estrogenami może im zapobiec. Prewencja dotyczy głównie późnych objawów okresu pomenopauzalnego. Pierwsze próby takiego leczenia podjęto w latach 40. ubiegłego wieku. Obecnie istnieje wiele preparatów estrogenowych i estrogeno-progesteronowych podawanych doustnie, przezskórnie, donosowo, domięśniowo lub miejscowo.

Preparaty estrogenowe są przeznaczone dla kobiet po zabiegu usunięcia macicy (estrogenowa terapia zastępcza — ETZ). Kobiety z zachowaną macicą powinny otrzymywać dodatkowo (pro)gestageny, aby zapobiegać przerosłowi błony śluzowej macicy (estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza — HTZ). Terapię hormonalną należy dobrać indywidualnie, po rozważeniu wskazań i przeciwwskazań na podstawie badań: podmiotowego, przedmiotowego i dodatkowych. Przed wdrożeniem terapii, poza badaniem ginekologicznym, należy bezwzględnie zmierzyć ciśnienie tętnicze, oznaczyć glikemię i stężenie lipidów w surowicy oraz wykonać mammografię i USG do-

pochwowe. Badania te trzeba również wykonywać okresowo w trakcie stosowania HTZ. Należy podkreślić, że rolą lekarza jest rzetelne przedstawienie korzyści i zagrożeń związanych z hormonalną terapią zastępczą — decyzję o jej ewentualnym włączeniu podejmuje pacjentka.

Ogólne zasady stosowania HTZ

- Przed rozpoczęciem HTZ należy wykluczyć obecność przeciwwskazań oraz indywidualnie wyważyć korzyści i ryzyko z nią związane
- Substytucję hormonalną należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach
- Pacjentki stosujące HTZ powinny poddawać się regularnym kontrolom lekarskim

Hormonalna terapia zastępcza a wczesne objawy menopauzy

Od lat wiadomo, że HTZ skutecznie niweluje lub zmniejsza objawy wypadowe, a zatem istotnie poprawia komfort życia [9]. Obecnie to właśnie te objawy są pierwszym i niepodważalnym wskazaniem do stosowania HTZ [17–19]. Zaleca się najmniejsze skuteczne dawki hormonów przez okres około 5 lat. Niestety przy próbach zaniechania tej terapii, objawy wypadowe u znacznej części pacjentek nawracają [20]. Pomocne bywa stopniowe zmniejszanie przyjmowanych dawek. Uzupelnianie niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie korzystnie wpływa także na skórę, śluzówki oka oraz układ moczowo-płciowy. W narządach tych estrogeny przywracają prawidłowy stan fizjologiczny i zmniejszają ryzyko infekcji.

Wskazania do HTZ

- Objawy wazomotoryczne o średnim i ciężkim nasileniu
- Nocne napady potliwości, bezsenność, objawy depresji
- Objawy ze strony układu moczowo-płciowego: suchość śluzówek, nietrzymanie moczu; zaleca się dopochwowe stosowanie estrogenów

Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie

Choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną zgonów kobiet po menopauzie. Dlatego ocena wpływu HTZ na układ sercowo-naczyniowy ma niezwykle istotne

znaczenie [21]. W większości wczesnych badań obserwacyjnych wykazano, że hormonalna terapia zastępcza po menopauzie zmniejsza ryzyko występowania IHD o 30–50% [22–25]. Metaanaliza badań obserwacyjnych ujawniła, że terapia ta zmniejsza względne ryzyko (RR, *relative risk*) IHD o 20% (RR 0,80). Za kardioprotekcyjne działanie estrogenów odpowiedzialne są mechanizmy lipodozależne i lipidoniezależne. Wśród mechanizmów lipidozależnych wyróżnia się wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) oraz obniżenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) [26, 27]. Uważa się, że zmiany te odpowiadają za około 30% korzystnego działania HTZ na układ sercowo-naczyniowy. Do mechanizmów lipidoniezależnych zalicza się poprawę funkcji śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń oraz ich następstwa. Szacuje się, że mechanizmy te są odpowiedzialne za około 70% korzystnego działania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy [25, 28].

Ostatnio opublikowano rezultaty 2 randomizowanych prospektywnych badań: *The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) i *Women's Health Initiative* (WHI), w których oceniano wpływ ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej we wtórnej i pierwotnej prewencji IHD. Wyniki tych badań nie potwierdziły jednak kardioprotekcyjnego działania HTZ. W badaniu HERS, podczas 4-letniej obserwacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z rozpozną IHD, doustna terapia skoniugowanymi estrogenami końskimi (CEE, *conjugated equine estrogens*) wraz z octanem medroksyprogesteronu (MPA, *medroxyprogesterone acetate*) nie zmniejszyła ogólnej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dokładna analiza terapii wykazała zwiększenie ryzyka tych zdarzeń jedynie w pierwszym roku obserwacji [29]. Konsekwencją było niezalecanie HTZ kobietom z chorobą wieńcową. Natomiast pacjentkom już stosującym to leczenie pozwolono na jego kontynuację. Wszystkie uczestniczki badania HERS poinformowano o zagrożeniach związanych z HTZ, mimo to zdecydowana większość z nich (93%) wyraziła chęć dalszego uczestnictwa w badaniu. Umożliwiło to dalszą obserwację tej grupy (badanie HERS II). W badaniu tym nie stwierdzono jednak zmniejszenia ryzyka: zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [30]. Zaobserwowano natomiast zwiększenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich i częstości kamicy pęcherzyka żółciowego, wymagającej leczenia operacyjnego [31].

W roku 2002 opublikowano rezultaty pierwszego etapu następczej wielkiej próby klinicznej — WHI. Celem tego

badania była ocena wpływu doustnej ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej na zdrowie kobiet po menopauzie [32]. Badanie WHI zaplanowano jako pierwotną prewencję IHD. Jednak po zakończeniu badania u znacznej odsetka kobiet biorących w nim udział stwierdzono wiele czynników ryzyka IHD, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia lub palenie tytoniu. Należy podkreślić, że średni wiek uczestniczek badania wynosił 63 lata i zaledwie u 12% z nich występowały objawy wypadowe — główne wskazanie do HTZ. W badaniu WHI kobietom z zachowaną macicą podawano, podobnie jak w próbie HERS, CEE w dawce 0,625 mg wraz z MPA w dawce 2,5 mg na dobę. Badanie, wstępnie zaplanowane na 8,5 roku, przerwano po 5,2 roku z powodu wzrostu ryzyka zachorowań na raka sutka, chorobę niedokrwienną serca, udaru oraz występowania powikłań zakrzepowozatorowych w grupie kobiet otrzymujących hormony. Wykazano, że terapia ta zwiększa względne ryzyko wystąpienia zawału serca o 29%. W badaniu WHI potwierdzono, obserwowane już wcześniej, zmniejszenie liczby złamań osteoporotycznych szyjki kości udowej w grupie leczonych pacjentek. Po około 5 latach stosowania HTZ stwierdzono również obniżenie zachorowalności na raka jelita grubego. Należy jednak podkreślić, że globalne ryzyko powikłań przewyższyło korzyści związane ze stosowaniem HTZ. Uważa się, że kardioprotekcyjne działanie tej terapii występuje po jej wczesnym wdrożeniu (tuż przed lub po menopauzie). W tym okresie w tętnicach zazwyczaj nie stwierdza się jeszcze zaawansowanego procesu miażdżycowego. Analiza *post hoc* grupy kobiet w wieku 50–59 lat, uczestniczek badania WHI, potwierdziła kardioprotekcyjne (nieznamiennie statystycznie) działanie HTZ [33]. W drugiej grupie objętej badaniem WHI, złożonej z kobiet po histerektomii leczonych doustnie tylko estrogenami (ETZ), nie zaobserwowano wzrostu ryzyka IHD, zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [34]. Przeprowadzona po zakończeniu badania ocena grupy kobiet w wieku 50–59 lat wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia IHD o 44% (RR 0,56). Wyników badań HERS i WHI nie można uogólniać. Oceniano w nich wpływ jednego preparatu i tylko doustnej drogi podania. Preparaty estrogenów skoniugowanych (CEE), izolowane z moczu ciężarnych klaczy, zawierają estry siarczanu estronu, 17α -i 17β -estradiolu. Znajduje się w nich także wiele innych substancji pochodzenia zwierzęcego o działaniu estrogenopodobnym, takich jak: equilina, equilenina, 17α -dihydroequilina, 17β -dihydroequilina, 17α -dihydroequile-

nina, 17β -dihydroequilenina [35]. Przed ogłoszeniem wyników badania WHI, CEE były najczęściej podawanym preparatem w leczeniu objawów menopauzy. W Stanach Zjednoczonych znalazły się na drugim miejscu listy najczęściej przepisywanych leków [36]. W Europie, w tym także w Polsce, w hormonalnej terapii zastępczej najczęściej stosuje się naturalny hormon żeński — 17β -estradiol (E2) [3]. Hormon ten można podawać także drogą parenteralną (przezskórnie, domięśniowo, donosowo). Spośród gestagenów stosowanych w HTZ, poza doustnym octanem medroksyprogesteronu, najczęściej podaje się octan norethisteronu. Obecnie nie ma optymalnego schematu stosowania terapii hormonalnej HTZ. Nie wiadomo, jaka droga podania jest najlepsza i który z dostępnych gestagenów wykazuje najkorzystniejszy profil metaboliczny. Duże nadzieje wiąże się z drospirenonem — gestagenem o właściwościach antymineralokortykoidowymi.

W Stanach Zjednoczonych trwa obecnie rekrutacja pacjentek w wieku 42–58 lat do badania *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS). W tym prospektywnym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu weźmie udział 720 kobiet tuż przed lub po menopauzie. Celem badania jest ocena wpływu wczesnego wdrożenia HTZ (drogą doustną oraz przezskórną) na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Na podstawie dotychczasowych wyników prób klinicznych towarzystwa ginekologiczne w Stanach Zjednoczonych i Europie nie zalecają stosowania HTZ w prewencji pierwotnej i wtórnej IHD [18]. Ponadto, pacjentki poddane tej terapii należy poinformować o potencjalnym ryzyku rozwoju IHD.

Hormonalna terapia zastępcza a IHD

- Nie powinno się stosować HTZ zarówno w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji IHD
- Rola wczesnie wdrożonej HTZ (w okresie okołomenopauzalnym) w pierwotnej prewencji choroby wieńcowej wciąż pozostaje niejasna — istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań prospektywnych

Hormonalna terapia zastępcza a choroba Alzheimera

Istnieje coraz więcej dowodów, że hipolestrogenemia u kobiet po menopauzie pogarsza funkcje poznawcze oraz zwiększa ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [37–39]. Ostępnie typu alzheimerowskiego jest wynikiem proce-

su zwyrodnieniowego, zmniejszającego liczbę komórek w przodomózgowiu, korze i innych obszarach mózgu. Dotyczy to zwłaszcza neuronów cholinergicznym i ich docelowych komórek nerwowych. Estrogeny stymulują aktywność transferazy acetylocholinowej wpływającej na syntezę acetylocholin. Jej niedobór jest jedną z przyczyn choroby Alzheimera [40]. Wyjaśnia to związek między hipostrogenemią a chorobą Alzheimera. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują natomiast, że HTZ u kobiet po menopauzie może poprawiać zdolności poznawcze i pamięć [41–44] oraz zmniejszać ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Metaanaliza wielu badań oceniających rezultaty tej terapii dowiodła, że poprawia ona pamięć werbalną, czujność, argumentację i napęd motoryczny. Jednak, jak wykazano w badaniu WHI, rozpoczęcie ETZ lub HTZ u kobiet powyżej 65. roku życia nie tylko nie zapobiega rozwojowi demencji, ale może ją nawet pogłębiać [45–47]. W badaniach wśród kobiet z rozpoznany już otępieniem, HTZ nie zapobiegała postępowi choroby, nie pogarszała jej przebiegu i nie powodowała ustąpienia jej objawów [48].

Hormonalna terapia zastępcza a choroba Alzheimera

- Stosowanie doustnej HTZ nie zapobiega rozwojowi otępienia
- Doustna ciągła HTZ może zwiększać ryzyko zespołu otępiennego u kobiet > 65 rż.

Hormonalna terapia zastępcza a osteoporoza

Udowodniono, że stosowanie HTZ zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej, zmniejszając ryzyko wystąpienia osteoporozy [49]. Wykazano, że stosowanie estrogenów u kobiet po menopauzie [26, 50] zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kręgow i szyjki kości udowej [32, 51]. Bagger i wsp. [52], badający populację kobiet duńskich, sugerują, że nawet krótkotrwałe, 3-letnie stosowanie HTZ w 6. dekadzie ich życia powodowało długoletnią protekcję układu kostnego. W badaniu WHI potwierdzono, obserwowane już wcześniej, zmniejszenie liczby złamań szyjki kości udowej o 34% (RR 0,66) w wyniku HTZ [32]. Korzystny wpływ tej terapii na tkankę kostną jest najbardziej widoczny wśród kobiet z wyjściową niską masą kostną, które długotrwałe stosują HTZ (> 5 lat). Należy pamiętać, że są dostępne inne leki (bisfosfoniany, sole strontu, parathormon) skutecznie hamujące postęp osteoporozy [17, 53]. Obecnie hormonalną terapię zastępczą można rozważać jako leczenie pierwszego rzutu w prewen-

cji złamań osteoporotycznych tylko u kobiet po menopauzie z nasilonymi objawami wegetatywnymi, które nie tolerują leczenia alternatywnego [53].

Hormonalna terapia zastępcza a osteoporoza

- Nie należy zalecać HTZ jako terapii pierwszego rzutu w prewencji i leczeniu osteoporozy — wyjątek stanowią kobiety wymagające terapii hormonalnej z powodu objawów wypadowych
- HTZ można stosować w celu zmniejszenia ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet nietolerujących leczenia alternatywnego, należy jednak indywidualnie rozważyć korzyści i zagrożenia takiej terapii

Hormonalna terapia zastępcza a nowotwory przewodu pokarmowego

Wyniki badań HERS i WHI udowodniły, że doustna ciągła HTZ zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego o odpowiednio 31% i 37% [32]. Mechanizm tego działania nie jest dotychczas znany. Persson i wsp. [54] sugerują, że stosowanie HTZ zmniejsza również zachorowalność na raka dróg żółciowych oraz wątroby.

Hormonalna terapia zastępcza a nowotwory przewodu pokarmowego

- Bez względu na korzyści ze stosowania HTZ w prewencji nowotworów przewodu pokarmowego nie są duże — nie powinno się jej zalecać z tego powodu

RYZYKO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM HTZ

Część autorów uważa, że HTZ można uznać za bezpieczną, gdy jest zindywidualizowana i wcześniej rozpoczęta. Bardzo ważny jest właściwy dobór leku i jego dawki oraz dokładne monitorowanie terapii [4]. Proponując rozpoczęcie tego leczenia, trzeba pamiętać o związanych z nim zagrożeniach: zwiększeniem ryzyka raka sutka i endometrium, powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz kamicy pęcherzyka żółciowego.

Hormonalna terapia zastępcza a rak sutka

Wpływ HTZ na rozwój raka sutka jest zagadnieniem bardzo kontrowersyjnym. Obawa przed tym powikłaniem, zarówno wśród pacjentek, jak i ich lekarzy, jest najważniejszym powodem niepodejmowania lub przerywania tej terapii. Dokładne oceny rzeczywistego ry-

zyka raka sutka spowodowanego HTZ są bardzo zróżnicowane i często kontrowersyjne. Wykazano, że 5-letnie stosowanie takiego leczenia 1,2–2-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju wspomnianego nowotworu. Należy podkreślić, że ryzyko to było mniejsze przy podawaniu samych estrogenów (ETZ) [55, 56]. W badaniu brytyjskim (*The Million Women Study*) przeprowadzonym u ponad miliona kobiet stwierdzono wzrost ryzyka raka sutka już po pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej [57]. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zaledwie 12-miesięczna ekspozycja na estrogeny wywołała zaburzenia różnicowania i dojrzewania komórek w obrębie sutka możliwe do wykrycia w badaniu mammograficznym. Obserwacje te sugerują raczej przyspieszenie wzrostu, pod wpływem HTZ, już istniejącego nowotworu. Innym wyjaśnieniem może być zwiększenie gęstości mammograficznej tkanek sutka u kobiet stosujących hormony, co ułatwia uwidocznienie obecnych już zmian [58]. Rezultaty badania *The Million Women Study* poddano krytyce. Zarzuca się im brak randomizacji, nieodpowiedni dobór materiału oraz zbyt krótki okres obserwacji. Ponadto, ocena preparatów histologicznych nie była zcentralizowana i przeprowadzona metodą ślepej próby. Z tych powodów nie należy uogólniać wyników badania *The Million Women Study*.

Wyniki pierwszego ramienia badania WHI opublikowane w roku 2002 wykazały, że stosowanie doustnej ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej u kobiet w wieku pomenopauzalnym wiąże się z 26-procentowym wzrostem względnego ryzyka rozwoju inwazyjnego raka sutka. Stanowi to 8 dodatkowych przypadków raka sutka na 10 000 kobiet stosujących przez rok ciągłą doustną terapię hormonalną. Należy przy tym odnotować, że 5-letnie stosowanie HTZ nie zwiększa śmiertelności z powodu tego nowotworu. [32, 59].

W wynikach drugiej części badania WHI opublikowanych w 2004 roku wykazano, że doustne podawanie samych estrogenów przez średnio 6,8 roku nie tylko nie zwiększa, ale zmniejsza ryzyko raka sutka (nieznamienne, $p = 0,06$) o 23% [34]. Rezultaty te sugerują, że za wzrost ryzyka raka sutka odpowiada składowa gestagenna. Na zagadnienie to zwrócono uwagę już we wcześniejszych badaniach obserwacyjnych [60]. Przypuszcza się, że syntetyczne gestageny stymulują produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) w wątrobie,

który może stymulować wzrost nowotworów. Przed wdrożeniem HTZ należy zawsze poinformować pacjentkę o ryzyku rozwoju raka sutka po 5 latach jej stosowania [53, 61].

Niewiele jest danych dotyczących problemu stosowania HTZ u kobiet obciążonych rodzinnym wywiadem w kierunku raka sutka. Z własnych obserwacji autorów wynika, że kobiety te zwykle nie chcą poddawać się tego rodzaju terapii. W prospektywnym badaniu *Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer: Is it save?* (HABITS) 437 kobiet po operacyjnym usunięciu raka sutka poddano HTZ. Stwierdzono prawie 4-krotny wzrost ryzyka nawrotu raka sutka; badanie przerwało po 2,1 roku [62].

Hormonalna terapia zastępcza a rak sutka

- Bezwzględne ryzyko rozwoju raka sutka u kobiet stosujących HTZ jest małe
- Ryzyko rozwoju raka sutka zdaje się wzrastać u kobiet stosujących złożoną HTZ (estrogenowo-progestagenową) przez okres > 5 lat
- Nie stwierdzono, aby stosowanie HTZ zwiększało śmiertelność z powodu raka sutka
- U kobiet po histerektomii, stosujących same estrogeny przez okres 6,8 roku (badanie WHI), nie stwierdzono wzrostu ryzyka inwazyjnego raka sutka

Hormonalna terapia zastępcza a rak endometrium

W ciągu roku u jednej na 1000 kobiet po menopauzie występuje rak endometrium. Od dawna wiadomo, że stosowanie samych estrogenów — ETZ zwiększa ryzyko jego występowania 1,4–15-krotnie w zależności od czasu trwania leczenia [63]. Należy podkreślić, że zwiększone ryzyko rozwoju tego nowotworu utrzymuje się także po zaprzestaniu ETZ [64]. Jednak równoczesne stosowanie (pro)gestagenu przynajmniej przez 10 dni w miesiącu zdecydowanie zmniejsza to ryzyko.

Hormonalna terapia zastępcza a rak endometrium

- U kobiet z zachowaną macicą należy stosować estrogeno-progestagenową HTZ — taka terapia nie zwiększa ryzyka raka endometrium
- Stosowanie samych estrogenów u kobiet z zachowaną macicą znamienne zwiększa ryzyko raka endometrium

Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie doustnej HTZ znacznie zwiększa ryzyko zakrzepów. Stosujące ją kobiety są 2–3-krotnie bardziej narażone na wystąpienie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Stanowi to jeden dodatkowy przypadek tej choroby na rok u 5000 kobiet poddanych HTZ [34, 65–67]. W badaniu WHI u kobiet poddanych HTZ występowało ponad 2-krotnie większe względne ryzyko ŻChZZ (RR 2,11) [66]. Ryzyko to zwiększa się po przebyciu poważnego zabiegu operacyjnego lub w czasie hospitalizacji [68]. U kobiet z dodatnim wywiadem w kierunku ŻChZZ względne ryzyko wynosiło 4,9 (95% CI 0,58–41,06). Ryzyko to wzrasta także z wiekiem oraz ze wzrostem wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). W badaniu WHI wśród kobiet w wieku 50–59 lat z BMI poniżej 25 kg/m² częstość ŻChZZ była taka sama jak w grupie przyjmującej placebo i wynosiła 8 na 10 000 osób na rok [69]. Wzrost względnego ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród kobiet stosujących same estrogeny był nieznaczny i wynosił 1,34 (95% CI 0,87–2,06) [34]. Następstwem tego schorzenia może być zator płuc, który także zdarza się 2-krotnie częściej wśród kobiet poddanych doustnej HTZ. Bezwzględne ryzyko tego powikłania jest jednak znikome i wynosi około 5 dodatkowych przypadków na rok wśród 100 000 kobiet stosujących doustną HTZ [70].

Dane obserwacyjne wskazują, że hormonalna terapia zastępcza stosowana drogą przezskórną nie zwiększa ryzyka ŻChZZ [71, 72]. Istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych randomizowanych badań, aby zdobyć jednoznaczne dane w tym zakresie.

Podsumowując, hormonalna terapia zastępcza jest przeciwwskazana u kobiet z czynnikami ryzyka ŻChZZ i u których choroba ta występowała w przeszłości [69] oraz u pacjentek planujących poważny zabieg operacyjny lub hospitalizację. Brakuje dowodów klinicznych, aby stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub leczenie statynami zmniejszało ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet poddanych HTZ [68].

Hormonalna terapia zastępcza a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- Doustna HTZ zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
- Kobietom z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, które zdecydowały się na HTZ, zaleca się terapię przezskórną

Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko udaru

Stosowanie ETZ i HTZ wiąże się ze wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego [73]. W trwającym 5,2 roku badaniu WHI podawanie samych estrogenów zwiększało ryzyko udaru o 41% (RR 1,41) [34], natomiast estrogenów z progestagenem [32] — o 39% (RR 1,39%). Przypuszcza się, (sugerują to rezultaty badania *Nurses' Health Study*), że wzrost ryzyka udaru u kobiet stosujących ETZ zależy od dawki estrogenu [60]. W badaniu tym ryzyko względne udaru u kobiet przyjmujących CEE w dawce większej lub równej 1,25 mg, 0,625 mg lub 0,3 mg wynosiło odpowiednio: 1,63, 1,35 i 0,54. Brakuje danych o wpływie innych preparatów HTZ oraz ich drogach podawania na ryzyko udaru. Być może przezskórne stosowanie estrogenów nie zwiększa tego ryzyka, brakuje jednak randomizowanych badań na ten temat [74]. Kobiety poddane ETZ lub HTZ powinny być poinformowane o potencjalnym wzroście ryzyka wystąpienia udaru mózgu [53].

Hormonalna terapia zastępcza a udar mózgu

- HTZ może zwiększać ryzyko udaru niedokrwiennego u kobiet po menopauzie
- Brakuje dowodów na korzystne działanie terapii hormonalnej w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu

Hormonalna terapia zastępcza a kamica pęcherzyka żółciowego

Wyniki badań retrospektywnych wykazały wzrost występowania kamicy pęcherzyka żółciowego i jego zapalenia wśród kobiet stosujących HTZ drogą doustną [75]. Wyniki badań HERS II i WHI wskazują, że ryzyko to jest wyższe o odpowiednio 44% i 48% u kobiet poddanych doustnej HTZ niż u pacjentek niestosujących tej terapii [31, 32].

Hormonalna terapia zastępcza a kamica pęcherzyka żółciowego

- Doustna HTZ zwiększa ryzyko kamicy i zapalenia pęcherzyka żółciowego

PRZECIWSKAZANIA DO STOSOWANIA HTZ

Korzystając z danych z wielu badań naukowych i klinicznych, podaje się tylko kilka sytuacji klinicznych stanowiących bezwzględne przeciwwskazania do stosowania

HTZ. Należą do nich: rak gruczołu piersiowego, rak błony śluzowej macicy, ostra faza zakrzepicy żył głębokich oraz ostra niewydolność wątroby [53]. Kobiety poddane HTZ trzeba na bieżąco informować o wynikach najnowszych badań dotyczących tej terapii [53, 76].

Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania HTZ

- Rak gruczołu piersiowego
- Rak błony śluzowej macicy
- Ostra faza zakrzepicy żył głębokich
- Ostra niewydolność wątroby

ZAPRZESTANIE STOSOWANIA HTZ

Obecnie w zaleceniach wszystkich towarzystw ginekologicznych podkreśla się, że HTZ powinno się stosować jedynie w celu łagodzenia objawów wypadowych i przez okres nie dłuższy niż 5 lat. Z obserwacji wynika jednak, że wraz z zaprzestaniem tej terapii objawy wypadowe pojawiają się ponownie, często z takim samym nasileniem jak przed rozpoczęciem leczenia — zatem ponownie pojawiają się wskazania do wdrożenia HTZ. Ankieta przeprowadzona w 2003 roku wśród 776 kobiet w Nowej Zelandii wykazała, że 58% z nich przerwało HTZ pod wpływem licznych „komentarzy” w mediach na temat badania WHI. Jednak 18% z nich powróciło do tego leczenia [77]. Inna analiza

przeprowadzona wśród kobiet, które zaniechały hormonalnej terapii zastępczej, również wykazała, że ponad 1/4 z nich ponownie rozpoczęła HTZ z powodu nawrotu objawów wypadowych [78]. Powstaje zatem pytanie, w jaki sposób „odstawiać” HTZ? Obecnie brak jest konkretnych zaleceń w tym zakresie. Część autorów zaleca stopniowe zmniejszanie dawki stosowanych hormonów. Obecnie na polskim rynku jest dostępnych wiele preparatów zawierających zmniejszone o połowę dawki estrogenów. W razie podjęcia przez pacjentkę decyzji o przerwaniu dalszego stosowania HTZ można zaproponować zmianę na tak zwaną niskodawkową HTZ, a po kilkunastu miesiącach jej odstawienie. Jednak nie wszyscy podzielają ten pogląd.

Podsumowując, wbrew wcześniejszym oczekiwaniom doustna, ciągła estrogenowo-progestagenowa HTZ:

- Nie zmniejsza ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz choroby Alzheimera
- Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, raka sutka oraz kamicy pęcherzyka żółciowego
- Zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych oraz częstość raka jelita grubego
- Skutecznie niweluje wczesne objawy wypadowe, co znacznie poprawia komfort życia kobiet w okresie pomenopauzalnym

PIŚMIENNICTWO

1. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1996; 866: 1–107.
2. Chmara-Pawlinska R., Szwed A. [Cigarette smoking and the age of natural menopause in women in Poland]. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 1003–1005.
3. Rachon D., Zdrojewski T., Suchecka-Rachon K. i wsp. Knowledge and use of hormone replacement therapy among Polish women: estimates from a nationally representative study — HORTPOL 2002. *Maturitas* 2004; 47: 31–37.
4. Warenik-Szymankiewicz A. [Estrogens and aging in women]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 105 (supl.): 105–110.
5. Hlatky M.A., Boothroyd D., Vittinghoff E., Sharp P., Whooley M.A. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–597.
6. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; 592: 52–86.
7. Freedman R.R. Physiology of hot flashes. *Am. J. Hum. Biol.* 2001; 13: 453–464.
8. Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 1207–1218.
9. Stearns V., Ullmer L., Lopez J.F. i wsp. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851–1861.
10. Wenger N.K., Speroff L., Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 247–256.
11. Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M. i wsp. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999–2009.
12. Mosca L., Manson J.E., Sutherland S.E. i wsp. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1997; 96: 2468–2482.
13. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J., 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 763–773.
14. Elffors L. Are osteoporotic fractures due to osteoporosis? Impacts of a frailty pandemic in an aging world. *Aging (Milano)* 1998; 10: 191–204.
15. Iqbal M.M. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South. Med. J.* 2000; 93: 2–18.
16. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am. J. Public Health* 1998; 88: 1337–1342.
17. Rekomendacja Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i *Mil-lion Women Study*. *Prz. Menopauz.* 2003; 5: 8–9.
18. Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W. i wsp. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333–337.
19. Wright J., Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Maturitas* 2004; 48: 27–31.

20. Petitti D.B. Some surprises, some answers, and more questions about hormone therapy: further findings from the Women's Health Initiative. *JAMA* 2005; 294: 245–246.
21. Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. Menopause and heart disease. A review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; 592: 193–203.
22. Barrett-Connor E., Bush T.L. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–1867.
23. Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. i wsp. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 756–762.
24. Grodstein F., Manson J.E., Colditz G.A. i wsp. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 933–941.
25. Wagner J.D. Rationale for hormone replacement therapy in atherosclerosis prevention. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 245–258.
26. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
27. Lobo R.A., Zacur H.Z., Caubel P., Lane R. A novel intermittent regimen of norgestimate to preserve the beneficial effects of 17 beta-estradiol on lipid and lipoprotein profiles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 41–49.
28. Mendelsohn M.E. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 12E–17E.
29. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. 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.
30. Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
31. Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E. i wsp. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
32. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. 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.
33. Manson J.A.E., Hsia J., Johnson K.C. i wsp. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 523.
34. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. i wsp. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
35. Bhavnani B.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998; 217: 6–16.
36. Fletcher S.W., Colditz G.A. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366–368.
37. Paganini-Hill A., Henderson V.W. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 256–261.
38. Sherwin B.B. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87: 20S–26S.
39. Costa A., Nappi R.E., Sinforiani E. i wsp. Post-menopausal changes and dementing illness: ovarian steroids as the causal link? *Aging (Milano)* 1997; 9: 66–67.
40. Solerte S.B., Fioravanti M., Racchi M. i wsp. Menopause and estrogen deficiency as a risk factor in dementing illness: hypothesis on the biological basis. *Maturitas* 1999; 31: 95–101.
41. Phillips S.M., Sherwin B.B. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 485–495.
42. Mcbee W.L., Dailey M.E., Dugan E., Shumaker S.A. Hormone replacement therapy and other potential treatments for dementias. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26: 329–345.
43. Carlson M.C., Zandi P.P., Plassman B.L. i wsp. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. *Neurology* 2001; 57: 2210–2216.
44. Lokkegaard E., Pedersen A.T., Laursen P. i wsp. The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance. Analysis based on a Danish cohort study. *Maturitas* 2002; 42: 209–218.
45. Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. i wsp. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662.
46. Espeland M.A., Rapp S.R., Shumaker S.A. i wsp. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959–2968.
47. Shumaker S.A., Legault C., Kuller L. i wsp. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–2958.
48. Mulnard R.A., Cotman C.W., Kawas C. i wsp. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283: 1007–1015.
49. Lindsay R., Hart D.M., Clark D.M. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 759–763.
50. Ettinger B., Genant H.K., Steiger P., Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 479–488.
51. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 736–746.
52. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. i wsp. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728–735.
53. Naftolin F., Schneider H.P., Sturdee D.W. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 8–11.
54. Persson I., Yuen J., Bergkvist L., Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy — long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int. J. Cancer.* 1996; 67: 327–332.
55. Ross R.K., Paganini-Hill A., Wan P.C., Pike M.C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 328–332.
56. Schairer C., Lubin J., Troisi R. i wsp. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–491.
57. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
58. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004; 49: 67–78.
59. Nelson H.D., Humphrey L.L., Nygren P., Teutsch S.M., Allan J.D. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872–881.
60. Lemaire R.N., Heckbert S.R., Psaty B.M. i wsp. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1954–1960.
61. Banks E., Reeves G., Beral V. i wsp. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the Million Women Study. *BMJ* 2004; 328: 1291–1292.
62. Holmberg L., Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer — is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–455.
63. Horwitz R.I., Feinstein A.R. Alternative analytic methods for case-control studies of estrogens and endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 1089–1094.
64. Antunes C.M., Strolley P.D., Rosenshein N.B. i wsp. Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 9–13.
65. Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M. i wsp. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–980.
66. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E. i wsp. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980–987.

67. Warren M.P. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 1141–1167.
68. Grady D., Sawaya G. Postmenopausal hormone therapy increases risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 1998; 105: 41–43.
69. Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. i wsp. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580.
70. Grodstein F., Stampfer M.J., Goldhaber S.Z. i wsp. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–987.
71. Lowe G.D., Upton M.N., Rumley A. i wsp. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein — a cross-sectional population survey. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 550–556.
72. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–432.
73. Grady D., Wenger N.K., Herrington D. i wsp. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 689–696.
74. Post M.S., Van Der Mooren M.J., Van Baal W.M. i wsp. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1221–1227.
75. Grodstein F., Colditz G. A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83: 5–11.
76. Burger H., Archer D., Barlow D. i wsp. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; 7: 210–216.
77. Lawton B., Rose S., McLeod D., Dowell A. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 2003; 327: 845–846.
78. Grady D., Ettinger B., Tosteson A.N., Pressman A., Macer J.L. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102: 1233–1239.