



## HRT in 2006

**Piotr Skalba**

*Gynaecological Endocrinology Department; Medical University of Silesia, Katowice, Poland*

### Summary

According to present terminology, the name: hormonal replacement therapy (as the use of ovarian hormones in postmenopausal women) is replaced by the systemic estrogen therapy (ET) and combined combined estrogen-progestogen therapy (EPT). Treatment with estrogen and progestagens in this period of women's life is accepted intervention only when the strict defined conditions of this therapy are maintained.

This paper introduces present rules of the use of systemic ET and EPT according to statements of experts who are interested of menopausal women' treatment.

*(Pol J Endocrinol 2005; 6(56): 952-955)*

**Key words:** *estrogen therapy, combined estrogen-progestogen therapy, perimenopausal period, postmenopausal period.*



Piotr Skalba  
Gynaecological Endocrinology Department; Medical  
University of Silesia,  
Medyków 14,  
40-752 Katowice,  
Poland

## HTZ roku 2006

**Piotr Skalba**

*Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach*

### Streszczenie

Zgodnie z przyjętym współcześnie nazewnictwem pojęcie hormonalnej terapii zastępczej, stosowane dla podawania hormonów jajnikowych u kobiet po menopauzie, zastąpiono pojęciem systemowej terapii estrogenowej (ET), lub estrogenowo-progestagennej (EPT). Stosowanie estrogenów i progestagenów w tym okresie życia kobiety należy uznać za interwencję, która przy zachowaniu ściśle określonych warunkach jest medycznie uzasadniona.

Niniejsza praca przedstawia zasady stosowania systemowej ET i EPT zgodne z uzgodnieniami ekspertów towarzystw naukowych zajmujący się menopauzą.

*(Endokrymol Pol 2005; 6(56): 952-955)*

**Słowa kluczowe:** *terapia estrogenowa, terapia estrogenowo-progestagenna, okres okołomenopauzalny, okres pomenopauzalny*



Piotr Skalba  
Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
ul Medyków 14,  
40-752 Katowice

Zgodnie z przyjętym współcześnie nazewnictwem pojęcie hormonalnej terapii zastępczej, stosowane dla podawania hormonów jajnikowych u kobiet po menopauzie, zastąpiono pojęciem systemowej terapii estrogenowej (ET), lub estrogenowo-progestagennej (EPT) [1]. Ten z pozoru kosmetyczny zabieg polegający na zmianie nazewnictwa odzwierciedla jednak nowe podejście do tej terapii u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, które nastąpiło po analizie wyników obszernych badań randomizowanych, kontrolnych ujawnia-

jących uboczne działania hormonów jajnikowych. Nie mówimy zatem o leczeniu zastępczym, ponieważ menopauza i związane z nią wygaśnięcie czynności hormonalnej warstwy ziarnistej jajnika jest genetycznie zaprogramowanym naturalnym procesem starzenia się organizmu kobiety. Stosowanie estrogenów i progestagenów w tym okresie życia kobiety należy uznać za interwencję, która przy zachowaniu ściśle określonych warunkach jest medycznie uzasadniona [2]. Zasady stosowania systemowej ET i EPT dyskutują okresowo eksperci

towarzystw naukowych zajmujący się menopauzą, i publikują w formie uzgodnień [1, 3, 4, 5].

Uważa się, że terapia hormonalna u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym powinna być indywidualnie dostosowana do każdej leczonej, „terapia skrojona na miarę (tailoring systemic ET/EPT)”. N. F. Santoro [6] pod pojęciem tym rozumie:

- wybór do stosowania odpowiedniego estrogenu i progestagenu,
- wybór drogi podawania hormonów (doustna, przezskórna – dla systemowej ET/EPT, dopochwowa – dla miejscowej ET),
- wyjaśnienie pacjentce korzyści i zagrożeń ET/EPT oraz możliwości zastosowania naturalnych, powszechnie dostępnych preparatów pochodzenia roślinnego,
- racjonalny dobór pacjentek do stosowania samych estrogenów (ET) i estrogenów z progestagenami (EPT),
- określenie indywidualnego ryzyka związanego z wyborem różnych schematów stosowania ET i EPT.

Zasady stosowania HT przedstawiają stanowiska Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – PTG [5], Europejskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy – EMAS [3, 4], a także, kilkakrotnie aktualizowane w ostatnich latach stanowisko Północno Amerykańskiego Towarzystwa Menopauzy NAMS [1, 7]. Zasady te można ująć w następujących punktach:

1. Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów wypadowych i związanych z nimi zaburzeń snu uważa się obecnie za pierwotne wskazanie dla zastosowania systemowej ET/EPT. Stosowanie ET dopuszcza się jedynie u kobiet, które nie mają macicy (wrodzony brak, chirurgiczne usunięcie). U kobiet, u których nie usunięto macicy stosowanie ET zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy. Stosowanie ET przez okres 3 lat zwiększa to ryzyko 5-krotnie, a przez okres 10 lat – 10-krotnie. W celu ochrony endometrium u tych kobiet dołącza się progestageny. Uważa się, że podawanie progestagenów u kobiet, które nie mają macicy jest niepożądane.

2. Do leczenia objawów zanikowych w narządach moczowo-płciowych można stosować systemową ET/EPT, jeżeli jednak zmiany te są jedynym wskazaniem do leczenia wówczas zaleca się lokalną ET.

3. U części kobiet z zachowaną macicą, u których stosuje się EPT mogą wystąpić objawy uboczne związane z zastosowanym progestagenem. Wówczas można spróbować długocyklicznego podawania progestagenu (np. co 3-6 miesięcy przez 12-14 dni), wkładkę domaciczną uwalniającą progestagen, lub niską dawkę samych estrogenów. Metody te wymagają jednak dalszych badań,

których celem powinno być ustalenie czy zapewniają one bezpieczeństwo dla endometrium.

4. Nie powinno się stosować ET/EPT dla pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorób serca i naczyń [1, 8, 9].

5. Ryzyko rozwoju inwazyjnego raka sutka u kobiet stosujących ET/EPT powyżej 5 lat wzrasta. Progestageny ryzyko to zwiększają. Badania ostatnich lat sugerują, że na wielkość tego ryzyka w niewielkim stopniu może wpływać droga i schemat podania hormonów, ich rodzaj i dawka. Pierwsza część badań WHI [10] pokazała, że ryzyko to zaczyna nieznacznie wzrastać już w 4 roku stosowania EPT, a badania Million Women Study [11], że już po roku. Większość badań obserwacyjnych nie wskazuje aby zwiększenie zachorowalności na ten nowotwór wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności. Druga część badań WHI [12] nie wykazała wzrostu ryzyka zachorowania na raka sutka po zastosowaniu samych, skonjugowanych estrogenów (ET).

6. Udowodniono, że stosowanie ET/EPT zmniejsza częstość złamań osteoporotycznych, a zatem osteopenię i zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy, co można uznać za kolejne względne wskazanie dla stosowania ET/EPT..

7. Nie zaleca się rozpoczynania systemowej ET/EPT u kobiet po 65 roku życia w celu zapobiegania demencji.

8. Niskodawkowa ET/EPT jest dobrym rozwiązaniem, jest lepiej tolerowana i być może prezentuje lepszy profil bezpieczeństwa, chociaż należy podkreślić, że nie została dotychczas przetestowana w długoterminowych badaniach randomizowanych kontrolnych (dotyczy to również bezpieczeństwa endometrium).

9. Przezskórna droga podawania estrogenów nie zwiększa poziomu białka C-reaktywnego i wykazuje mniejsze ryzyko choroby zakrzepowej niż doustna. Ryzyko raka sutka przy obu wymienionych drogach podania terapii jest podobne.

10. Czas leczenia, dobór leków, dawek i schematu leczenia powinien być uwarunkowany zdrowotnymi preferencjami kobiety i korygowany w trakcie stosowania leczenia.

W opublikowanym w 1997 roku przez Hartmanna i Hubera [13] artykule pt. „Mitologia hormonalnej terapii zastępczej”, porządkującym ówczesne poglądy, znajdujemy następujące przeciwwskazania do stosowania ET/EPT: choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę, choroby wątroby, otosklerozę, endometriozę, czerniaka i nowotwory hormono zależne. Lista ta została ustalona głównie na podstawie danych dotyczących doustnych tabletek antykoncepcyjnych, czyli stosowania alkilowanych estrogenów, podczas gdy do ET/EPT stosujemy estrogeny skonjugowane, estryfikowane i mikronizowane. Obecnie wiele

z wymienionych przeciwwskazań uważamy za względne i dopuszczamy stosowanie terapii, często w określonej formie i z zachowaniem odpowiedniej ostrożności.

Za bezwzględne przeciwwskazania do stosowania ET/EPT uważamy: aktywną chorobę zakrzepowo-zatorową, aktywną chorobę wątroby, raka sutka i endometrium.

Do przeciwwskazań względnych zaliczamy: krwawienia z macicy o niewyjaśnionej przyczynie, guzki sutka (przed ustaleniem rozpoznania), przebytego raka sutka i błony śluzowej macicy, rodzinne występowanie raka sutka, przebytą żylną chorobę zakrzepowo-zatorową oraz rodzinne występowanie zakrzepicy.

Wzrost ryzyka zachorowania na zakrzepicę żylną, poważne choroby serca i udar mózgu potwierdziły badania WHI [10].

Oprócz wymienionych bezwzględnych i względnych przeciwwskazań do ET/EPT należy zwrócić uwagę na stany, które nie są obecnie uważane za przeciwwskazania, ale zmuszają do szczególnej ostrożności i nadzoru nad leczeniem.

W cukrzycy ET/EPT nie jest terapią, którą należy powszechnie zalecać. Terapia może być stosowana u wybranej grupy pacjentek, w określony sposób z unikaniem progestagenów pochodnych 19-nortestosteronu.

W przypadkach kamicy żółciowej nie zaleca się doustnej drogi podawania leków. W przypadkach endometriozy i mięśniaków macicy należy liczyć się z możliwością pogorszenia choroby. W przypadkach rozrostów endometrium (z wyjątkiem atypowego) należy wydłużyć wstawkę progestagenową lub zastosować EPT w schemacie ciągłym. W przypadkach rozległych żyłaków należy raczej zrezygnować z terapii doustnej. Migrena (zwykła) może ulec poprawie lub pogorszeniu w wyniku stosowania ET/EPT. W przypadkach padaczki, należy raczej zrezygnować z drogi doustnej, ponieważ niektóre z leków antypadaczkowych indukują enzymy wątrobowe i tym samym redukują poziom estrogenów. Nie ma danych, które wskazywałyby, że ET/EPT pogarsza otosklerozę.

Znane są sugestie, że melanocyty są wrażliwe na działanie estrogenów. Receptory dla estrogenów i androgenów są obecne w 50% czerniaków, jednakże długość przeżycia u kobiet jest większa, niż u mężczyzn, również w przypadkach obecności receptorów estrogenowych w komórkach nowotworu [7].

Przedstawione powyżej zasady terapii hormonalnej u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym są obecnie obowiązujące i należy przypuszczać, że będą również obowiązywać w 2006 roku. Aktualnie u kobiet z silnymi i umiarkowanymi objawami klimakterycznymi stosowanie ET i EPT uważane jest za „złoty standard”. Zgodnie ze stanowiskiem NAMS z 2004 roku [14] przy łagodnych

objawach klimakterycznych przydatnym może być zmiana stylu życia połączona ze stosowaniem izoflawonów i witaminy E. Wiadomo, że stosowanie izoflawonów w krótkim okresie czasu nie wykazuje istotnych objawów ubocznych, chociaż nie wiadomo, czy długotrwała suplementacja izoflawonami nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka sutka. U kobiet w okresie okołomenopauzalnym stosowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej może również skutecznie łagodzić objawy klimakteryczne. Postępowanie takie może być zalecane u kobiet wymagających antykoncepcji. Leczeniem uzupełniającym ET i EPT może być stosowanie antydepresantów (wenlafaksyna, paroksetyna, fluoksetyna i gabapentyna). Paroksetyna może również skutecznie łagodzić objawy klimakteryczne u kobiet, u których stosowanie estrogenów jest przeciwwskazane. Należy jednak zaznaczyć, że wymienione antydepresanty, podobnie jak klonidyna i metyldopa mają ograniczone zastosowanie i wykazują relatywnie wysoki wskaźnik objawów ubocznych. Zastosowanie samych progestagenów może również okazać się skutecznym leczeniem objawów klimakterycznych, należy jednak pamiętać, że nie ma ostatecznych danych potwierdzających, że leki te nie zwiększają ryzyka zachorowania na raka sutka [14].

Sprawą otwartą pozostaje przyszłość leków modyfikujących czynność receptorów estrogenowych (SERM). Selektowność tkankowa potencjalnych ligandów receptorów estrogenowych zależy od wzoru ekspresji receptorów alfa (ER-alfa) i beta (ER-beta). Receptory te mogą wykazywać różną odpowiedź dla agonistów i antagonistów. Wpływ na ostateczną odpowiedź metaboliczną określonego ligandu mogą wywierać niektóre związki takie jak np STEARs, które skutecznie mogą zmienić biodostępność estrogenów. Stąd też można osiągnąć różny efekt leczenia w zależności od biochemicznych właściwości receptorów estrogenowych [15]. Można założyć, że poszerzenie wiedzy na temat molekularnych i komórkowych reakcji estrogenów może stać się podstawą dla bardziej racjonalnych nowych terapii, które zostaną udostępnione medycynie klinicznej być może nawet już w 2006 roku.

## Piśmiennictwo

1. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of North American menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 589-600.
2. Skałba P, Rechberger T. Leki, schematy leczenia, standardy postępowania. W: *Hormonalna terapia zastępcza* (Skałba P, red) 2 wyd. PZWL, Warszawa 2005.
3. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* 2004; 48: 19-25.
4. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D et al. European Menopause and Andropause Society. *Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS)*

- 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51(1): 8-14
5. Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (10.07.2004). *Przegląd Menopauzalny* 2004; 48: 19-25.
  6. Santoro NF. Varying HT types and routes of administration: case-based discussion. *Menopause management* 2005; 14(1): 4-6.
  7. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10(6): 497-506.
  8. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605-613.
  9. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49-57.
  10. The writing group for Women's Health Initiative Investigators: Risk 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.
  11. Bundred NJ, Morris J. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392): 1330-1331.
  12. 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.
  13. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(2): 163-168.
  14. Position Statement: Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11 (1): 11-33.
  15. Smith CL. Estrogen receptor targeted therapies: mechanism of action and future developments. *Menopause management* 2005; 14(1): 40-43.