

# Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego

## Hormone replacement therapy and cardio-vascular disease

Maciej Lesiak<sup>1</sup>, Ropacka-Lesiak Mariola<sup>2</sup>, Natalia Podkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

<sup>2</sup> Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

### Streszczenie

Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych, takich jak Women's Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), czy Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS), jak również niespełniającego kryterium RCT dużego badania Million Women Study (MWS), dotyczących m.in. wpływu HTZ na ryzyko raka piersi, powikłania zakrzepowo-zatorowe, czy procesy starzenia w ośrodkowym układzie nerwowym wywołały w ostatnim czasie duże zamieszanie w środowisku lekarskim, powodując nieufność, co do bezpieczeństwa i celowości stosowania HTZ u kobiet menopauzalnych.

Praca przedstawia przegląd dostępnej, aktualnej literatury na ten temat. Stwierdzono, że nie należy stosować HTZ zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca. Duże nadzieje wiąże się z wcześniejszym rozpoczęciem terapii, przed pojawieniem się zmian miażdżycowych – obecnie brak jest jednak jednoznacznych danych o jej roli w pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej. Doustna HTZ zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych – dlatego należy preferować formę transdermalną. HTZ może zwiększać ryzyko udaru niedokrwinnego (ale wczesne rozpoczęcie terapii nie wpływa na zwiększenie ryzyka udaru). HTZ nie należy stosować w pierwotnej prewencji udaru mózgu.

Słowa kluczowe: **estrogeny / choroby układu sercowo-naczyniowego / HTZ /**

### Adres do korespondencji:

Mariola Ropacka-Lesiak  
Klinika Perinatologii i Ginekologii UM  
60-535 Poznań, ul. Polna 33, Polska  
tel. +48 61 819 283; fax: +48 61 8419204  
e-mail: mariolaropacka@poczta.onet.pl

Otrzymano: 10.09.2015  
Zaakceptowano do druku: 10.11.2015

Maciej Lesiak et al. *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego.*

## Abstract

The results of large randomized trials, e.g. the Women's Health Initiative (WHI), Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS), or Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS), as well as the Million Women Study (MWS) which does not meet the RCT criteria, concerning the impact of HRT on breast cancer risk, thromboembolism, or the aging processes in the central nervous system, have been the reason of the recent significant confusion within the medical community, causing distrust about the safety and advisability of HRT in menopausal women.

The paper presents an overview of the current literature on HRT. It was found that HRT should not be used in either primary or secondary prevention of coronary heart disease. Early therapy, before the onset of atherosclerosis, has given rise to great expectations. However, currently there is no conclusive data about its role in the primary prevention of coronary disease. Oral HRT increases the risk of thromboembolic events. Thus, the transdermal form is more advisable. HRT may increase the risk of ischemic stroke (but early initiation of therapy does not increase the risk of stroke) and should not be used in primary stroke prevention.

Key words: **cardiovascular disease / estrogens / HTZ /**

Choroby układu krążenia to w Polsce najczęstsza przyczyna zgonów, zarówno wśród mężczyzn, jak i u kobiet. Jednak intuicyjnie zazwyczaj kojarzymy zawał serca z płcią męską. Ma to pewne uzasadnienie, gdyż działanie estrogenów zapewnia kobietom ochronę przed chorobami układu krążenia, przez co kobiety zapadają np. na chorobę wieńcową średnio 10 lat później niż mężczyźni [1, 2]. Kobiety po menopauzie stanowią grupę podwyższonego ryzyka chorób układu krążenia. Jednym z czynników jest, jak już wspomniano, brak ochronnego działania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Dlatego też, pojawiły się sugestie, że uzupełnienie niedoborów estrogenów powinno chronić przed chorobą niedokrwienną serca i miażdżycą [3].

Starzenie się układu naczyniowego, obejmujące dysfunkcję śródbłonna i usztywnienie ściany dużych tętnic, jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). U kobiet, starzenie się naczyń przyspiesza w trakcie menopauzy, zwłaszcza w późnym okresie okołomenopauzalnym, przypuszczalnie z powodu zmniejszenia funkcji jajników i redukcji poziomu estrogenów. Mechanizmy leżące u podstaw zaburzenia czynności śródbłonna oraz usztywnienia ściany dużych tętnic w trakcie menopauzy nie są w pełni zrozumiałe. Stres oksydacyjny i prozapalne cytokiny, czynnik martwicy guza  $\alpha$  przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonna oraz usztywnienia dużych tętnic u kobiet po menopauzie z niedoborem estrogenów.

Wiele badań wskazuje na ochronne działanie estrogenów w stosunku do choroby niedokrwiennej serca. Wyższe ryzyko zachorowania na schorzenia układu sercowo-naczyniowego stwierdzano u kobiet, u których stwierdzano niskie stężenie estrogenów w fazie folikularnej [4,5]. Kobiety, u których wystąpiła wcześniejsza menopauza, narażone są na większe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. To ryzyko jest niezależne od klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, otyłość i palenie tytoniu [6,7]. Im krótsza żywota ekspozycja na estradiol, tym większe ryzyko zawału serca po menopauzie [8]. Ponadto, wiadomo, że częstość występowania choroby niedokrwiennej serca jest wyższa u kobiet po menopauzie niż u kobiet w okresie reprodukcyjnym [4,9]. Badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają korzystny wpływ estrogenów na układ sercowo-naczyniowy. Ich kardio- i wazoprotekcyjny efekt wynika z wpływu na gospodarkę lipidową, bezpośrednio

rozszerzającego wpływ na naczynia, poprawy wrażliwości na insulinę oraz procesy krzepnięcia. Spadek aktywności estrogenów w okresie okołomenopauzalnym sprzyja zmianom określanym jako pomenopauzalny zespół metaboliczny.

Pomimo wielu badań, nie udało się jak dotąd zdefiniować tych czynników, które są istotne w celu uzyskania korzystnego efektu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Nie udało się również wyodrębnić grupy kobiet ze wskazaniami do jej stosowania. Wyniki badań z ostatnich lat sugerują, że prawdopodobnie ochronny efekt estradiolu na układ sercowo-naczyniowy dokonuje się głównie za pośrednictwem receptorów estrogenowych alfa [4].

## Czy wszystkie kobiety mogą w taki sam sposób korzystać z HTZ ?

Ochronny efekt działania estradiolu na układ sercowo-naczyniowy dokonuje się za pośrednictwem receptorów estrogenowych (Era). Receptory te są obecne na komórkach mięśniówki gładkiej i śródbłonnów naczyń [4]. Geny kodujące ERa charakteryzują się występowaniem licznych wariantów polimorficznych. Spośród nich najistotniejszymi z punktu widzenia klinicznego są dwa polimorfizmy typu SNP (*single nucleotide polymorphism*). Polimorficzne geny kodujące receptory estrogenowe wpływają na siłę wiązania estradiolu i wielkość efektu jego oddziaływania. W niektórych publikacjach podkreśla się, że najistotniejsze znaczenie kliniczne ma polimorfizm ICVS1-397T/C [4]. W prospektywnych badaniach klinicznych wykazano, że kobiety z allelem T genu receptora estrogenowego alfa, tego receptora, który słabiej wiąże estradiol, są bardziej narażone na choroby układu sercowo-naczyniowego niż kobiety o genotypie IVS1-397CC. Około 80% populacji to kobiety z allelem T. Ta grupa tylko w nieznacznym stopniu odpowiada na HTZ w zakresie poprawy funkcji i przepływu krwi przez naczynia krwionośne oraz wskaźników lipidowych. Z kolei kobiety będące homozygotami IVS1-397CC stanowią ok. 20% populacji. Ta grupa kobiet charakteryzuje się niskim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Wydaje się również, że w mniejszym stopniu będą wymagać profilaktyki i leczenia przeciwmiażdżycowego i przeciwzapalnego. Reagują one bardzo dobrze na HTZ. Ponadto, w przeciwieństwie do kobiet z allelem T homozygoty IVS1-397CC tylko w niewielkim

Maciej Lesiak et al. *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego.*

stopniu są narażone na uboczne skutki działania estrogenów. Dlatego też, o ile stosowanie HTZ nie budzi wątpliwości w stosunku do kobiet homozygot CC, o tyle kobiety IVS1-397TC oraz TT o wysokim ryzyku chorób układu sercowo-naczyniowego wymagają raczej zindywidualizowanego i ostrożnego podejścia w trakcie potencjalnej terapii HTZ [4].

### HTZ a układ sercowo-naczyniowy

Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych, takich jak *Women's Health Initiative (WHI)*, *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*, czy *Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS)*, jak również niespełniającego kryterium RCT dużego badania *Million Women Study (MWS)*, dotyczących m.in. wpływu HTZ na ryzyko raka piersi, powikłania zakrzepowo-zatorowe, czy procesy starzenia w ośrodkowym układzie nerwowym wywołały w ostatnim czasie duże zamieszanie w środowisku lekarskim, powodując nieufność, co do bezpieczeństwa i celowości stosowania HTZ u kobiet menopauzalnych [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Badania kliniczne i epidemiologiczne z lat 90 wykazały korzystny wpływ HTZ vs placebo i zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o 50% [18, 19]. Kolejne duże badania *Nurses' Health Study (NHS)* z 1996, 1997 roku również wykazały korzystny, kardioprotekcyjny wpływ HTZ w profilaktyce pierwotnej i wtórnej [20]. Wykazano, że w wyodrębnionej do analizy grupie podczas rozpoczynania terapii występowały częściej powikłania naczyniowe, ale w późniejszym czasie w grupie kobiet otrzymujących substytucję ryzyko względne zmniejszało się prawie o połowę. W analizie tej po raz kolejny wykazano, że stosowanie terapii hormonalnej w znacznym stopniu (35%) zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowym argumentem miały być badania *HERS I, II* (prospektywne, randomizowane wieloośrodkowe badanie kliniczne, 1998), które niestety nie wykazywało korzyści stosowania HTZ w profilaktyce wtórnej [13, 14, 15]. W badaniu tym po raz pierwszy wykazano również, że stosowanie terapii substytucyjnej – estrogenów skoniugowanych z octanem medroksyprogesteronu – prowadzi do ponad dwukrotnego wzrostu ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Przedłużenie badania *HERS II* (w szóstym i siódmym roku) również nie wykazało znamienego statystycznie zmniejszenia ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Badanie wykazało, że hormony płciowe nie są lekami kardiologicznymi, że nie powinny być stosowane w leczeniu miażdżycy naczyń. Nie mają też wpływu na zanikanie lub zmniejszanie się istniejących zmian w zwężonych tętnicach wieńcowych [21].

Kolejną nadzieją stały się badania *Women's Health Initiative (WHI) 2002, 2004* dotyczące stosowania HTZ w profilaktyce pierwotnej [10,11,12]. Niestety już wstępne wyniki wykazały wzrost ryzyka wystąpienia zawałów serca, udarów mózgu, choroby zakrzepowo-zatorowej. Wyniki tego badania stały się przyczyną znacznego szumu medialnego wokół substytucyjnej terapii hormonalnej. Stwierdzono, że zarówno profil ryzyka, jak i korzyści nie upoważniają do uznania HTZ za terapię zgodną z wymaganiami realnej interwencji w prewencji pierwotnej chorób przewlekłych. Wyniki wskazują, że HTZ nie powinna być stosowana lub kontynuowana w prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca. Nieco mniej emocji wywołało ogłoszenie wyników drugiej odnogi badania *WHI* – analizy zysków i ryzyka wynikającego ze stosowania samych estrogenów u kobiet, któ-

rym we wcześniejszym okresie, z różnych względów usunięto macicę. Podawanie samych estrogenów okazało się znacznie bezpieczniejsze niż stosowanie estrogenów skoniugowanych z octanem medroksyprogesteronu. Same estrogeny okazały się korzystniejsze, jeśli chodzi o wpływ na naczynia wieńcowe, naczynia żyłne, ryzyko powstawania zmian nowotworowych w gruczole piersiowym. Za głównego winowajcę uznano octan medroksyprogesteronu, progestagen, który cechuje się dużą aktywnością glikokortykoidową i prozakrzepową. Jednakże jeszcze ważniejszymi wynikami badania *WHI* są dane dotyczące obserwowanych zmian w zależności od wieku rozpoczęcia terapii. Okazało się, że jeżeli terapię substytucyjną rozpocznie się nie później niż przeciętnie 10 lat po menopauzie, to podawanie samych estrogenów nie tylko zmniejszało ryzyko zawału serca, ale również raka piersi, raka jelita grubego, złamania szyjki kości udowej oraz ryzyka wszystkich zgonów [10, 11, 12, 21].

W 2003 roku pojawiła się praca *Hodisa i wsp.*, która porównywała efekt leczenia estrogenami na progresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [22]. Grupa obejmowała 226 kobiet w okresie postmenopauzalnym, ze zmianami w co najmniej jednym naczyniu, u których stosowano mikronizowany 17-beta-estradiol bez lub z octanem medroksyprogesteronu lub placebo. Analiza badań angiograficznych tętnic wieńcowych nie wykazała żadnych istotnych różnic pomiędzy grupami. Dlatego też, wysunięto hipotezę, że zarówno sam mikronizowany 17-beta-estradiol, jak i z medroksyprogesteronem, nie hamują progresji zmian miażdżycowych. Było to kolejne badanie, które potwierdziło, że HTZ i hormony płciowe nie są lekami kardiologicznymi, że nie powinny być stosowane w leczeniu miażdżycy naczyń.

Inne duże badania opublikowane w 2007 roku, *Women's Health Initiative (WHI-CACS)* (powtórna analiza badania *WHI-Coronary Artery Calcium Study*), obejmowało 27 tys. badanych [23]. Wnioski wypływające z badania zwracały uwagę na występowanie tendencji w kierunku mniejszego ryzyka *ChSN* wśród kobiet, które rozpoczynały stosowanie HTZ w okresie okołomenopauzalnym w porównaniu do kobiet będących dawno po menopauzie. Podobny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności.

W 2007 roku opublikowano wyniki badania *ESTHER*, tj. *Estrogen and Thromboembolism Risk*, wieloośrodkowego, kliniczno-kontrolnego badania obejmującego 271 badanych w wieku 45-70 z udokumentowanym epizodem zakrzepowo-zatorowym vs grupa kontrolna [24]. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że przeskórna HTZ nie powoduje wzrostu ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych w przeciwieństwie to terapii doustnej. Zwrócono również uwagę na różnice w aktywności prozakrzepowej składowej progestagennej HTZ. Wykazano, że np. mikronizowany progesteron nie wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Kolejne lata przynosiły następne badania, a wśród nich w 2011 roku opublikowano wyniki badań *Women's Ischemia Syndrome Evaluation*, w którym oceniono 654 kobiet po menopauzie poddanych koronarografii z powodu podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego [25]. Wcześniejsze rozpoczęcie HTZ było związane ze zmniejszeniem ryzyka choroby wieńcowej potwierdzonej w angiografii wśród kobiet, u których wystąpiła naturalna menopauza. Tych zmian nie obserwowano w grupie menopauzy chirurgicznej.

Maciej Lesiak et al. *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego.*

Przegląd dostępnych badań	
WHI (2002, 2004)	<p>Wyniki wstępne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wzrost ryzyka wystąpienia zawałów serca, udarów mózgu, choroby zakrzepowo- zatorowej</li> <li>- brak jest wskazań do stosowania HTZ w profilaktyce pierwotnej chorób serca u kobiet po menopauzie</li> </ul> <p>WAŻNE - podanie samych estrogenów okazało się znacznie bezpieczniejsze i korzystniejsze, jeśli chodzi o wpływ na naczynia wieńcowe, naczynia żyłne, ryzyko powstawania zmian nowotworowych w gruczole piersiowym.</p> <p>WAŻNE - bardzo istotny jest wiek rozpoczęcia terapii - jeżeli HTZ rozpocznie się nie później niż przeciętnie 10 lat po menopauzie, to podawanie samych estrogenów nie tylko zmniejszało ryzyko zawału serca, ale również raka piersi, raka jelita grubego, złamania szyjki kości udowej oraz ryzyka wszystkich zgonów.</p>
Hodis (2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTZ nie jest lekiem kardiologicznym i nie powinna być stosowana w leczeniu miażdżycy naczyń</li> </ul>
WHI-CACS (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tendencja w kierunku mniejszego ryzyka ChSN oraz całkowitej śmiertelności wśród kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w okresie okołomenopauzalnym w porównaniu do kobiet będących dawno po menopauzie</li> </ul>
ESTHER (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeskórna HTZ nie powoduje wzrostu ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych w przeciwieństwie to terapii doustnej</li> </ul>
Women's Ischemia Syndrome Evaluation (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze rozpoczęcie HTZ było związane ze zmniejszeniem ryzyka choroby wieńcowej potwierdzonej w angiografii wśród kobiet, u których wystąpiła naturalna menopauza</li> <li>- tych zmian nie obserwowano w grupie menopauzy chirurgicznej</li> </ul>
KEEPS (2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTZ, włączona wcześnie po menopauzie, nie zmienia progresji miażdżycy naczyń</li> <li>- poprawia niektóre markery ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.</li> </ul>
Metaanaliza Cochrane (2015)	<p>HTZ u kobiet po menopauzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie zmniejsza ogólnej śmiertelności, ryzyka zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, wystąpienia zawału serca (niekończącego się zgonem) i choroby wieńcowej</li> <li>- nie przynosi korzyści w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia udaru mózgu i żylnych epizodów zakrzepowych.</li> </ul> <p>WAŻNE - rozpoczęcie HTZ przed upływem 10 lat od wystąpienia menopauzy wiąże się</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ze zmniejszeniem ogólnej śmiertelności i choroby wieńcowej</li> <li>- zwiększeniem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</li> <li>- nie ma wpływu na częstość udarów</li> </ul>

**Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że ewentualne przyszłe badania na temat HTZ należałoby rozpocząć bardzo wcześnie, przed rozwojem subklinicznej miażdżycy, a dawkę estrogenów modyfikować zależnie od stężenia estradiolu w surowicy, mając świadomość zmienności indywidualnej w farmakokinetyce estrogenów, nawet w obrębie tej samej dawki, i różnego wpływu na ekspresję genów.**

W ostatnich latach opublikowano również wyniki jednego z toczących się obecnie badań, badania KEEPS. Celem badania przeprowadzonego przez Harmana i wsp. była ocena progresji zmian miażdżycowych w naczyniach i biomarkerów ryzyka chorób sercowo-naczyniowych pod wpływem włączenia HTZ we wczesnym okresie pomenopauzalnym [26]. Badaniem objęto zdrowe kobiety po menopauzie (42–58 lat) rozpoczynające terapię w okresie 6–36 miesięcy od ostatniej miesiączki. Średni wzrost CIMT wynoszący 0,007 mm na rok był podobny we wszystkich badanych grupach. Odsetek kobiet, u których doszło do wzrostu CACS, nie różnił się znamienne między grupami, podobnie jak ciśnienie tętnicze pomiędzy grupą stosującą estrogeny doustnie i przeskórnie (w odróżnieniu od badania WHI z 2002 roku, w którym wykazano umiarkowany wzrost ciśnienia skurczowego u starszych kobiet, które stosowały dawki hormonów większe niż

w omawianym badaniu). Stężenia frakcji HDL i LDL cholesterolu uległy poprawie, a poziom białka C-reaktywnego i globuliny wiążącej hormony płciowe wzrósł w grupie stosującej estrogeny doustnie. Natomiast insulinooporność zmniejszyła się u kobiet stosujących plastry. Działania niepożądane (wyprysk, złamania, bóle głowy i zaburzenia ze strony układu moczowego) występowały we wszystkich grupach z podobną częstością. Stwierdzono, że HTZ, włączona wcześnie po menopauzie, nie zmienia progresji miażdżycy naczyń, chociaż poprawia niektóre markery ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Chociaż badanie nie wykazało spowolnienia zmian miażdżycowych w przypadku stosowania estrogenów, to przesłanki wynikające z tego badania są bardzo ważne w aspekcie prowadzenia HTZ. Wydaje się, że HTZ rozpoczęta wcześnie po menopauzie charakteryzuje się korzystnym stosunkiem korzyści i ryzyka, łagodząc znacznie uderzenia gorąca i poprawiając jakość życia oraz niektóre biomarkery. Oczywiście bardzo istotny jest typ terapii, ponieważ doustne estrogeny poprawiają stężenie cholesterolu, przeskórny estrogen zwiększa insulinooporność. Dlatego też, dla kobiet obciążonych czynnikami ryzyka cukrzycy i zespołu metabolicznego lepszy wybór stanowi terapia przeskórna. Autorzy badania podkreślali, że wyniki badania KEEPS, prowadzone w grupie młodych, zdrowych kobiet i nie powinny być odnoszone do kobiet obciążonych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, a większe dawki estrogeny

Maciej Lesiak et al. *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego.***Ogólne zasady stosowania HTZ**

- młodszy wiek i mniej rozwinięte procesy miażdżycowe dają kobietom lepszą pozycję startową, a egzogenne hormony prawdopodobnie nie powodują tylu objawów ubocznych stosowanej terapii
- dlatego, HTZ można z powodzeniem stosować u kobiet po pięćdziesiątce, zwłaszcza jeśli terapię rozpocznie się wraz z początkiem przekwitania
- należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę
- preferowana jest przezskórna (transdermalna) droga podania, która jest bezpieczniejsza z punktu widzenia układu krążenia
- należy zrezygnować z HTZ w przypadku kobiet, które już zapadły na chorobę wieńcową lub inne choroby układu krążenia
  - w ich przypadku ryzyko powikłań groźnych dla życia jest zbyt duże

mogą wywierać silniejszy wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych. Ponadto autorzy podkreślili, że HTZ w badanej populacji nie pełniła roli ochronnej, ale też nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem tych chorób.

W tym roku ukazała się również metaanaliza w bazie Cochrane [27]. Wyniki analizy z bazy Chochrane są dość optymistyczne, uściślają postępowanie lekarskie w odniesieniu do stosowania HTZ. HTZ u kobiet po menopauzie nie zmniejsza ogólnej śmiertelności, ryzyka zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, wystąpienia zawału serca (niekończącego się zgonem) i choroby wieńcowej. Prezentowane dane są rozszerzeniem wyników opublikowanych w 2013 roku. Do obecnej analizy włączono również badania bez randomizacji, co spowodowało rozszerzenie grupy do 40 410 kobiet biorących udział w 19 projektach badawczych. Autorzy stwierdzili, że HTZ nie tylko nie przynosi korzyści w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, ale także zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu (RR: 1,24; 95% CI: 1,10-1,41), żylnych epizodów zakrzepowych (RR: 1,92; 95% CI: 1,36-2,69) oraz zakrzepicy płucnej (RR: 1,81; 95% CI: 1,32-2,48). Oznacza to zwiększenie częstości występowania udaru mózgu o 6 przypadków na każde 1000 kobiet stosujących HTZ (NNTH = 165, średni okres obserwacji – 4,21 roku), 8 przypadków zakrzepicy żylniej (NNTH = 119, średni okres obserwacji – 6 lat) oraz 4 przypadków zakrzepicy płucnej (NNTH = 242, średni okres obserwacji – 3,13 roku).

Jednak dodatkowa analiza punktów końcowych w podgrupach kobiet w zależności od momentu, w którym rozpoczęto HTZ (przed upływem 10 lat od wystąpienia menopauzy lub po 10 latach od ostatniej miesiączki), wykazała, że wcześniejsze wdrożenie terapii hormonalnej wiąże się ze zmniejszeniem ogólnej śmiertelności (RR: 0,70; 95% CI: 0,52-0,95) i choroby wieńcowej (zarówno zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i przebiegu zawału serca – RR: 0,52; 95% CI: 0,29-0,96). Nadal jednak obserwowano zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (RR: 1,74; 95% CI: 1,11-2,73). W grupie tej nie stwierdzono zwiększonego ryzyka udaru mózgu. Rozpoczęcie HTZ po upływie 10 lat od menopauzy nie miało wpły-

wu na ogólną śmiertelność i wystąpienie choroby wieńcowej, ale wiązało się z częstszym występowaniem udaru mózgu (RR: 1,21; 95% CI: 1,06-1,38) oraz zakrzepicy żylniej (RR: 1,96; 95% CI: 1,37-2,80). W podsumowaniu stwierdzono, że HTZ u kobiet po menopauzie nie przynosi korzyści w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia udaru mózgu i żylnych epizodów zakrzepowych.

Wkrótce po ukazaniu się omawianego przeglądu Cochrane opublikowano stanowisko *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), w którym zwrócono uwagę, że w praktyce klinicznej w zdecydowanej większości przypadków HTZ rozpoczyna się u kobiet przed upływem 10 lat od menopauzy (lub przed 60. rż.) – kobiet, które zgodnie z uzyskanymi wynikami mogą czerpać wymierne korzyści ze stosowanej terapii [28]. Podkreślono również, że całkowite ryzyko niekorzystnych zdarzeń jest bardzo małe i nie osłabia korzystnego oddziaływania HTZ. Na każde 1000 kobiet wcześniej wdrożona terapia hormonalna przyczynia się do zapobiegania 6 zgonom i 8 przypadkom choroby układu sercowo-naczyniowego, których kosztem jest 5 dodatkowych zdarzeń zakrzepowych. Przedstawiony uaktualniony przegląd Cochrane nie zmienia poglądu, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) nie jest działaniem profilaktycznym w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych. Wskazano jednak, że wdrożenie terapii we wczesnym okresie pomenopauzalnym (do 10 lat po menopauzie) zmniejsza ogólną śmiertelność i zachorowalność na chorobę wieńcową, nie zmniejsza natomiast ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Należy zgodzić się ze stanowiskiem *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, że wdrożenie terapii przed upływem 10 lat od menopauzy może przynieść kobietom wymierne korzyści [28].

**Stanowisko Towarzystw Naukowych**

W czerwcu 2013 roku Brytyjskie Towarzystwo Menopauzy (BMS) oraz *Women's Health Concern* opublikowały wnioski wynikające z dostępnej literatury w sprawie stosowania i skutków HTZ. Podsumowując, ich główne zalecenia to [28]:

1. Decyzja o zastosowaniu HTZ powinna być podjęta przez każdą kobietę po otrzymaniu wystarczających informacji przez lekarza, w tym informacje na temat terapii zastępczych oraz zmian stylu życia diety.
2. HTZ dawki, schemat i czas trwania powinien być zindywidualizowane, z coroczną oceną korzyści i objawów ubocznych.
3. Nie należy arbitralnie ograniczać czasu stosowania HTZ; Jeśli objawy nie ustępują, korzyści z terapii hormonalnej zwykle przeważają nad ryzykiem.
4. HRT stosowana przed ukończeniem 60 roku życia ma korzystny profil korzyści / ryzyka.
5. Należy zachęcać kobiety z przedwczesną niewydolnością jajników (POI) do korzystania z HTZ co najmniej do wieku, w którym pojawia się menopauza.
6. U kobiet powyżej 60 roku życia zaleca się stosowanie niższych dawek, preferencyjnie drogą przezskórną.
7. Należy kontynuować badania nad nowymi składnikami HTZ, aby zmaksymalizować korzyści i zminimalizować skutki uboczne i ryzyko.

Maciej Lesiak et al. *Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego.*

Z punktu widzenia ginekologa istnieje wiele przesłanek co do sensowności stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Jednakże ze względu na wiele wątpliwości, co do istotnych korzyści jej stosowania Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne oraz Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy wypracowały wspólne stanowisko dotyczące stosowania HTZ w aspekcie chorób układu sercowo-naczyniowego [29]. Stanowisko to oparte na wynikach wieloletnich badań wieloośrodkowych, zaleca krótkotrwałą, niskodawkową oraz zindywidualizowaną terapię. Główną przyczyną tej ostrożności jest ryzyko rozwoju lub pogorszenia istniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego u pewnej grupy kobiet stosujących HTZ. Niestety nie udało się jednak określić czynników, które są istotne dla osiągnięcia korzyści w wyniku stosowanej terapii, a także wyodrębnić grupy kobiet ze wskazaniami do jej stosowania [4, 30].

#### HTZ a choroby układu sercowo-naczyniowego

- Nie należy stosować HTZ zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca
- Duże nadzieje wiąże się z wcześniejszym rozpoczęciem terapii, przed pojawieniem się zmian miażdżycowych – obecnie brak jest jednak jednoznacznych danych o jej roli w pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej
- Doustna HTZ zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowatozatorowych – dlatego należy preferować formę transdermalną
- HTZ może zwiększać ryzyko udaru niedokrwinnego (ale wczesne rozpoczęcie terapii nie wpływa na zwiększenie ryzyka udaru)
- HTZ nie należy stosować w pierwotnej prewencji udaru mózgu

#### Oświadczenie autorów:

1. Maciej Lesiak – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Mariola Ropacka-Lesiak – zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
3. Natalia Podkowa – współautor tekstu pracy, współautor protokołu, korekta i aktualizacja literatury.

#### Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

#### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, [et al.]. Cardiovascular disease in women. *Circulation*. 1993, 88, 1999-2009.
2. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, [et al.]. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1997, 96, 2468-2482.
3. Suchecka-Rachoń K, Rachoń D. Rola hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Choroby Serca i Naczyń*. 2005, 2 (3), 115-124.
4. Myśliwska J. Hormonalna terapia zastępcza a choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet. O krok do przodu. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 200, 3 (1), 1-9.

5. Matthews KA, Santoro N, Lasley B, [et al.]. Relation of cardiovascular risk factors in women approaching menopause to menstrual cycle characteristics and reproductive hormones in the follicular and luteal phases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91, 1789-1795.
6. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 8, 2404-2411.
7. Mudali S, Dobs AS, Ding J, [et al.]. Atherosclerosis risk in communities study. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 1202-1209.
8. Saltiki K, Doukas C, Kanakakis J, [et al.]. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen. *Maturitas*. 2006, 55, 51-57.
9. Saltiki K, Alevizaki M. Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. *Hormones (Athens)*. 2007, 6, 9-24.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, [et al.]. 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.
11. Manson JAE, Hsia J, Johnson KC, [et al.]. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003, 349, 523.
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. Hulley S, Grady D, Bush T, [et al.]. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998, 280, 605-613.
14. 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, 49-57.
15. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, [et al.]. 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.
16. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, [et al.]. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials*. 2000, 21, 257-285.
17. Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003, 362, 419-427.
18. Stampfer M, Colditz G. Estrogens and cardiovascular risk. *JAMA*. 1988, 22-29, 259 (4), 518.
19. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, [et al.]. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992, 117 (12), 1016-1037.
20. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, [et al.]. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996, 335, 453-461.
21. Dębski R. Hormonalna terapia zastępcza a choroby naczyń tętniczych. *Przeegl Menopauz*. 2006, 5, 274-279.
22. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, [et al.]. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003, 7, 349 (6), 535-545.
23. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, [et al.]. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007, 4, 297 (13), 1465-1477.
24. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, [et al.]. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007, 20, 115 (7), 840-845.
25. Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, [et al.]. Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause*. 2011, 18 (9), 943-950.
26. Harman SM, Black DM, Naftolin F, [et al.]. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014, 19, 161 (4), 249-260.
27. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, [et al.]. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;3:CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
28. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Hormone Replacement Therapy, Guidelines, 2013, 2014.
29. Kornacewicz-Jach Z, Czarnańska D, Rynkiewicz A, [et al.]. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat wpływu terapii hormonalnej okresu menopauzalnego na układ sercowo-naczyniowy. *Kardiol Pol*. 2009, 67, 72-76.
30. Bomba-Opoń D, Czajkowski K, Karowicz-Bilińska A, [et al.]. Recommendations of the Polish Gynecological Society concerning application of progesterone in obstetrics and gynecology. *Ginekol Pol*. 2015, 86 (3), 234-238.