

PRACE POGŁADOWE
endokrynologia ginekologiczna

Postępy w endokrynologii ginekologicznej

Progress in gynecological endocrinology

Skałba Piotr

Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

W pracy przedstawiono informacje uzyskane z przeglądu piśmiennictwa z ostatnich trzech lat dotyczące postępów w endokrynologii ginekologicznej.

Celem pracy nie jest kompleksowe i szczegółowe omawianie zespołów chorobowych. Autor założył, iż czytający posiadają odpowiednią wiedzę w zakresie poruszanych tematów i wybrał do omówienia: odkrycia, nowe koncepcje naukowe oraz uzgodnienia ekspertów, które są istotne dla praktycznego postępowania w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej.

W omawianym okresie odkryto i zdefiniowano przysadkowy czynnik transkrypcyjny-1, regulujący różnicowanie komórek i ekspresję GH, prolaktyny i TSH, a także mechanizm regulacji apoptozy somatotropów przez receptor Ret. Udowodniono, iż wartość stężenia prolaktyny we krwi: 100ng/ml jest graniczna dla rozpoznania prolactinoma.

W pracy podkreślono wartość praktyczną badań dotyczących ubocznego działania kabergoliny. Kolejno przedstawiono uzgodnienia dotyczące diagnostyki zespołu policystycznych jajników (PCOS), podkreślając znaczenie hiperandrogenizmu jako kryterium niezbędnego dla ustalenia rozpoznania. Przedstawiono zasady leczenia tego zespołu metforminą, a także zasady postępowania u nieplodnych kobiet z PCOS uzgodnione w trakcie konferencji w Salonikach.

Ostatnim z omawianych zagadnień jest opieka nad kobietą w okresie około- i pomenopauzalnym, a w szczególności systemowe i miejscowe leczenie hormonalne. Przedstawiono obowiązujące standardy postępowania zawarte również w rekomendacjach PTG.

Słowa kluczowe: **gruczolak przysadki / zespół policystycznych jajników /
/ hormonalna terapia zastępcza / menopauza /**

Summary

The following paper attempted to present key articles on gynaecological endocrinology, published in the last three years. The aim of this study was not to describe and discuss complex and detailed endocrinological disorders. The author assumed readers possess appropriate knowledge about the presented issues. Thus, only the following topics have been presented: discoveries, new scientific conceptions and recently revised consensus and guidelines, which may be essential for practical application in gynaecological endocrinology.

Adres do korespondencji:

Piotr Skałba
Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 14
tel. 0327894351
e-mail: pskałba@slam.katowice.pl

Otrzymano: 09.07.2008
Zaakceptowano do druku: 20.10.2008

Skałba P.

During the period of time under scrutiny, the pituitary-specific transcription factor-1 regulating the expression and differentiation of human growth hormone, prolactin and TSH, and the mechanism of the regulation of somatotrophs' apoptosis via Ret receptor have been discovered and defined. Furthermore, the fact that nuclear protein HMGA2 induces formation of pituitary tumours has also been discovered.

The paper emphasizes the practical value of research on side effects of the cabergoline. The consensus on diagnosing polycystic ovary syndrome (PCOS) has been discussed, with emphasis on the role of hyperandrogenism as a necessary criterion to make a diagnosis. PCOS treatment with metformin and treatment of infertility in case of PCOS guidelines have been presented as well.

In the last part of the paper, the care for peri- and postmenopausal women, especially the problems of systemic and local hormonal therapy, has been described. Polish Gynaecological Society Standards are stated as well.

Key words: **pituitary adenoma / polycystic ovary syndrome / hormone replacement therapy / menopause /**

Wstęp

Przegląd piśmiennictwa z ostatnich trzech lat zwraca uwagę na szereg interesujących, popartych dowodami, koncepcji oraz uzgodnień ekspertów, które są istotne dla praktycznej diagnostyki i terapii w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej. W poniższym artykule wybrałem i postanowiłem przedstawić kilka z nich.

Patogeneza gruczolaków przysadki

Odnotowano istotny postęp w rozumieniu prawidłowej i patologicznej czynności przysadki, a także metod leczenia zaburzeń czynności tego gruczołu [1]. Przysadka wydzielająca ważne dla życia tropowe hormony, regulujące metabolizm ustroju. Badania ostatnich lat prezentują wyniki dotyczące patogeny gruczolaków przysadki. Odkryto przysadkowy czynnik transkrypcyjny - 1, regulujący różnicowanie komórek i ekspresję hormonu wzrostu, prolaktyny i TSH, działający również jako supresor cyklu komórek przedniego płata przysadki [2]. Autorzy odkrycia definiują nowy wewnętrzny mechanizm polegający na regulacji apoptozy i przeżywania somatotropów poprzez receptor Ret. Wykorzystanie tego odkrycia wytycza drogę do leczenia gruczolaków zbudowanych z komórek produkujących hormon wzrostu.

Wykazano, że proteina morfogenezy kości- 4 hamuje wzrost komórek guza zbudowanego z kortykotropów, co może wytyczyć cel dla konstrukcji metod leczenia zespołu Cushinga. Odkryto, że w guzach wydzielających ACTH, opornych dla glikokortykoidów, występuje brak jądrowej ekspresji Brg 1 lub deacetylazy histonowej (HDAC)-2. Ta transrepresja genu POMC w kortykotropach może stanowić mechanizm powstawania guzów wydzielających ACTH [3]. Badania doświadczalne zespołu Fedele i wsp. [4] wykazały, że jądrowe białko strukturalne HMGA2 indukuje powstawanie guzów przysadki. Ustalono subkomórkowy mechanizm tego działania i wykazano, że ma on miejsce również w guzach produkujących prolaktynę.

W badaniach pochodzących z Belgii dokonano analizy genetycznej chorych z występującymi rodzinnie izolowanymi gruczolakami przysadki. Stwierdzono, że istotnie częściej u tych pacjentów, w porównaniu do grupy spontanicznych zachorowań, występuje gigantyzm i guzy inwazyjne. Osoby te wykazywały mutację regionu 11q [5].

Ostatnio publikowane badania wskazują na gen białka regulującego z receptorem aryłowodorowęglowym (AIP) jako odpowiedzialny za powstawanie gruczolaków przysadki, chociaż opinie na ten temat nie są jednoznaczne [6]. Wydaje się, że potrzebujemy więcej informacji dotyczących profilu ekspresji AIP, zarówno w prawdziwie sporadycznych jak i rodzinnych guzach. Należy podkreślić, że badania genetyczne w tych przypadkach są trudne, ponieważ wielu pacjentów z makrogruczolakami charakteryzuje się hipogonadyzmem i faktycznie jest nieplodnych. Dlatego częstość występowania rodzinnych gruczolaków w ogólnej populacji jest skrajnie niska i tylko 15% z nich wykazuje dziedziczną mutację.

Wzrost masy przysadki, powstający z różnych powodów skutkuje zwiększeniem stężenia prolaktyny we krwi, w wyniku uciśnięcia dróg transportu dopaminy. W rozpoznaniu różnicowym istotnym jest rozróżnienie guzów nieczynnych hormonalnie od produkujących hormon. W 98% przypadków guzów nieczynnych hormonalnie stężenie prolaktyny we krwi nie przekracza 100ng/ml, natomiast w guzach typu prolactinoma poziom hormonu jest wyższy od podanej wartości [7]. Można zatem przyjąć, że stężenie prolaktyny we krwi, 100ng/ml jest wartością odcięcia, różnicującą guzy przysadki produkujące hormon od hormonalnie nieczynnych.

Leczenie prolactinoma

W ostatniej dekadzie lekiem często stosowanym w leczeniu prolactinoma jest kabergolina. W Polsce lek ten stosuje się rzadziej ze względu na jego wysoką cenę. W USA i Zachodniej Europie kabergolina była lekiem z wyboru, uznanym za lek skuteczny i bezpieczny. Ostatnie doniesienia wskazują na ryzyko powstania patologii zastawek serca u osób stosujących przewlekłe kabergolinę. Badania Schade [8] obejmujące 12794 pacjentów z chorobą Parkinsona stosujących lek, przy wyłączeniu z tej grupy chorych z wcześniej rozpoznanymi chorobami serca, udowodniły, że stosowanie leku wiązało się z rozwojem patologii zastawek serca. Wskaźnik ryzyka wystąpienia tych powikłań u stosujących kabergolinę wynosił 4,9 a jego wielkość zależała od dawki i istotnie rosła przy przekroczeniu dawki 3mg/dziennie.

Powstaje pytanie, czy dawki: 70-300ug dziennie, powszechnie stosowane w leczeniu prolactinoma są kardiotoksyczne? Jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie nie udziela proponowany mechanizm powstawania opisanych zaburzeń.

Patogeneza schorzenia przypomina rakowiako-podobną chorobę serca, co znacząco by, że duże dawki kabergoliny indukują zaburzenia działając poprzez receptor 5-HT_{2B} w sercu. Niewątpliwie niekorzystny wpływ kabergoliny na zastawkę serca zależy od dawki, rozstrzygnięcie jednak czy leczenie prolaktinoma kabergoliną jest bezpieczne wymaga perspektywnych badań kontrolowanych.

Należy podkreślić, że podwyższenie stężenia prolaktyny we krwi jest jedynie objawem, który wymaga dokładnej diagnostyki, która musi poprzedzać decyzje terapeutyczne, tym bardziej, że zarówno leczenie chirurgiczne, jak i zachowawcze nie jest pozbawione możliwości wystąpienia poważnych powikłań.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) – kryteria diagnostyczne

PCOS został opisany w 1935 roku przez Steina i Leventhala i nadal jest uważany za najczęstszą endokrynopatię kobiet w wieku rozrodczym. Występowanie zespołu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka niepłodności, nieregularnych krwawień z macicy, raka *endometrium*, otyłości, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia i wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

Etiologia zespołu nie została poznana, nie znane są również czynniki genetyczne i środowiskowe odpowiedzialne za występowanie objawów zespołu. Przegląd aktualnego piśmiennictwa wskazuje na genetyczne tło zaburzeń, za które odpowiedzialnych jest wiele genów. Lista genów kandydatów jest obszerna, a dyskusje i kontrowersje dotyczące ich udziału w powstawaniu zespołu i jego poszczególnych objawów są interesujące, prezentują wiele opinii, lecz nie są w stanie jednoznacznie określić etiologii zespołu. Kompleksową informację naukową na ten temat przedstawia artykuł Wertheim i wsp. opublikowany w *Ginekologii Polskiej* [9]. Ostatnie lata, mimo iż medycyna dysponuje coraz bardziej precyzyjnymi narzędziami badawczymi, nie przyniosły znaczącego postępu w tym zakresie.

Z punktu widzenia praktyki lekarskiej istotne jest uściślenie kryteriów rozpoznania i zasad postępowania u chorych z tym zespołem. Należy podkreślić, iż nadal obowiązują uzgodnienia ekspertów z maja 2003 roku z konferencji w Rotterdamie sponsorowanej przez Europejskie Towarzystwo Rozrodczości i Embriologii Człowieka i Amerykańskie Towarzystwo Rozrodczości. Dla przyjęcia rozpoznania zespołu policystycznych jajników niezbędne jest stwierdzenie dwóch spośród następujących trzech objawów: przewlekłego braku jajczkowania, klinicznych i/lub biochemicznych dowodów hiperandrogenizmu i policystyczności jajników.

Krytyczne dyskusje dotyczą przede wszystkim dwóch problemów. Po pierwsze, czy kobiety z policystycznością jajników i objawami hiperandrogenizmu, a mające regularne cykle miesięczne powinny być objęte rozpoznaniem zespołu policystycznych jajników. Po drugie czy rozpoznanie to dotyczy kobiet z policystycznością jajników i przewlekłym brakiem jajczkowania lecz bez udowodnionego nadmiaru androgenów. Drugi problem wydaje się być bardziej kontrowersyjny [10, 11].

Powszechnie została zaakceptowana kombinacja hiperandrogenizmu i przewlekłego braku jajczkowania jako podsta-

wa definicji zespołu policystycznych jajników, co zostało ujęte w materiałach międzynarodowego opracowania Narodowego Instytutu Zdrowia USA (NIH) w 1990 roku. U kobiet z policystycznością jajników i objawami hiperandrogenizmu, ale mających regularne cykle miesięczne, rzadziej występują: insulinooporność tkankowa i hiperinsulinemia, niż u kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania. Związki pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi i brakiem owulacji są przyczynkiem do zrozumienia mechanizmu zatrzymania wzrostu pęcherzyków w jajnikach w tym zespole.

Czy kobiety z przewlekłym brakiem jajczkowania i policystycznością jajników, ale bez klinicznych i laboratoryjnych cech hiperandrogenizmu powinny być objęte rozpoznaniem PCOS?

Zgodnie z kryteriami z Rotterdamu powinny być objęte, chociaż należy podkreślić, że podobne objawy mogą być wynikiem zaburzeń w regulacji wydzielania gonadotropin, a także przedwczesnego wygasania czynności jajników. Niezbędne jest zatem przeprowadzenie różnicowania w oparciu o oznaczenie we krwi stężeń gonadotropin i estradiolu. Rozważając problem kobiet z policystycznością jajników i z hipoestrogennym brakiem lub rzadkim miesięczkowaniem przy równoczesnym braku zarówno klinicznych jak i laboratoryjnych objawów hiperandrogenizmu, należy rozstrzygnąć czy ta grupa kobiet jest liczna.

Według Franksa [11] dowody pozwalające rozpoznać PCOS u tych kobiet są ograniczone, chociaż grupa nie jest liczna. Opublikowane w 2006 roku wytyczne grupy reprezentującej Towarzystwo Nadczynności Androgennej (*Androgen Excess Society – AES*) podnoszą, że podstawowym zaburzeniem w PCOS jest nadmiar androgenów lub hiperandrogenizm. Brak klinicznych i/lub biochemicznych cech hiperandrogenizmu u kobiet poniżej 40-tego roku życia powoduje, że rozpoznanie PCOS jest niepewne, nawet w przypadkach występowania zaburzeń miesięczkowania i policystyczności jajników. Autorzy wytycznych uważają, że kobiety z rzadkim miesięczkowaniem i stwierdzoną ultrasonograficznie policystycznością jajników lecz bez dowodów hiperandrogenizmu nie mają PCOS. Autorzy uważają, z czym można się absolutnie zgodzić, iż uściślenie kryteriów rozpoznawania PCOS, stanowi postawę dla przyszłych badań, których wyniki powinny być na bieżąco włączane do praktyki medycznej.

PCOS a insulinooporność tkankowa

Kolejnym zagadnieniem związanym z PCOS jest insulinooporność tkankowa i kompensacyjna hiperinsulinemia [12].

Zaburzenia te są istotne dla rozwoju innych objawów chorobowych, w tym hiperandrogenizmu i braku jajczkowania. Insulina pobudza jajnikową produkcję androgenów, aktywując homologiczny receptor. Policystyczne jajniki prawdopodobnie charakteryzują się większą wrażliwością na insulinę, niż klasyczne tkanki docelowe dla tego hormonu, takie jak mięśnie, czy tkanka tłuszczowa, które wykazują insulinooporność. Dodatkowo insulina hamuje wątrobową produkcję SHBG i tym samym zwiększa pulę krążącego wolnego testosteronu. Można zatem podsumować, że insulina hamuje jajczkowanie bezpośrednio wpływając na rozwój pęcherzyków jajnikowych i pośrednio zwiększając poziom jajnikowych androgenów, które zaburzają wydzielanie gonadotropin.

Skałba P.

Interwencje medyczne, zwiększające w PCOS wrażliwość na insulinę i tym samym obniżające poziom insuliny powodują zwiększenie częstości owulacji i obniżenie poziomu testosteronu. Lekiem, który hamuje wątrobową produkcję glukozy i zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę jest biguanid – metformina, szeroko stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2. Badania kliniczne opublikowane w 1996 roku, udowodniły korzystne działanie metforminy również u kobiet z PCOS niechorujących na cukrzycę.

Metaanaliza, dotycząca wyników 13 prac badawczych opublikowana przez Lord i wsp. w 2003 roku [13] dowiodła, że metformina skutecznie zwiększa częstość jajczkowania u kobiet z PCOS. Kolejne 3 publikacje randomizowanych badań potwierdziły, że metformina dodana do terapii kłomifenem zwiększa wskaźnik owulacji, w porównaniu do leczenia samym kłomifenem, jednak wskaźnik żywo urodzonych noworodków, przez kobiety z obu grup nie różnił się istotnie. Obszerny przegląd aktualnego piśmiennictwa na temat roli metforminy w leczeniu PCOS znajdzie czytelnik w artykule Jakiemiuka [14].

Innym celem leczenia kobiet z PCOS metforminą jest zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę i zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego. Amerykańskie Towarzystwo Klinicznej Endokrynologii (ACE) rekomenduje leczenie metforminą kobiet z PCOS, szczególnie gdy charakteryzują się nadwagą lub otyłością.

Uzgodnienia dotyczące leczenia niepłodności kobiet z PCOS

Uzgodnienia ekspertów ESHRE/ASRM z Salonik dotyczące leczenia niepłodności w PCOS opublikowano w 2008 roku. Uznano, że pierwszym sposobem postępowania w celu indukcji jajczkowania u tych kobiet jest leczenie kłomifenem. Drugim sposobem, gdy pierwszy zawiedzie są: egzogenne gonadotropiny i laparoskopowa chirurgia jajników (elektrokauteryzacja). Zastosowanie gonadotropin zwiększa ryzyko ciąży wielopłodowej i hiperstymulacji i powinno być intensywnie monitorowane. Trzecim sposobem są techniki zapłodnienia pozaustrojowego [15].

Podsumowując, w ostatnich latach odnotowano postęp w porządkowaniu problemów klinicznych PCOS, zarówno w zakresie diagnostyki jak i terapii. Etiologia zespołu pozostaje jednak nadal nieznaną.

Postępowanie z kobietami w okresie około- i pomenopauzalnym

„Medycyna menopauzy”, którym to określeniem próbuje się objąć problemy opieki lekarskiej nad kobietami w ich ostatnich trzech dekadach życia angażuje lekarzy różnych specjalności, chociaż głównie są to ginekolodzy- endokrynolodzy. Należy jednak podkreślić, że najczęstszym zabójcą kobiet w tym wieku są choroby serca i naczyń krwionośnych (CHD). Dlatego też, udział kardiologów w realizacji opieki nad kobietami w okresie około- i pomenopauzalnym jest znaczny, a rekomendacje lekarskich towarzystw kardiologicznych stanowią podstawę dla tworzenia zasad postępowania profilaktycznego i leczniczego. Istotną jest ocena ryzyka wystąpienia CHD. Całkowite ryzyko według skali Framingham, ocenione >20%

jest użyteczne dla identyfikacji kobiet wysokiego ryzyka, lecz niższa wartość nie jest wystarczająca dla uzyskania pewności, że ryzyko jest rzeczywiście niskie. Włączono zatem do populacji kobiet z ryzykiem, osoby mające jeden lub więcej czynników ryzyka, takich jak np. brak aktywności fizycznej, niekorzystny wywiad rodzinny, zwiększenie grubości warstwy wewnętrznej tętnicy szyjnej, czy nieprawidłowa próba wysiłkowa. Zaproponowano nowy algorytm oceny ryzyka (skala Reynoldsa) włączając do niego ocenę stężenia białka C reaktywnego.

Istotnym czynnikiem ryzyka jest przebycie w czasie ciąży stanu przedzręczawkowego, a także podwyższony poziom trójglicerydów mierzony w 2-4 godziny po obiedzie. Zalecenia prewencyjne obejmują: stosowanie kwasów tłuszczowych - omega 3 (1000mg), a u kobiet z wysokim poziomem trójglicerydów 2-4g. Kobietom z wysokim ryzykiem zaleca się stosowanie aspiryny w dawkach 75-325mg/d. A u wszystkich, które przekroczyły 65 rok życia – 81mg/d lub 100mg co drugi dzień. Nie zaleca się stosowania aspiryny u zdrowych kobiet przed 65 rokiem życia.

Eksperti AHA (Amerykańskie Towarzystwo Kardiologów) podtrzymują stanowisko, że leczenie hormonalne (HT), podobnie jak stosowanie selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych nie powinny być stosowane w celu pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorób serca i naczyń krwionośnych. Podkreślają również, że nie udowodniono korzyści z prewencyjnego stosowania antyoksydantów, kwasu foliowego i produktów z soi [16].

Zasady leczenia hormonalnego kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym

Stanowisko NAMS (Północno Amerykańskiego Towarzystwa Menopauzy) opublikowane w marcu 2007, nie różni się znacznie od podobnych dokumentów, publikowanych w latach poprzednich i omówionych w polskim piśmiennictwie [17]. Nadal uważa się, że umiarkowane i poważne objawy naczyniowo- ruchowe są pierwotnym wskazaniem do wdrożenia systemowej terapii hormonalnej. Analiza danych pochodzących z badań ostatnich lat wskazuje, że ryzyko chorób serca i naczyń krwionośnych zależy od czasu wdrożenia HT (ET/EPT), w relacji do czasu wystąpienia menopauzy. Autorzy uzgodnień uważają, że rola HT w pierwotnym zapobieganiu CHD pozostaje niejasna w odniesieniu do kobiet w okresie perimenopauzy i wczesnym okresie pomenopauzalnym, gdy wcześniej rozpoczną one stosowanie terapii i stosują nadal przez szereg lat. Ostatecznie jednak stanowisko NAMS jest zgodne ze stanowiskiem AHA i nie zaleca HT w celu wtórnej profilaktyki CHD, nie uznaje również tej terapii jako pojedynczego i pierwotnego wskazania dla pierwotnej profilaktyki CHD.

Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta u kobiet stosujących EPT powyżej 5 lat. Według badania WHI wynosi ono 4-6 dodatkowych zachorowań na 10000 kobiet na rok. Zgodnie z tym samym badaniem stosowanie ET przez okres 7,1 lat nie zwiększa ryzyka rozwoju inwazyjnego raka piersi. Raport ekspertów punktuje doniesienia, według których śmiertelność spowodowana rakiem piersi nie zwiększa się przy stosowaniu HT. Zwraca też uwagę na pojedyncze doniesienia, które sugerują, że stosowanie ET dłużej, niż przez 15 lat

zwiększa ryzyko zachorowania na ten nowotwór. HT zwiększa gęstość mammograficzną piersi, co może negatywnie wpłynąć na interpretację tego badania [18].

Eksperci zajęli stanowisko wobec wydłużonego stosowania HT. Uważają, że stosowanie niskich, ale efektywnych dawek w ET i EPT, pod warunkiem ścisłej kontroli i wyważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści, można zaakceptować:

- u kobiet, które uważają, że terapia powoduje u nich ustąpienie objawów klimakterycznych, a próby jej odstawienia – nawrót dolegliwości,
- u kobiet, które mają wysokie ryzyko osteoporotycznych złamań kości i umiarkowane lub poważne objawy klimakteryczne,
- dla zapobiegania dalszej utracie masy kostnej u kobiet, u których alternatywne terapie okazały się nieskuteczne, lub powodowały objawy uboczne [17].

Zaleca się stosowanie niskich dawek leków w HT, chociaż nadal ten sposób terapii nie testowano w randomizowanych, kontrolnych badaniach długoterminowych. W USA dopuszczono do stosowania plastry uwalniające 14µg dziennie beta estradiolu w celu zapobiegania osteoporozie. Autorzy podkreślają jednak, że długoterminowa skuteczność tej terapii, w aspekcie złamań kości nie została poznana. Terapia niskodawkowa, u części kobiet może okazać się nieskuteczna dla leczenia objawów zanikowych w pochwie i wówczas niezbędnym jest dołączenie do terapii leków działających miejscowo.

Zasady miejscowego leczenia hormonalnego kobiet w okresie pomenopauzalnym

Zasady miejscowego dopochwowego podawania leków hormonalnych u kobiet po menopauzie ujęto w stanowisku ekspertów NAMS i opublikowano w *Menopause* w 2007 roku [19]. Stanowisko w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu przedstawił również Zespół Ekspertów PTG [20].

W polskim piśmiennictwie obszerną informację na ten temat zawiera artykuł publikowany w *Przeglądzie Menopauzalnym* [21]. Preparaty naturalnych i sprzężonych estrogenów są dostępne do stosowania dopochwowego w formie: kremów, pierścieni i tabletek.

Głównym wskazaniem do leczenia są zmiany zanikowe w pochwie i związane z tym stanem dolegliwości. Celem leczenia jest zatem zniesienie objawów wynikających ze zmian zanikowych w pochwie. Postępowanie lecznicze w przypadkach zmian zanikowych w pochwie należy rozpoczynać od stosowania niehormonalnych lubrykatorów i zwilżaczy.

W przypadku nieskuteczności powyższych zaleca się produkty zawierające niskie dawki estrogenów w formie maści lub tabletek. Progesteron nie jest zalecany, w przypadku terapii lokalnej. U pacjentek z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka *endometrium*, lub gdy występują w trakcie miejscowego leczenia estrogenami plamienia lub krwawienia z macicy powinno się wykonać frakcjonowane wyłyżeczki macicy.

Nie ma, według autorów, dostatecznych dowodów, aby polecać coroczne ultrasonograficzne sprawdzanie grubości *endometrium* u leczonych miejscowo kobiet, które nie wykazują objawów ubocznych.

Podsumowując ostatnie lata nie przyniosły zasadniczego przełomu we wskazaniach i przeciwwskazaniach do leczenia hormonalnego kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Cytowane uzgodnienia porządkują jedynie postępowanie diagnostyczne – lecznicze, typują zagrożenia i wskazują na problemy, które powinny zostać rozwiązane w najbliższej przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93, 331-338.
2. Canibano C, Rodriguez N, Saez C, [et al.]. The dependence receptor Ret induces apoptosis in somatotrophs through a Pit 1/p53 pathway, preventing tumor growth. *EMBO J.* 2007, 26, 2015-2028.
3. Giacomini D, Paez-Pereda M, Theodoropoulou M, [et al.]. Bone morphogenetic protein-4 inhibits corticotroph tumor cell: involvement in the retinoic acid inhibitory action. *Endocrinology.* 2006, 147, 247-256.
4. Fedele M, Visione R, De Nartino J, [et al.]. HMG2 induces pituitary tumorigenesis by enhancing E2F1 activity. *Cancer Cell* 2006, 9, 459-471.
5. Daly A, Jaffrain-Rea M, Ciccarelli A, [et al.]. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 3316-3323.
6. Vierimaa O, Georgitis M, Lehtonen R, [et al.]. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006, 312, 1228-1230.
7. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore H, [et al.]. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re- definition? A study of 226 patients with histologically verified non- functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol.* 2006, 65, 524-529.
8. Schade R, Andersohn F, Suissa S, [et al.]. Dopamine agonist and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007, 356, 29-38.
9. Wertheim K, Sobańska-Tomaszewska A, Bal J. W poszukiwaniu etiopatogenezy zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Ginekol Pol.* 2007, 78, 626-631.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, [et al.]. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91: 4237-4245.
11. Franks S. Controversy in clinical endocrinology - diagnosis of polycystic ovarian syndrome : in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006, 91, 786-789.
12. Nestler J. Wytyczne Androgen Excess Society dotyczące nietolerancji glukozy u kobiet z zespołem policystycznych jajników- co przekazać i jak powinniśmy postępować. *Med Prakt.* 2008, 5, 17-19.
13. Lord J, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003, 327, 951-953.
14. Jakimiuk A. Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Ginekol Pol.* 2008, 79, 8-11.
15. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Rep.* 2008, 23, 462-477.
16. Stuenkel C. Top Ten menopause Stories of 2007. *Menopause Man.* 2008, 17, 10-21.
17. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of The North American Menopausal Society. *Menopause.* 2007, 14, 168-182.
18. Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 743-745.
19. The role of local vaginal estrogen for treatment atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of North American Menopausal Society. *Menopause.* 2007, 14, 168-182.
20. Stanowisko zespołu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 69-77.
21. Rechberger T, Kokot M, Bartuzi A, [i wsp.]. Miejscowa terapia estrogenowa a ryzyko choroby nowotworowej. *Przegl Menopauz.* 2008, 3, 123- 126.