

## Komentarz redakcyjny

dr n. med. Jadwiga Kłoś

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Studium Kliniczno-Dydaktyczne, Klinika Kardiologii, Warszawa



Przed ponad rokiem w *European Heart Journal* opublikowano stanowisko ekspertów dotyczące chorób układu krążenia u kobiet [1]. Wówczas wyczerpująco przedstawiono problemy dotyczące zarówno epidemiologii, symptomatologii, jak i diagnostyki. Zarysowano liczne obszary niewiedzy w tym zakresie – brak algorytmu identyfikującego objawy kliniczne, niejednoznaczną diagnostykę nieinwazyjną. Podkreślano konieczność wypracowania schematu identyfikującego kobiety zagrożone, zwłaszcza w okresie wczesnego rozwoju zmian manifestujących się dysfunkcją śródbłonna. Zasygnalizowano uwidoczniającą się różnicę w leczeniu kobiet i mężczyzn, podkreślając specyfikę postępowania terapeutycznego zwłaszcza u tych kobiet, u których rozwijają się wczesne zmiany miażdżycowe.

Obecne opracowanie jest stanowiskiem ekspertów określającym interdyscyplinarny algorytm postępowania terapeutycznego u kobiet w okresie menopauzy z objawami klimakterium [2]. Z dwóch powodów jest to grupa szczególna:

- 1) u kobiet tych przyjęte standardy dopuszczają włączenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), w podejmowaniu decyzji o leczeniu często współuczestniczy kardiolog;
- 2) jest to wczesny okres pomenopauzalny, a więc czas, w którym podstawowe znaczenie, rzutujące na dalsze życie, ma agresywne podejście do identyfikacji i zwalczania wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tak więc obecne stanowisko skierowane jest nie tylko do kardiologów, ale nade wszystko do ginekologów – „lekarzy pierwszego kontaktu” kobiet. Ginekolog towarzyszy kobiecie od wczesnej młodości do nieomal schyłku życia. Często lekarz tej specjalności identyfikuje czynniki ryzyka choroby wieńcowej (CHD) i wspomaga kobietę w najtrudniejszym dla niej biologicznym okresie, jakim jest czas pomenopauzalny. Wydaje się, że z uwagi na tego szczególnego odbiorcę w obecnym opracowaniu widoczne są znaczne uproszczenia w interpretacji poszczególnych problemów kardiologicznych i – zapewne, aby nie zatracić właściwej perspektywy, jaką jest postrzeganie problemu menopauzy – pominięto wiele interesujących wyników badań, które ukazały się w ciągu ostatnich 2 lat. Jednak gdyby czytelnik zechciał zapoznać się z nimi, wystarczy

wrócić do poprzedniego opracowania ESC [1], sięgnąć po standardy *American Heart Association* z marca br. [3] lub sięgnąć do fascynującej lektury wyników badania WISE (*Women's Ischemic Syndrome Evaluation*), zebranych w suplemencie *American College of Cardiology* [4]. Ani poprzednie [1], ani obecne stanowisko ESC [2] nie odnosi się do ponad trzydziestu opublikowanych wyników tego badania, a wyniki te w dużym stopniu przybliżają zrozumienie i odmiennność chorób serca u kobiet.

Z kolei z myślą o kardiologach autorzy znaczącą część opracowania poświęcają zagadnieniom menopauzy, a zatem również HTZ.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami nie stosuje się HTZ zarówno w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji CHD. Znane badania epidemiologiczne, eksperymentalne i kliniczne potwierdzały ochronne działanie estrogenów – działanie naczyniorozkurczowe, wpływ na przerost komórek mięśni gładkich, regenerację śródbłonna i modyfikację odczynu zapalnego [5]. Liczne badania obserwacyjne ze stosowaniem samych estrogenów (ETZ) oraz razem z progestagenami (HTZ) uzupełniały wiedzę o ich korzystnych efektach. Jednak wyniki późniejszych, nieomal wszystkich badań prospektywnych, w których stosowano HTZ, dowodzą braku ochronnego wpływu tej terapii zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. W prewencji wtórnej zaobserwowano nawet wzrost o 50% liczby zdarzeń wieńcowych w okresie pierwszego roku stosowania HTZ [6]. Jednak mimo ogólnie przyjętych zaleceń kardiolog często musi rozważyć też problemy, z jakimi boryka się ginekolog „wyprowadzający” kobietę z uciążliwych objawów mienopauzalnych. Z kardiologicznego punktu widzenia tylko w tych okolicznościach standardy dopuszczają stosowanie hormonalnej terapii, ale w jak najmniejszej dawce i w jak najkrótszym czasie, indywidualizując formę i sposób stosowania. Z badań wynika, że kobiety młodsze – w wieku 50–60 lat – oraz te, które wkrótce czeka menopauza, mają mniejsze ryzyko choroby wieńcowej, choć należy skądinąd pamiętać, że Vaccarino i wsp. [7] wykazali, iż u kobiet w okresie premenopauzalnym, u których ujawniła się CHD i które przeżyły zawał serca, śmiertelność śródszpitalna jest 2-krotnie większa niż u mężczyzn. Podjęcie decyzji o włączeniu w tej szczególnej grupie kobiet HTZ ułatwiają dodatkowe analizy badania *Women's Health Initiative* – 2WHI i WHI-CACS [8, 9]. Autorzy pierwszej wysuwają nawet przypuszczenie, iż może się okazać, że pierwsze 10 lat po menopauzie będzie „okienkiem” terapeutycz-

nym, w którym z jednej strony należałoby wzmocnić działania prewencyjne, a z drugiej w miarę bezpiecznie, jeśli okaże się to niezbędnie, stosować HTZ. Mimo iż autorzy obecnego opracowania ESC wspominają o pierwszym doniesieniu, warto do niego wrócić jeszcze raz. Warto też wspomnieć o innym, też ważnym dla tego problemu badaniu, jak również zacytować wyniki trzeciego, które mogą być przydatne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu HTZ w tej szczególnej grupie kobiet.

**Badanie 2WHI [8].** Oceniono w nim ponownie ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, udaru mózgu oraz ryzyko zgonu w odniesieniu do wieku, w którym rozpoczęto terapię, czasu od menopauzy do chwili rozpoczęcia HTZ i obecności naczynioruchowych objawów okołomenopauzalnych. Po ponownej analizie całej badanej populacji (27 347 kobiet – 10 739 po histerektomii i 16 608 z zachowanym narządem rodym), w której punkty końcowe oceniano zgodnie z ITT (ang. *intention to treat*), wykazano, że częstość występowania CHD i śmiertelność całkowita nie różniły się istotnie w grupie leczonej i placebo.

W grupie leczonej samymi skoniugowanymi estrogenami końskimi (CEE) ryzyko wystąpienia CHD było mniejsze – HR 0,95 (0,78–1,16) – niż w grupie leczonej estrogenami (CEE) i medroksyprogesteronem (MPA) – HR 1,23 (0,99–1,53). Natomiast w całej grupie istotnie wzrastało ryzyko udaru mózgu – HR 1,32 (1,32–1,56) i nie różniło się w zależności od rodzaju stosowanej terapii (CEE czy CEE + MPA).

W grupie 50–59 lat hormonalna terapia zmniejszała ryzyko zgonu, niezależnie od przyczyny HR 0,7 (0,51–0,96).

W odniesieniu do zależności czasu od menopauzy do chwili rozpoczęcia HTZ okazało się, że u kobiet <10 lat od menopauzy ryzyko CHD było nieistotnie statystycznie mniejsze – HR 0,76 (0,50–1,16), wzrastało wraz z wydłużającym się czasem od menopauzy i ten wzrost ryzyka był istotny statystycznie. Jednak szczególną uwagę należy zwrócić na to, iż we wszystkich grupach: <10 lat od menopauzy, 10–19 lat i ≥20 lat – ryzyko udaru było podwyższone. W grupie kobiet, w której rozważane jest stosowanie HTZ, czyli <10 lat od menopauzy, było ono najwyższe – HR 1,77% (1,05–2,98).

Analizując wyniki 2WHI, nie można pominąć obserwacji wynikającej z relacji naczynioruchowe objawy okołomenopauzalne – udar mózgu: u kobiet z uporczywymi objawami menopauzalnymi <10 lat od menopauzy uwidoczniono wzrost ryzyka udaru – HR 3,36 (0,92–12,24), które uległo zmniejszeniu dopiero w następnych przedziałach czasowych. W odniesieniu do CHD ponowna analiza wykazała, że u kobiet w wieku 70–79 lat z objawami naczynioruchowymi rozpoczęcie terapii wiązało się z bardzo wysokim ryzykiem zarówno choroby wieńcowej – HR 5,08 (2,08–12,40), jak i udaru – HR 3,94 (1,09–14,23), i zgonu – HR 1,56 (0,81–3,00).

Tak więc z przypomnianej jeszcze raz nowej analizy 2WHI istotnie wynika, iż krótkotrwałe leczenie objawów

okołomenopauzalnych (lecz jak długo?) rozpoczęte wcześnie po menopauzie z perspektywy ryzyka CHD jest bezpieczne. Nie wolno natomiast zapominać o istotnie podwyższonym ryzyku udaru mózgu, o czym niestety autorzy opracowania zbyt dobitnie i klarownie nie wspominają.

#### **Badanie WHI-CACS (*Coronary Artery Calcification*) [9].**

Po 7,4 roku stosowania CEE vs placebo oceniano obecność i zaawansowanie zwapnień w tętnicach wieńcowych w grupie 1064 kobiet po histerektomii. W chwili randomizacji wiek kobiet wynosił 50–59 lat, czyli były to kobiety określane jako „młodsze”. W grupie kobiet otrzymujących estrogeny wskaźnik zwapnienia był istotnie niższy w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Palenie tytoniu obecne i w przeszłości, nadciśnienie tętnicze, wysoki poziom cholesterolu i cukrzyca były czynnikami zwiększającymi niekorzystne zmiany.

Autorzy podkreślają potrzebę dalszych badań, powątpiewają w długotrwałe utrzymywanie się uwidocznionego efektu oraz zwracają uwagę, iż opisywane zmiany dotyczą grupy kobiet, które tylko w niewielkim procencie reprezentują całą populację kobiet.

W odniesieniu do badania WHI-CACS, a więc w odniesieniu do problemu obecności zmian miażdżycowych, warto wspomnieć o innym, zresztą nie jedynym o takich wynikach, badaniu – *Women's Health Lifestyle Project* [10]. Oceniano w nim obecność subklinicznych zmian miażdżycowych oraz ich progresję poprzez ocenę grubości błony wewnętrznej tętnic szyjnych u zdrowych kobiet. Rozpoczęto je przed i kontynuowano po menopauzie. Zmiany o charakterze miażdżycy subklinicznej, które nie ujawniały się klinicznie, a więc były nieidentyfikowalne, były widoczne już w okresie przedmenopauzalnym i stopniowo narastały w dalszych latach. W przeciwieństwie do efektów wdrożenia odpowiedniej diety i odpowiednio zaprogramowanego wysiłku, stosowanie HTZ nie spowolniło efektu subklinicznej miażdżycy. Z badań wynika, że tak naprawdę nie wiemy, w jakim stopniu u tzw. „młodych” kobiet (50–59 lat), zaawansowana jest miażdżycy subkliniczna, która nagle, z różnych przyczyn (np. intensyfikacja czynników ryzyka) może ujawnić się klinicznie dysfunkcją śródbłonna, a taka sytuacja zupełnie zmienia tło decyzji o rozpoczęciu HTZ.

**Badanie ESTHER Study (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) [11].** Badanie to odnosi się do szczególnego powikłania HTZ – choroby zakrzepowo-zatorowej. Znajomość wyników badania jest przydatna z perspektywy wyboru rodzaju i sposobu stosowania terapii hormonalnej. Autorzy wykazali, że doustne estrogeny, w przeciwieństwie do podskórnych, zwiększają ryzyko zakrzepicy, zaś mikronizowany progesteron i pochodne pregnanu są bezpieczniejsze niż inne progestageny.

W odniesieniu do rozważań dotyczących stosowania HTZ w opracowaniu ekspertów brakuje odniesienia do problemu, który niejednokrotnie dla kardiologa jest wyzwaniem – czy w ostrym zespole wieńcowym terapię należy kontynuować, czy przerwać. Jeśli pacjentka stosująca HTZ cierpi na uciążliwe objawy menopauzalne, po odstawieniu

leków mogą wrócić objawy wegetatywne, a aktywacja adrenergiczna może być tak znacząca, że doprowadzi do groźnych dla życia powikłań (arytmie, wzrost ciśnienia tętniczego itd.). Natomiast jeśli nie ma ryzyka nawrotu zaburzeń wegetatywnych, powstaje pytanie, czy powinno się rozważyć kontynuowanie terapii, pamiętając, iż w badaniu HERS [6], a więc u kobiet z udokumentowaną CHD, po 4 latach terapii ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych było znacząco obniżone, czyli kontynuowanie leczenia zdawałoby się bezpieczne. Wydaje się, że postępowanie w takich sytuacjach powinno być formalnie uporządkowane.

#### Piśmiennictwo

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
2. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
3. Moska L, Banka CL, Benjamin EJ, Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1230-50.
4. Challenging Existing Paradigms in Ischemic Heart Disease: The NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3 Suppl).
5. Mueck AO, Seeger H. Biochemical markers surrogating on vascular effects of sex steroid hormones. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22 (3): 163-73.
6. 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: 605-13.
7. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 22 (341): 217-25.
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
9. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
10. Wildman RP, Schott LL, Brockwell S, et al. A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 579-85.
11. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.