

**Wprowadzenie do Rekomendacji Zarządu Głównego PTG
w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej
(Stan wiedzy na dzień 10.07.2004 r.- prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński)**

Wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych (Randomized Clinical Trials - RCTs), 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), dotyczące m.in. wpływu HTZ na ryzyko raka piersi, powikłania zakrzepowo-zatorowe, czy procesy starzenia w ośrodkowym układzie nerwowym (choroba Alzheimera) wywołały w ostatnim czasie duże zamieszanie w środowisku lekarskim, powodując nieufność, co do bezpieczeństwa i celowości stosowania HTZ u kobiet menopauzalnych.

W wytworzonej w ten sposób atmosferze spadku zaufania do HTZ trzeba jednak zwrócić uwagę na fakt, że wyniki badań RCT nie dotyczą całej populacji kobiet stosujących HTZ, lecz koncentrują się na grupie kobiet starszych, mających powyżej 60 lat, dotycząc jednocześnie tylko pewnych typów HTZ.

Średni wiek kobiet biorących udział w badaniach WHI, HERS i ERAS wynosił odpowiednio – 63.3, 67 i 65 lat. Co więcej, w badaniu WHI tylko około 10 % kobiet miało objawy wypadowe, charakterystyczne dla pierwszych pięciu lat po menopauzie (w badaniu WHI kobiety były średnio 12 lat po menopauzie).

Ramię estrogenowe badania WHI przerwane z powodu wzrostu ryzyka udaru mózgu u pacjentek otrzymujących CEE (wzrost wyraźniejszy aniżeli w grupie CEE+MPA) przyniosło szereg ciekawych wyników rzucających nowe światło na to badanie. Najbardziej zaskakującym wynikiem tego badania jest bliski znamienności statystycznej spadek ryzyka zapadalności na raka sutka u pacjentek otrzymujących estrogenosubstytucję (Hazard Ratio=0.77). Dla porównania w ramieniu estrogenowo-progestagenowym miał miejsce znamienny wzrost tego ryzyka (HR=1.24). Wskazuje to na niekorzystną rolę progestagenu w kontekście wpływu HTZ na sutek. Innym ciekawym wynikiem tego badania jest wskazanie, iż w przypadku zainicjowania HTZ wcześniej u kobiet w perimenopauzie nie tylko nie wzrasta ryzyko ostrych epizodów choroby niedokrwiennej serca, ale wręcz maleje (HR=0.56).

Okazuje się więc, że brak jest dostatecznych danych dotyczących wpływu różnych typów HTZ (w tym i drogi przezskórnej) na układ krążenia (oraz szereg innych parametrów) w grupie kobiet w wieku okołomenopauzalnym (i tuż po menopauzie), a WHI należy traktować jako dobrze zaprojektowane badanie typu RCT koncentrujące się na efektach wywoływanych przez określony typ doustnej estrogenowo-progestagennej HTZ u starzejących się kobiet, z których część w momencie rozpoczęcia badania miała już rozwiniętą, lecz jeszcze subkliniczną, chorobę układu sercowo-naczyniowego.

• **Korzyści ze stosowania HTZ**

1. Objawy wazomotoryczne – istnieje wystarczająco duża liczba randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dowodzących skuteczności stosowania estrogenów w leczeniu uderzeń gorąca, a poprawę (lub całkowite zniesienie tych dolegliwości) uzyskuje się w pierwszym miesiącu terapii. Jest to obecnie główne wskazanie do hormonalnej terapii zastępczej, a wymagana długość terapii zwykle nie przekracza tu okresu 5 lat.

2. Objawy urogenitalne i seksuologiczne – suchość pochwy, starcze zapalenie pochwy, dyspareunia, czy częste oddawanie moczu połączone z uczuciem parcia na cewkę moczową poddają się łatwo korzystnemu działaniu estrogenów (zarówno przy podaniu miejscowym, jak i ogólnym), a uzyskana poprawa może trwać przez szereg miesięcy. Przy nawrocie dolegliwości (po wcześniejszym odstawieniu terapii) wymagane jest leczenie

długoterminowe. Poprawa seksualności kobiet w tym okresie może wymagać również podawania niewielkich dawek testosteronu, tak jak w przypadku młodych kobiet po owariektomii.

3. Osteoporoza – wyniki kontrolnych badań randomizowanych (w tym i WHI) donoszą o redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych pod wpływem HTZ. Za "standardową" dobową dawkę hormonalną w tym przypadku uważa się zwykle 2 mg estradiolu doustnie lub 50 mcg estradiolu w postaci plastra. Również niskodawkowa terapia hormonalna (połowa powyższych dawek) jest skuteczną formą zapobiegania osteoporozie. Najnowsze badania epidemiologiczne sugerują, że HTZ, jako skuteczna metoda prewencji złamań, powinna być leczeniem prowadzonym w sposób ciągły przez całe życie pacjentki. HTZ jako prewencja i terapia osteoporozy u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka osteoporotycznego wydaje się być nadal najlepszą opcją leczniczą, szczególnie w grupie kobiet młodych i/lub mających dolegliwości.

4. Rak okrężnicy – również badanie WHI, podobnie jak szereg badań kohortowych, potwierdza fakt, że ryzyko tego nowotworu zmniejsza się o około 1/3 u kobiet stosujących HTZ. Niewiele natomiast wiadomo na temat ryzyka raka okrężnicy po odstawieniu leczenia hormonalnego.

• Ryzyko stosowania HTZ

- 1. Rak sutka** – HTZ wydaje się mieć podobny wpływ na ryzyko raka sutka co późna, naturalna menopauza (odpowiednio 2,3%/rok i 2,8%/rok). Ryzyko nowotworu wzrasta wraz z długością terapii, szczególnie zaś, gdy HTZ rozpoczynana jest po 50. roku życia kobiety (względne ryzyko 1.35, 95% CI=1.20-1.49). Progestageny w HTZ dodatkowo zwiększają ryzyko raka sutka, co równoważone jest w pewien sposób poprzez jednoczesną redukcję ryzyka raka endometrium. Niezależnie od typu terapii ryzyko raka sutka ulega zmniejszeniu, do wartości charakterystycznych dla kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w ciągu 5 lat od odstawienia terapii. Wyniki badania WHI mówią o tym, że zwiększone ryzyko pojawia się po 3 latach od rozpoczęcia terapii, lecz tylko w grupie kobiet, które uprzednio stosowały HTZ. Natomiast stosowanie samych estrogenów nie wpłynęło na wzrost ryzyka raka sutka. W liczbach absolutnych złożona HTZ w grupie kobiet 50-59-letnich spowodowała 5 nowych przypadków raka sutka w ciągu roku u 10.000 kobiet, w grupie wiekowej 60-69 lat wartość ta wynosiła 8 przypadków/rok/10.000 kobiet, natomiast w grupie 70-79 lat 13 przypadków raka/rok/10.000 kobiet. W większości badań zwiększone ryzyko raka sutka w trakcie terapii długoterminowej ogranicza się do grupy szczupłych kobiet, z BMI < 25 kg/m². Z badania WHI wynika również, że przypadki raka sutka w trakcie HTZ charakteryzują się nieco większym rozmiarem guza (średnica większa o ok. 2 mm) oraz częstszym zajęciem okolicznych węzłów chłonnych – szacowana różnica w długości 10-letniego przeżycia pomiędzy grupami kobiet z HTZ i bez była jednak bardzo mała (1,5%). W większości badań nie stwierdza się znamionnego wpływu HTZ na długość przeżycia chorych na raka sutka.
- 2. Rak błony śluzowej trzonu macicy** – niezrównoważona progestagenami ciągle estrogenowa hormonalna terapia zastępcza (ETZ) zwiększa ryzyko raka endometrium. Co więcej, ryzyko to nie jest kompletnie eliminowane poprzez comiesięczną, cykliczną wstawkę progestageną, zwłaszcza przy terapii trwającej powyżej 5 lat. Zwiększone ryzyko obserwowane jest także przy długotrwałej, cyklicznej HTZ. Do wzrostu ryzyka tego nowotworu nie dochodzi natomiast podczas ciągłej, złożonej HTZ, co potwierdzają również dane pochodzące z badania WHI.

3. **Żylna choroba zatorowo–zakrzepowa (ŻChZZ)** – HTZ zwiększa dwukrotnie ryzyko ŻChZZ, a największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w pierwszym roku terapii. Zaawansowany wiek i otyłość znacząco nasilają ryzyko ŻChZZ. Randomizowane dane dotyczące stosowania HTZ u kobiet z ŻChZZ w wywiadzie wskazują na wyraźny wzrost ryzyka i szybki nawrót choroby w pierwszym roku hormonoterapii.

- **Problemy niejasne**

1. **Choroby serca i naczyń** – rola HTZ w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu krążenia (choroba niedokrwienna serca – ChNS, udar mózgu) pozostaje nadal niejasna i w chwili obecnej HTZ nie powinna być w tym celu stosowana. W badaniu WHI obserwowano przejściowy wzrost przypadków powikłań krążeniowych pod postacią zawału mięśnia sercowego w pierwszych kilkunastu miesiącach terapii hormonalnej (szczególnie w grupie kobiet w wieku 70-79 lat). Badanie to wykazało również zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego (przy braku wzrostu ryzyka udaru krwotocznego mózgu) podczas złożonej HTZ – ryzyko wzrastało wyraźnie wraz z wiekiem kobiet. Decydujące znaczenie w tym przypadku może mieć czas włączenia terapii, jej typ i dawka. Stosowanie HTZ u kobiet obciążonych chorobami układu krążenia należy zawsze rozważać indywidualnie, z uwzględnieniem korzyści i ryzyka tej terapii.
2. **Choroba Alzheimerera (ChA)** – stosowanie estrogenów może opóźniać rozwój lub wpływać na zmniejszenie ryzyka choroby, nie poprawia natomiast jej przebiegu. Wydaje się, że terapia estrogenami w celach skutecznej prewencji ChA powinna rozpocząć się we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Jednak, ostatnie doniesienia WHI świadczą o dwukrotnym wzroście ryzyka demencji u kobiet stosujących określony typ estrogenowo-progestagennej HTZ – znamienny wzrost ryzyka obserwowano jedynie w grupie kobiet powyżej 75. roku życia. Potrzeba więcej informacji dotyczących stosowania różnych typów i dawek HTZ oraz wpływu tej terapii na ryzyko ChA w grupie młodszych kobiet po menopauzie.
3. **Rak jajnika** – dane dotyczące stosowania samych estrogenów świadczą o wzroście ryzyka tego nowotworu w przypadku terapii trwającej powyżej 10 lat, natomiast ciągła, estrogenowo-progestagenna HTZ wydaje się nie wpływać w sposób widoczny na to ryzyko. Problem ten wymaga jednak dalszych badań, co w przyszłości może wpłynąć na modyfikację stosowanej obecnie terapii.
4. **Jakość życia** – istniejące doniesienia są sprzeczne (poprawa lub jej brak), a niespójność dostępnych danych wynika m.in. z różnych, niejednorodnych, i tym samym trudnych do porównania, metod badawczych, obecności silnego efektu placebo oraz czynników zewnętrznych, które w sposób oczywisty różnicują ostateczny efekt terapeutyczny.

**Rekomendacje Zarządu Głównego PTG
w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (10.07.2004 r.)**

W dniach 9 i 10 lipca odbyło się spotkanie Grupy Ekspertów powołanej przez Zarząd Główny PTG, w celu oceny sytuacji i aktualnych poglądów czołowych ekspertów światowych prezentowanych w odbytych w tym roku kongresach oraz prezentowanych w publikacjach w znaczących pismach naukowych.

Powodem spotkania Grupy Ekspertów Zarządu Głównego PTG, trzeciego z kolei w tej sprawie, jest troska o właściwe poinformowanie polskiego środowiska ginekologicznego o nowych poglądach i wynikających z nich zmianach w zakresie opieki menopauzalnej.

Zespół Ekspertów Zarządu Głównego liczy, że wiadomości te zostaną, dzięki Koleżankom i Kolegom Ginekologom, przekazane pacjentkom oczekującym na kompetentną i prawdziwą informację o aktualnym stanie wiedzy dotyczącym znaczenia i bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w opiece nad kobietą w okresie menopauzy..

W skład Zespołu Ekspertów PTG weszli:

Prof. T. Pertyński – Przewodniczący

Prof. R. Dębski - Uczestnicy

Prof. K. Drews

Prof. A. Jakimiuk

Prof. J.Kotarski

Prof. T. Paszkowski

Prof. St. Radowicki

Prof. M. Spaczyński

Prof. M. Szamatowicz

Grupa Ekspertów Zarządu Głównego PTG zaleca następujące wytyczne:

1. Do wyników publikowanych badań należy podchodzić z pewną ostrożnością, a rezultatów tych badań nie można ekstrapolować w sposób prosty na wszystkie kobiety w wieku menopauzalnym, dotyczy to zwłaszcza młodszej grupy kobiet po menopauzie.
2. Biorąc pod uwagę, że nie ma badań obejmujących zastosowanie innych preparatów hormonalnych, doskonalszych epidemiologicznie i lepiej zaplanowanych, opublikowane już wyniki muszą jednak wpłynąć na poglądy lekarzy zajmujących się okresem menopauzalnym życia kobiety.
3. Należy przyjąć, że hormonalna terapia zastępcza może być zastosowana u kobiet przy istnieniu wskazań do niej oraz po rozważeniu korzyści i ewentualnego ryzyka jej zastosowania.
4. Według aktualnego stanu wiedzy wskazaniami do HTZ są:
 - a. objawy wypadowe
 - b. dolegliwości wynikające z atrofii narządów układu moczowo-płciowego
 - c. zapobieganie i leczenie osteopenii i osteoporozy
 - d. przedwczesna menopauza.

5. Stosować należy daleko idącą indywidualizację hormonalnej terapii zastępczej uwzględniając wiek, choroby towarzyszące oraz drogę podania, rodzaj stosownych preparatów i ich dawkę.

Wyniki publikowanych prac, a szczególnie wyniki zamkniętego ramienia estrogenowego WHI (kwiecień 2004), wydają się wskazywać na konieczność stosowania nowych, bezpieczniejszych progestagenów w kombinacji z preparatami estrogennymi. Wyniki opublikowanych ostatnio badań wymagają nowego spojrzenia na bezpieczeństwo długotrwałej progestagenoterapii.
6. Podstawą hormonalnej terapii zastępczej jest korzystne działanie estrogenów. U kobiet w okresie przedmenopauzalnym zaleca się stosować sekwencyjną terapię estrogenowo-progestagenową z możliwością wykorzystania hormonalnej antykoncepcji. U kobiet w okresie pomenopauzalnym z zachowaną macicą należy stosować sekwencyjną lub ciągłą złożoną terapię estrogenowo-progestagenową. Ważne jest, aby dobierać preparaty z progestagenami o jak najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa.
7. U kobiet po usunięciu macicy uzasadnienie ma stosowanie estrogenów.
8. HTZ należy rozpoczynać niezwłocznie po wystąpieniu wskazań, od możliwie najniższych, skutecznych dawek estrogenów i progestagenów. Tj.- niskodawkowe preparaty antykoncepcyjne, sekwencyjna HTZ oraz ciągła.
9. Nie ma dowodów na wyższość którejkolwiek z dróg podawania HTZ w zakresie skuteczności zarówno co do redukcji-eliminacji objawów wypadowych, jak i osteoprotekcji. Wybór drogi podania HTZ należy opierać na sytuacji klinicznej z uwzględnieniem czynników ryzyka i preferencji pacjentki. Zastosowanie różnych dróg podania może przynieść różny efekt metaboliczny. Konsekwencją tego mogą być różnice w częstości występowania powikłań zwłaszcza zakrzepowo zatorowych. Wybór drogi podania HTZ, podobnie jak wybór substancji czynnych i dawek, powinien być indywidualizowany.
10. Wieloletnie stosowanie HTZ wiąże się z niewielkim wzrostem zachorowalności na raka gruczołu piersiowego. Dla przedłużenia jej stosowania należy dokonywać corocznej oceny wskazań, przeciwwskazań w trakcie rozmowy z pacjentką.
11. Celem osiągnięcia najkorzystniejszego efektu terapeutycznego wskazaniem jest, by w wielu przypadkach łączyć HTZ z innymi typami terapii jak np. statyny, bisfosfoniany. Zaleca się zmianę trybu życia, zwiększoną aktywnością fizyczną, zmianę diety oraz leczenie otyłości.
12. W przypadkach niemożności włączenia HTZ alternatywą dla określonego problemu wieku menopauzalnego mogą być preparaty z grupy SERM (m.in. raloxifen), tibolon czy inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny.
13. Prowadzenie HTZ wymaga:
 - regularnych (nie rzadziej niż raz do roku) kontroli lekarskich,
 - corocznej oceny stanu gruczołów sutkowych (badanie palpacyjne, mammografia i/lub USG)

- badanie ginekologiczne i ultrasonograficzne miednicy mniejszej
- badanie cytoonkologiczne nie rzadziej niż raz na trzy lata
- inne badania dodatkowe mają zastosowanie w wybranych przypadkach

14. Przeciwwskazaniami do HTZ są:

- Czynna choroba zakrzepowo-zatorowa
- Niewydolność wątroby
- Niezdiagnozowane krwawienia z narządów płciowych
- Czynna estrogenozależna choroba nowotworowa
- Niestabilna choroba wieńcowa

*Prezes
Zarządu Głównego
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego*

prof.dr hab.n.med. Marek Spaczyński