

Hormonalna terapia menopauzalna w pytaniach i odpowiedziach – poradnik dla lekarzy różnych specjalności

Tomasz Paszkowski¹, Małgorzata Bińkowska², Romuald Dębski³,
Magdalena Krzyczkowska-Sendrakowska⁴, Violetta Skrzypulec-Plinta⁵, Wojciech Zgliczyński⁶

¹III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

³II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

⁴Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

⁵Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁶Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Poradnik ten jest przeznaczony dla lekarzy różnych specjalności, którzy w swojej praktyce spotykają pacjentki cierpiące z powodu objawów menopauzalnych. Jego autorzy, stanowiący Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy, udzielają odpowiedzi na pytania dotyczące zagadnień, których znajomość jest niezbędna do inicjowania i prowadzenia hormonalnej terapii menopauzalnej według nowoczesnych algorytmów.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia menopauzalna, leczenie hormonalne.

Tłumaczenie artykułu: Paszkowski T, Bińkowska M, Dębski R, Krzyczkowska-Sendrakowska M, Skrzypulec-Plinta V, Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers – a manual for physicians of various specialties. *Menopause Rev* 2019; 18 (1): 1-8. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84150>

Wstęp

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy (PTMA) w składzie autorów tego poradnika dedykuje to opracowanie lekarzom reprezentującym różne specjalności, którzy w swojej praktyce spotykają pacjentki cierpiące z powodu objawów menopauzalnych. Poradnik ten oparliśmy na najnowszych rekomendacjach/stanowiskach różnych gremiów eksperckich, reprezentujących takie opiniotwórcze instytucje, jak: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *North American Menopause Society* (NAMS), *International Menopause Society* (IMS), *American College of Endocrinology* (ACE), Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) czy PTMA. Aby poradnik ten miał jak największą wartość praktyczną, aktualny stan wiedzy na temat hormonalnej terapii menopauzalnej (HTM) postanowiliśmy przedstawić w formie pytań i odpowiedzi. Dotyczą one zagadnień, których znajomość jest niezbędna do inicjowania i prowadzenia HTM według

nowoczesnych algorytmów, a jednocześnie w myśl starej maksymy *primum non nocere*.

Jaki jest cel hormonalnej terapii menopauzalnej?

Nadrzędnym celem HTM jest poprawa jakości życia kobiet poprzez łagodzenie/eliminację objawów menopauzalnych oraz profilaktyka odległych następstw niedoboru estrogenów [1–4].

Hormonalna terapia menopauzalna jest indywidualnym wyborem dotyczącym poprawy jakości życia i priorytetów zdrowotnych, z uwzględnieniem wielu dodatkowych czynników, takich jak wiek, czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki, ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i raka piersi. Podstawą do podjęcia decyzji o terapii i jej rodzaju jest indywidualizacja uwzględniająca stan zdrowia kobiety, jej priorytety, określone korzyści, czynniki ryzyka i potencjalne zagrożenia [1–5].

Adres do korespondencji:

Prof. Tomasz Paszkowski, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Polska, e-mail: tomasz.paszkowski@am.lublin.pl

Nadestano: 6.03.2019

Zaakceptowano: 22.03.2019

Jakie są wskazania do zastosowania hormonalnej terapii menopauzalnej?

Wskazania do terapii są następujące:

1. Objawy menopauzalne, a szczególnie umiarkowane i nasilone objawy wazomotoryczne.
2. Objawy tzw. urogenitalnego zespołu menopauzalnego – najczęściej suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, nykturia, parcia nagłe, nawracające stany zapalne pochwy i pęcherza moczowego. Skuteczne jest zarówno podawanie estrogenów działających ogólnoustrojowo, jak i stosowanych miejscowo, a niekiedy zasadne jest równoczesne wykorzystanie obu dróg podawania hormonów. Jeżeli jedynym uzasadnieniem HTM są objawy atrofii urogenitalnej lub występują przeciwwskazania do systemowego podawania hormonów, zalecane jest zastosowanie estrogenoterapii miejscowej.
3. Pierwotna niedoczynność jajników: przedwczesna i wczesna menopauza – leczenie powinno być kontynuowane do ukończenia przez pacjentkę co najmniej 51. roku życia.
4. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie, szczególnie do 60. roku życia. Postępowanie jest skuteczne zarówno w prewencji utraty masy kostnej (również przy zastosowaniu dawek ultraniskich), jak i zmniejszeniu częstości złamań, w tym kręgosłupa i szyjki kości udowej (dawka standardowa). Efekty utrzymują się wyłączenie w okresie podawania estrogenów. Po przerwaniu leczenia obserwuje się przyspieszenie utraty masy kostnej typowe dla okresu menopauzy.
5. Profilaktyka zaburzeń ogólnoustrojowych związanych z niedoborem estrogenów, które nasilają się w okresie pomenopauzalnym; zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, pod warunkiem rozpoczęcia terapii w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie kilku pierwszych lat po ostatniej miesiączce.

Jak hormonalna terapia menopauzalna wpływa na mózg?

Struktury i funkcje mózgu są estrogenowrażliwe. Estrogeny działają ochronnie na neurony, zmniejszając stres oksydacyjny, wspierając formowanie nowych neuronów i synaps oraz wpływając na zdolności przebudowy i naprawy struktur mózgu lub jego uszkodzeń. Estrogeny regulują system bioenergetyczny mózgu – estradiol zwiększa wychwytywanie glukozy i podtrzymuje w mózgu proces wykorzystania energii z glukozy. Przy niedoborze estrogenów wytwarza się tzw. stan hipometaboliczny mózgu, który oznacza jego niedostateczne zaopatrzenie w glukozę i konieczność czerpania energii z przemian lipidów, co sprzyja rozwojowi choroby Alzheimera [6].

Jak hormonalna terapia menopauzalna wpływa na metabolizm?

Estradiol zwiększa wychwyt glukozy przez różne tkanki – po podaniu tego hormonu zwiększa się wrażliwość na insulinę. U kobiet z cukrzycą stosujących w okresie menopauzy leczenie hormonalne podwyższone stężenia glukozy, insuliny i lipidów ulegają obniżeniu w porównaniu z kobietami niestosującymi hormonów [6, 7].

Estrogeny odgrywają znaczącą rolę w gospodarce energetycznej organizmu także przez oddziaływanie na neurony w podwzgórze: pobudzają ośrodek hamowania łaknienia i hamują ośrodek łaknienia oraz mają wpływ na rozkład tkanki tłuszczowej. Kobiety z niedoborem estrogenów częściej przybierają na wadze i dochodzi u nich do przebudowy tkanki tłuszczowej na korzyść tkanki brzusznej. Niedobór estrogenów przyczynia się do zwiększenia masy ciała po menopauzie [8].

Czy estrogeny mają działanie kardioprotekcyjne?

Terapia estrogenowa rozpoczęta w okresie tzw. optymalnego okna terapeutycznego (czyli poniżej 60. roku życia lub mniej niż 10 lat od ostatniej miesiączki) wpływa korzystnie na czynność naczyń, stężenie cholesterolu oraz metabolizm węglowodanów, co zmniejsza częstość epizodów wieńcowych, zawałów mięśnia sercowego i ogólną umieralność. Rozpoczęcie HTM po 60. roku życia lub powyżej 10 lat od ostatniej miesiączki może prowadzić do wzrostu częstości występowania epizodów wieńcowych, zwłaszcza w ciągu pierwszych dwóch lat terapii [1, 9–11].

Jakie jest miejsce hormonalnej terapii menopauzalnej w prewencji i leczeniu osteoporozy?

Hormonalna terapia menopauzalna to skuteczna i właściwa metoda zapobiegania złamaniom osteoporotycznym u kobiet przed 60. rokiem życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki.

Terapia ta jest postępowaniem pierwszego rzutu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u kobiet z przedwczesną menopauzą oraz do 60. roku życia. Standardowa dawka estrogenów zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, szyjki kości udowej i innych złamań pozakręgosłupowych. Dawka niska i ultraniska, niezależnie od drogi podania, wpływają korzystnie na gęstość masy kostnej. Efekt ten utrzymuje się przez cały okres suplementacji i zanika po odstawieniu terapii [4].

Jakie są bezwzględne przeciwwskazania do zastosowania systemowej hormonalnej terapii menopauzalnej?

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania HTM są:

- 1) ciąża,

- 2) nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy do czasu ustalenia przyczyny,
- 3) wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej,
- 4) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- 5) przebyty zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa,
- 6) przebyty udar mózgu,
- 7) aktywna choroba wątroby, niewydolność wątroby,
- 8) estrogenozależna choroba nowotworowa, czynna lub przebyta.

Przeciwwskazaniem do podawania progestagenów jest oponiak mózgu [1, 2, 4].

Czy hormonalna terapia menopauzalna zwiększa ryzyko raka piersi?

Prawdopodobny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi pod wpływem terapii estrogenowo-progestagenowej jest niewielki (< 1 przypadek/1000 kobiet/rok) i jest porównywalny z ryzykiem wywołanym przyrostem masy ciała po menopauzie o 5 kg czy regularnym spożywaniem wysokoprocetowych napojów alkoholowych. Bardzo istotna wydaje się rola progestagenu i schematu jego podawania. Najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazano dla progesteronu i dydrogesteronu oraz terapii sekwencyjnej w porównaniu z ciągłą [1, 4].

Na podstawie obecnego stanu wiedzy nie zaleca się stosowania HTM u kobiet po leczeniu raka piersi.

Jaki jest wpływ hormonalnej terapii menopauzalnej na ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz udaru niedokrwiennego?

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest jednym z dwóch najważniejszych potencjalnych powikłań HTM. Jej ryzyko rośnie wraz z wiekiem kobiety, BMI (> 30 kg/m² – prawie trzykrotny wzrost) oraz dawką estrogenów i jest największe w pierwszym roku stosowania terapii. W badaniu WHI obserwowano dodatkowe 11 przypadków/10 000 kobiet dla terapii estrogenowo-progestagenowej i 4 dodatkowe przypadki/10 000 wśród kobiet w wieku 50–59 lat stosujących same estrogeny [4, 12, 13].

Ryzyko ŻChZZ i udaru niedokrwiennego wzrasta przy doustnej HTM, ale u kobiet przed 60. rokiem życia bezwzględne ryzyko jest małe. Wykazano mniejsze ryzyko lub prawdopodobny brak jego wzrostu przy zastosowaniu terapii przezskórnej.

Wykonywanie badań koagulologicznych w kierunku trombofilii może być zalecane przy obciążonym wywiadzie osobistym i rodzinnym.

Jakie są najczęstsze przyczyny rezygnacji ze stosowania hormonalnej terapii menopauzalnej?

Zaledwie co piąta kobieta otrzymująca HTM kontynuuje ją dłużej niż dwa lata. Najczęstszym objawem

niepożądanym, a zarazem najczęstszym powodem wczesnych dyskontynuacji HTM, są nieprawidłowe krwawienia z macicy, szczególnie podczas terapii złożonej ciągłej. Jakkolwiek jest to zwykle objaw krótkotrwały i niegroźny, stanowi przyczynę prawie co drugiego przerwania terapii hormonalnej.

Istnieje wiele przyczyn nieprawidłowych krwawień z macicy podczas HTM. Wśród nich najczęstsze są:

- błędy użytkowniczkki podczas przyjmowania HTM,
- brak synchronizacji z endogenną czynnością jajników,
- nieoptymalna kompozycja E + P (np. zbyt wysoka dawka estrogeny, zastosowanie schematu ciągłego u pacjentki przedmenopauzalnej lub krótko po menopauzie),
- atrofia endometrium,
- nierozpoznane wcześniej zmiany organiczne, takie jak polip endometrialny, hiperplazja/rak endometrium, mięśniaki macicy czy *vaginitis atrophica*.

Jak długo można stosować hormonalną terapię menopauzy?

Dawka i czas trwania HTM powinny być indywidualizowane, zależnie od celów terapii i względów jej bezpieczeństwa [4].

Zalecana jest najmniejsza skuteczna dawka estrogenów. Większość spośród najnowszych rekomendacji nie ogranicza arbitralnie czasu stosowania HTM – kontynuacja zależy od stanu zdrowia, indywidualnych korzyści oraz ryzyka i decyzji dobrze poinformowanej pacjentki. Zdaniem ekspertów PTMA dłuższe stosowanie HTM ze względu na objawy i/lub preferencje kobiety jest możliwe, gdy długotrwałe indywidualne korzyści wynikające z poprawy jakości życia i zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób przewlekłych przeważają nad potencjalnym ryzykiem [1, 2]. Uzasadnieniem do przerwania terapii jest wystąpienie przeciwwskazań do jej stosowania, brak akceptacji pacjentki lub niemożność wykonywania badań kontrolnych niezbędnych do bezpiecznej kontynuacji leczenia.

Jeżeli jedyną motywacją kobiety była eliminacja objawów wypadowych, to jedynym sposobem określenia celowości kontynuacji HTM jest przerwa w suplementacji hormonalnej i samoocena nasilenia dolegliwości menopauzalnych, ewentualnie obiektywizowana za pomocą walidowanej skali (np. skala Greene'a). Ponownie występujące dolegliwości menopauzalne pogarszające jakość życia są wskazaniem do powrotu do HTM.

Od jakiej dawki estradiolu należy rozpocząć hormonalną terapię menopauzalną?

Hormonalną terapię menopauzalną można stosować w dawkach standardowych, niskich lub ultraniskich. Ze względu na ryzyko występowania działań niepożądanych powinno się dążyć do stosowania naj-

mniejszych skutecznych dawek hormonów. Przy obecnym stanie wiedzy za dawkę standardową uznaje się 2 mg estradiolu (E_2) podawanego doustnie i 50 μg E_2 podawanego przezskórnie. Dawka niska to 1 mg E_2 doustnie lub 25–37,5 μg E_2 przezskórnie. Dawka ultraniska to 0,5 mg E_2 doustnie lub 14 μg E_2 przezskórnie. Najprostszą metodą oceny skuteczności leczenia jest obserwacja reakcji kobiety i eliminacji występujących u niej objawów menopauzalnych w zależności od dawki w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy. Istnieje wyraźna zależność pomiędzy wysokością dawki estrogenów a stopniem i czasem eliminacji lub łagodzenia tych objawów. Najniższą dawką zmniejszającą w istotny statystycznie sposób częstość uderzeń gorąca jest dawka ultraniska, czyli 0,5 mg estradiolu. Dalsze zmniejszanie dawki prowadzi do utraty efektu terapeutycznego [2].

Dawka terapeutyczna może zależeć od wieku i typu menopauzy (naturalna czy operacyjna). Kobiety młodsze częściej wymagają podawania wyższych dawek, natomiast kobiety w okresie pomenopauzalnym na ogół czują się lepiej po zastosowaniu niskich lub ultraniskich dawek estrogenów.

W załączniku do niniejszego poradnika znajduje się wykaz dostępnych w Polsce preparatów do estrogenowo-progestagenowej HTM uszeregowanych według dawki zawartych w nich estrogenów.

Jakie znaczenie ma droga podawania hormonów w ramach hormonalnej terapii menopauzalnej?

Substytucja hormonalna może być prowadzona drogą doustną, przezskórną, domięśniową i dopochwową. Obecnie w Polsce nie są dostępne implanty podskórne i pierścienie dopochwowe zawierające estradiol. Progestagen może być również podany bezpośrednio do jamy macicy za pomocą systemów uwalniających lewonorgestrel (LNG-IUS). Najpowszechniejszym sposobem podawania hormonów jest podaż doustna. Wiąże się ona z wyraźniejszym korzystnym wpływem na parametry gospodarki lipidowej, z drugiej jednak strony częściej prowadzi do występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Przezskórna HTM może być podawana w postaci plastrów, żeli lub sprayu. Plastry dostępne w Polsce zawierają albo sam estradiol, albo estradiol z octanem noretysteronu i mogą być stosowane w schemacie sekwencyjnym lub ciągłym. Żele oraz spraye dostępne w Polsce zawierają sam estradiol.

W Polsce dostępny jest jeden preparat podawany domięśniowo co 4–6 tygodni, zawierający estradiol i siarczan prasteronu, czyli prekursor dla syntezy dehydroepiandrosteronu. Preparat ten, tak samo jak leki zawierające sam estradiol, u kobiet z zachowaną macicą powinien być uzupełniany progestagenem.

Istnieje wiele uzasadnień medycznych zastosowania postaci przezskórnych lub domięśniowych. Należą

do nich: choroby wątroby, dróg żółciowych i przewodu pokarmowego, nadciśnienie tętnicze, hipertriglicerydemia i polipragmazja. Stwierdzono, że terapia transdermalna nie zwiększa ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych ani gęstości mammograficznej [1, 2, 14].

Jakie znaczenie ma dobór progestagenów w ramach złożonej hormonalnej terapii menopauzalnej?

Jedynym uzasadnieniem do podawania progestagenów w ramach HTM jest protekcja rozrostów endometrium. Kobiety po usunięciu macicy lub nadszyjkowej amputacji trzonu macicy powinny otrzymywać same estrogeny. Złożona estrogenowo-progestagenowa HTM wiąże się z nieco wyższym ryzykiem rozwoju raka piersi i mniej korzystnym efektem kardioprotekcyjnym. Wybór rodzaju progestagenu i drogi jego podawania zależy od profilu bezpieczeństwa metabolicznego oraz preferencji pacjentki. Najkorzystniejsza metabolicznie i najmniej zwiększająca ryzyko rozwoju raka piersi jest HTM zawierająca progesteron lub dydrogesteron. Progestageny pochodne testosteronu mają korzystny wpływ na gęstość masy kostnej. Istnieją opracowania sugerujące, że progestageny z tej grupy mogą korzystnie oddziaływać na jakość życia seksualnego. Progestageny o aktywności antyandrogennej mają zastosowanie u kobiet z hirsutyzmem [1–4].

Czym się kierować przy wyborze schematu hormonalnej terapii menopauzalnej?

U kobiet z zachowaną macicą HTM składająca się z estrogenu i progestagenu może być podawana w schemacie sekwencyjnym lub ciągłym. Wybór sposobu podawania hormonów jest niezależny od drogi ich przyjmowania.

Schemat sekwencyjny może polegać na podawaniu leku przez 21 dni, podczas których początkowo przyjmowane są same estrogeny, a przez ostatnie 10–12 dni estrogeny z progestagenem. W okresie 7-dniowej przerwy w podawaniu hormonów występuje krwawienie z odstawienia. Ten sposób terapii jest korzystny tylko we wczesnej perimenopauzie. Ze względu na wyraźne obniżenie stężenia estrogenów i występujące niekiedy dolegliwości wypadowe pod koniec 7-dniowej przerwy od późnej perimenopauzy powszechnie stosowany jest schemat ciągłego podawania estrogenów uzupełnione go 12–14-dniową wstawką progestageną. Bezpośrednio po zakończeniu jednego opakowania rozpoczyna się przyjmowanie kolejnego. Do krwawienia z odstawienia progestagenu dochodzi najczęściej w pierwszych dniach przyjmowania kolejnego opakowania leku.

Schematy sekwencyjne stosowane są najczęściej u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem czynności jajników i u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Schemat ciągły polega na równoległym podawaniu estrogenów i progestagenów, zazwyczaj w niższej dawce jednorazowej. W konsekwencji ciągłej podaży progestagenów dochodzi do atrofii błony śluzowej trzonu macicy i nie występują krwawienia z odstawienia. Należy się jednak liczyć z ryzykiem pojawienia się niekontrolowanych plamień z macicy. Częstość ich występowania zmniejsza się w miarę trwania terapii, niemniej należy pamiętać, że brak krwawień w terapii ciągłej jest trudny do uzyskania u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z mięśniakami macicy, krwotocznymi miesiączkami w przeszłości oraz przyjmujących leki wpływające na układ krzepnięcia (leki przeciwkrzepliwe, antyagregacyjne).

Schemat ciągły stosowany jest u kobiet, które nie chcą już mieć krwawień z macicy, w okresie pomenopauzalnym, najlepiej co najmniej rok po ostatniej miesiączce. Kobietom chcącym zachować krwawienia z macicy oraz takim, które nie akceptują plamień przy terapii ciągłej, można w okresie pomenopauzalnym podawać HTM w schemacie sekwencyjnym.

Podstawą wyboru rodzaju HTM powinna być indywidualizacja – dostosowanie terapii do potrzeb, czynników ryzyka i preferencji kobiety [1, 2].

Jakie badania należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania hormonalnej terapii menopauzalnej?

1. Zebranie medycznego wywiadu osobistego (choroby, operacje, leki, przeszłość położnicza, w tym nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa) i rodzinnego (choroby nowotworowe, choroby naczyń tętniczych i żylnych, osteoporoza).
2. Badanie fizykalne z pomiarem masy ciała i BMI, ciśnienia tętniczego, ewentualnie wskaźnika talia–biodro.
3. Badanie ginekologiczne z pobraniem wymazu cytologicznego i przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym.
4. Badanie palpacyjne piersi i weryfikacja aktualnych badań obrazowych (mammografia i/lub ultrasonografia). Aktualny wynik badania mammograficznego lub ultrasonograficznego piersi nie zwalnia lekarza z przeprowadzenia badania palpacyjnego.
5. Badania stężenia glukozy i cholesterolu całkowitego, a w razie występowania czynników ryzyka lub nieprawidłowości wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT), najlepiej z oceną profilu lipidowego.
6. W sytuacjach wątpliwych ocena (nawet powtarzana) stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu, a w wybranych przypadkach stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) (u kobiet po histerektomii, stosujących antykoncepcję hormonalną, w trakcie leczenia hormonalnego).
7. W wybranych sytuacjach klinicznych uzasadnione może być poszerzenie spektrum badań o: ocenę stę-

żenia hormonu tyreotropowego (TSH), transaminaz, bilirubiny czy parametrów układu krzepnięcia, ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej, ocenę układu żylnego kończyn dolnych, badanie tętnic szyjnych, densytometrię czy badanie predyspozycji genetycznych do wystąpienia raka piersi i jajnika. W większości przypadków nie ma jednak konieczności wykonywania ww. badań przed rozpoczęciem HTM [2].

Jakie badania i jak często należy wykonywać podczas prowadzenia hormonalnej terapii menopauzalnej?

Pierwsze badanie kontrolne zalecane jest po 3–4 miesiącach terapii. Służy ono ocenie skuteczności, występowania objawów ubocznych, korekcy składowych, dawki lub drogi podania oraz wyjaśnieniu ewentualnych wątpliwości. Każda kobieta otrzymująca HTM powinna najrzadziej raz w roku poddać się badaniom kontrolnym. Po zebraniu wywiadu i badaniu ogólnym, pomiary ciśnienia tętniczego i masy ciała pacjentka powinna zostać zbadana ginekologicznie. Badanie cytologiczne należy powtarzać w grupach niskiego ryzyka raz na 3 lata, a w grupach podwyższonego ryzyka co roku. Przezpochwowe badanie ultrasonograficzne nie jest niezbędne u pacjentek z prawidłowym rytmem i nasileniem krwawień w terapii sekwencyjnej oraz z brakiem krwawień przy stosowaniu terapii ciągłej. Co roku pacjentka powinna zostać poddana badaniu palpacyjnemu gruczołów piersiowych i powinna być kierowana na badanie obrazowe piersi. Podstawowym badaniem w przesiewowej diagnostyce raka piersi jest mammografia, jeżeli jednak jej wynik wskazuje na wyższą czułość diagnostyki ultrasonograficznej, może być ona wykonywana zamiennie lub łącznie z badaniem radiologicznym.

Częstość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych zależy od wyników badań wstępnych. Należy pamiętać, że u kobiet po 45. roku życia przesiewową ocenę stężenia glukozy i cholesterolu powinno się przeprowadzać nie rzadziej niż co 5 lat. W przypadku nieprawidłowości należy zlecić oznaczenie glukozy po doustnym obciążeniu 75 g (OGTT) oraz pełnego lipidogramu. U kobiet z cukrzycą, upośledzoną tolerancją glukozy, otyłością, nadciśnieniem tętniczym i innymi czynnikami ryzyka miażdżycy powinno się wykonywać to badanie odpowiednio częściej [2].

Jak powinna być prowadzona hormonalna terapia menopauzalna u kobiet po usunięciu trzonu macicy?

Hormonalna terapia menopauzalna u kobiet po usunięciu macicy/trzonu macicy polega na ciągłym podawaniu stałej dawki samego estrogenów. W przypadku

tych pacjentek nie ma żadnego uzasadnienia do równoległego podawania progestagenu czy robienia przerw w stosowaniu hormonów [1, 2, 4].

Jak należy stosować hormonalną terapię menopauzalną u pacjentek z przedwczesną niewydolnością jajników?

U kobiet z przedwczesną niewydolnością jajników ogólnoustrojowa HTM jest zalecana co najmniej do średniego populacyjnego wieku menopauzy.

Przedwczesna menopauza dotyczy 1% kobiet poniżej 40. roku życia, a wczesna – 5% pacjentek poniżej 45. roku życia. Z reguły skuteczna jest dawka standardowa (odpowiadająca 2 mg E₂ doustnie) w celu likwidacji objawów menopauzalnych, a zarazem zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy. Korzyści z terapii są bardzo duże, a profil bezpieczeństwa na ogół korzystny [1, 4].

Jak sobie radzić z pacjentką, u której po wdrożeniu systemowej hormonalnej terapii menopauzalnej nie ustępują objawy miejscowe (np. suchość pochwy, dyspareunia)?

Na urogenitalny zespół menopauzalny (UZM) składają się takie objawy, jak: suchość, podrażnienie, pieczenie, dyzuria, dyspareunia i nawracające stany zapalne. Niskodawkowa miejscowa terapia estrogenowa jest skuteczniejsza (80–90%) niż terapia systemowa (75%). U pacjentek ze wskazaniami do systemowej HTM należy liczyć się z faktem, że taka terapia w ok. 30–40% nie eliminuje objawów UZM. W takich przypadkach obok terapii systemowej należy rozważyć terapię miejscową, tj. dopochwowo podawanie estriolu lub estradiolu. Terapia miejscowa nie wymaga uzupełniania dodatkiem progestagenu. Nie podlega ona również ograniczeniom, jeśli chodzi o czas rozpoczęcia terapii i długość jej prowadzenia [4, 15].

Dostępne w Polsce preparaty podawane drogą dopochwową działają miejscowo i mają minimalny albo wręcz żaden efekt ogólnoustrojowy. Można przyjąć, że nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do miejscowej terapii UZM [2]. W przypadku nawrotowych stanów zapalnych pochwy występujących w konsekwencji atrofii celowe jest równoczesne podawanie probiotyków i/lub miejscowych preparatów kwasu hialuronowego.

Czy istnieją skuteczne alternatywy dla hormonalnej terapii menopauzalnej, np. w postaci terapii roślinnych?

Hormonalna terapia menopauzalna jest najskuteczniejszą metodą leczenia objawów naczynioruchowych

w każdym wieku, przy czym relacja korzyści do ryzyka jest najlepsza do 60. roku życia lub do 10 lat od ostatniej miesiączki – tylko pod względem rozpoczęcia terapii.

Najnowsze metaanalizy wskazują na ograniczoną moc dowodową dotychczas opublikowanych badań poświęconych zastosowaniu fitoterapii w medycynie menopauzy. Składa się na to nie tylko niedoskonała konstrukcja tych badań, lecz także wyjątkowo silnie zaznaczony w tym obszarze terapeutycznym efekt placebo. Konkluzje tych metaanaliz należy interpretować jako brak jednoznacznych dowodów na skuteczność preparatów fitoestrogenowych, ale jednocześnie brakuje dowodów na ich nieskuteczność. Nieco lepszy jest poziom wiarygodności danych na temat profilu tolerancji i bezpieczeństwa preparatów fitoestrogenowych. Większość dostępnych badań poświęconych temu problemowi dostarcza dowodów wskazujących na to, że długotrwała terapia tymi preparatami jest dobrze tolerowana i bezpieczna. Teza o całkowitym bezpieczeństwie onkologicznym stosowania fitoestrogenów, a szczególnie soi, wymaga jednak udowodnienia [16].

Zespół Ekspertów PTMA wyraził następujące stanowisko: “Warto rozważyć zastosowanie fitoestrogenów u kobiet, których jakość życia uległa istotnemu pogorszeniu z powodu objawów związanych z menopauzą, a które nie mogą lub nie chcą stosować hormonalnej terapii menopauzalnej opartej na podawaniu systemowym estrogenów i/lub progestagenów”.

Kto może wypisywać recepty na leki do hormonalnej terapii menopauzalnej?

Leki do HTM może wypisywać każdy lekarz, również lekarze POZ. Ze względu na problem bariery dostępności tego typu terapii ważne jest, aby inicjowanie/prowadzenie HTM u pacjentek z niskim poziomem ryzyka angażowała się jak największa liczba lekarzy różnych specjalności.

Piśmiennictwo

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109-150.
2. Bińkowska M, Dębski R, Paszkowski T, et al. Guidelines for menopausal hormone therapy: recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society. *Przeegl Menopauzalny* 2014; 13: 1-12.
3. Cobin RH, Goodman NF. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update. *Endocr Pract* 2017; 23: 869-880.
4. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-753.
5. Woods NF, Utian W. Quality of life, menopause, and hormone therapy: an update and recommendations for future research. *Menopause* 2018; 25: 713-720.
6. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013; 34: 309-338.

7. Palin SL, Kumar S, Sturdee DW, Barnett AH. HRT in women with diabetes – review of the effects on glucose and lipid metabolism. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 67-77.
8. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017; 38: 173-188.
9. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in prospective. *Climacteric* 2012; 15: 217-228.
10. Kornacewicz-Jach Z, Czarnecka 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. *Przeegl Menopauzalny* 2007; 5: 253-257.
11. 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: 1465-1477.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). nice.org.uk/guidance/qs143. 9 February 2017.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
14. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018; 168: 83-95.
15. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
16. Paszkowski T, Woźniakowska E, Paszkowski M. Fitoestrogeny w łagodzeniu objawów okresu menopauzy – skuteczność, profil tolerancji i bezpieczeństwo stosowania według Evidence Based Medicine – stan wiedzy na koniec roku 2014. *Przeegl Menopauzalny* 2014; 139 (supl. 1): 1-10.

Załącznik
Hormonalna terapia menopauzalna – leki dostępne w Polsce
Terapia złożona (estrogenowo-progestagenowa)

Dawki ultraniskie:

0,5 mg E₂ podawane doustnie lub 0,014 mg E₂ podawane przezskórnie

Terapia doustna

Produkt	Forma	Skład i dawka	Rodzaj terapii
Femoston mini®	tabletki	28 tabletek: 0,5 mg E ₂ + 2,5 mg DYD	ciągła

Dawki niskie:

1 mg E₂ podawane doustnie lub 0,025–0,0375 mg E₂ podawane przezskórnie

Terapia doustna

Produkt	Forma	Skład i dawka	Rodzaj terapii
Novofem®	tabletki	16 tabletek: 1 mg E ₂ + 12 tabletek: 1 mg E ₂ + 1 mg NETA	sekwencyjna
Femoston mite®	tabletki	14 tabletek: 1 mg E ₂ + 14 tabletek: 1 mg E ₂ + 10 mg DYD	sekwencyjna
Activelle®	tabletki	28 tabletek: 1 mg E ₂ + 0,5 mg NETA	ciągła
Cliovelle®	tabletki	28 tabletek: 1 mg E ₂ V + 0,5 mg NETA	ciągła
Angeliq®	tabletki	28 tabletek: 1 mg E ₂ + 2 mg DRSP	ciągła
Velbienne mini®	tabletki	28 tabletek: 1 mg E ₂ V + 2 mg DNG*	ciągła
Femoston conti®	tabletki	28 tabletek: 1 mg E ₂ + 5 mg DYD	ciągła

Dawki standardowe:

2 mg E₂ podawane doustnie lub 0,05 mg E₂ podawane przezskórnie

Terapia doustna

Produkt	Forma	Dawki	Rodzaj terapii
Klimonorm®	tabletki	9 tabletek: 2 mg E ₂ V + 12 tabletek: 2 mg E ₂ V + 0,15 mg LNG	sekwencyjna z przerwą 7-dniową
Cyclo-Progynova®	tabletki	11 tabletek: 2 mg E ₂ V + 10 tabletek: 2 mg E ₂ V + 0,5 mg NOR	sekwencyjna z przerwą 7-dniową
Divina®	tabletki	11 tabletek: 2 mg E ₂ V + 10 tabletek: 2 mg E ₂ V + 10 mg MPA	sekwencyjna z przerwą 7-dniową
Trisequens®	tabletki	12 tabletek: 2 mg E ₂ + 10 tabletek: 2 mg E ₂ + 1 mg NETA + 6 tabletek: 1 mg E ₂	sekwencyjna
Femoston®	tabletki	14 tabletek: 2 mg E ₂ + 14 tabletek: 2 mg E ₂ + 10 mg DYD	sekwencyjna
Kliogest	tabletki	28 tabletek: 2 mg E ₂ + 1 mg NETA	ciągła

Terapia przezskórna

Produkt	Forma	Dawki	Rodzaj terapii
System Sequi®	system transdermalny – plastry	4 plastry uwalniające 50 µg E ₂ /dobę + 4 plastry uwalniające 50 µg E ₂ + 170 µg NETA/dobę	sekwencyjna
Fem7 combi®	system transdermalny – plastry	2 plastry uwalniające 50 µg/dobę + 2 plastry uwalniające 50 µg E ₂ + 10 µg LNG/dobę	sekwencyjna
System conti®	system transdermalny – plastry	8 plastrów uwalniających 50 µg E ₂ + 170 µg NETA/dobę	ciągła
Estalis	system transdermalny – plastry	8 plastrów uwalniających 50 µg E ₂ + 140 µg NETA/dobę 8 plastrów uwalniających 50 µg E ₂ + 250 µg NETA/dobę	ciągła

E₂ – estradiol, DYD – dydrogesteron, DNG – dienogest, E₂V – walerianian estradiolu, DRSP – drospirenon, LNG – lewonogestrel, NOR – norgestrel, MPA – octan medroksyprogesteronu, NETA – octan noretysteronu, *2 mg walerianianu estradiolu (E₂V) odpowiada 1,53 mg estradiolu (E₂)

Preparaty do monoterapii estrogenowej dostępne w Polsce

Produkt	Forma	Skład	Dostępne dawki	Producent – dystrybutor w Polsce
Terapia doustna				
Estrofem	tabletki powlekane	17 β -estradiol estradiol półwodny	2 mg	Novo Nordisk
Ovestin	tabletki	estriol	2 mg	Aspen Pharma Trading Limited – MERCK % co. (Organon)
Progynova	tabletki powlekane	walerianian estradiolu	2 mg	Bayer Pharma AG
Terapia przezskórna				
System 50	plaster – system transdermalny 16 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	3,2 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Janssen-Cilag International NV
Oesclim 25	plaster – system transdermalny 11 cm ²	17 β -estradiol	5 mg estradiolu, uwalnia 25 μ g/dobę	Mylan Healthcare
Oesclim 50	plaster – system transdermalny 22 cm ²	17 β -estradiol	10 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Mylan Healthcare
Climara	plaster – system transdermalny 12,5 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	3,9 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Bayer Pharma AG
Fem 7	plaster – system transdermalny	17 β -estradiol estradiol półwodny	1,5 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Teva
Estraderm MX 25	plaster – system transdermalny 11 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	0,75 mg estradiolu, uwalnia 25 μ g/dobę	Novartis Pharma (Merus Labs Luxco II S.à.R.L.)
Estraderm MX 50	plaster – system transdermalny 22 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	1,5 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Novartis Pharma (Merus Labs Luxco II S.à.R.L.).
Estraderm MX 100	plaster – system transdermalny 44 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	3,0 mg estradiolu, uwalnia 100 μ g/dobę	Novartis Pharma (Merus Labs Luxco II S.à.R.L.)
Estradot 37,5	plaster – system transdermalny 3,75 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	0,585 mg estradiolu, uwalnia 37,5 μ g/dobę	Novartis Poland Sp. z o.o.
Estradot 50	plaster – system transdermalny 5 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	0,78 mg estradiolu, uwalnia 50 μ g/dobę	Novartis Poland Sp. z o.o.
Estradot 75	plaster – system transdermalny 7,5 cm ²	17 β -estradiol estradiol półwodny	1,17 mg estradiolu, uwalnia 75 μ g/dobę	Novartis Poland Sp. z o.o.
Estradot 100	plaster – system transdermalny 10 cm ²	17 β -estradiol – estradiol półwodny	1,56 mg estradiolu, uwalnia 100 μ g/dobę	Novartis Poland Sp. z o.o.
Oestrogel	żel	estradiol półwodny	0,06%	Besin
Estreva	żel	estradiol półwodny	0,1%, 0,5 g żelu zawiera 0,5 mg estradiolu półwodnego	Teva Pharmaceuticals
Divigel	żel	estradiol półwodny	0,1%, 0,5 mg/0,5 g 0,1%, 1,0 mg/1,0 g	Orion
Lenzetto	spray – aerozol przezskórny	estradiol półwodny	1 dawka – 90 ml, w tym 1,53 mg estradiolu (co odpowiada 1,58 mg estradiolu półwodnego)	Gedeon Richter