

Hormonalna terapia zastępcza - punkt widzenia kardiologa

Hormone Replacement Therapy - from the cardiological point of view

Summary

The surging popularity of postmenopausal hormone therapy use during the past few decades was largely based on findings from clinical, experimental and observational epidemiological studies. On the basis of this evidence, hormone therapy was often recommended for women who were at high risk of coronary artery disease.

Recent findings from clinical trials examining the relation between postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease have appeared to be widely divergent from the earliest results of observational studies. Neither group of authors has conclusively demonstrated a cardiovascular effect in either direction.

Given the current evidence, hormone therapy should not be initiated or continued for the purpose of preventing cardiovascular disease and long-term use of combined hormones should not be recommended for postmenopausal women of any age for the prevention of any chronic disease.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia, prewencja, badania wieloośrodkowe, choroby sercowo-naczyniowe, kobiety.

Keywords: menopause, hormone therapy, prevention, trials, women, cardiovascular disease.

Dr med. Jadwiga Kłóś
Klinika Kardiologii CMKP w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

Zarówno w Polsce, jak i na w świecie choroby układu krążenia są i, w najbliższym pięćdziesięcioleciu, będą główną przyczyną zgonów wśród kobiet (1,2). Rzadziej występują przed menopauzą, natomiast po menopauzie, wg danych epidemiologicznych, u co drugiej kobiety rozwinie się choroba wieńcowa. Od początku lat sześćdziesiątych ubiegłego stulecia uważano, że hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest uniwersalną interwencją, która znieść może to zagrożenie w znacznym stopniu zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej. Potwierdzały to liczne metaanalizy - w ponad 50 badaniach obserwacyjnych wykazano, że HTZ prawie w 50% znosi ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej (3,4), i co więcej może zmniejszyć ryzyko restenozy po rewaskularyzacji (5). Badania eksperymentalne i kliniczne wspierały tę opinię. Wykazano, że estrogeny korzystnie modyfikują funkcję śródbłonna, stymulują wydzielanie tlenu azotu i prostacykliny, zmniejszają syntezę enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), syntezę reniny i endoteliny-1 oraz wykazują działania blokujące kanał wapniowy (6).

Okazało się, że hamują również rozwój miażdżycy, działając przeciwzapalnie, zmniejszając ilość naczyniowych białek adhezyjnych VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) i ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) i ograniczając tworzenie wolnych rodników. Estrogeny hamują także apoptozę komórek śródbłonna (9), proliferację i migrację komórek mięśni gładkich i zmniejszają migrację fibroblastów w uszkodzonym naczyniu (7,10).

Za klasyczne uznaje się już od lat znane obserwacje dotyczące lipidów - estrogeny korzystnie modyfikują profil lipidowy, zmniejszając podatność lipoprotein o niskiej gęstości na oksydację i zwiększając degradację nadtlenu (8).

Do 1998 r., kiedy ogłoszono wyniki przełomowego randomizowanego badania HERS (Serce i Estrogenowo-Progestagenowa Terapia Zastępcza) (11), panowało ufnie nastawienie do stosowania HTZ. Tylko kilka obserwacji było kontrowersyjnych. Spośród ponad pięćdziesięciu analizowanych prac o charakterze retrospektywnym, w czterech nie wykazano korzyści stosowania HTZ. Hemminki i McPherson stwierdzili wręcz wzrost zachorowalności na chorobę wieńcową (ChW) o 30% (12). W innych doniesieniach zwrócono uwagę, że estrogeny zwiększają stężenie białka C-reaktywnego (CRP) (13), a nieco później, że u kobiet z nadciśnieniem tętniczym zwiększają stężenie angiotensyny I i II (14). Sygnalizowano, że zwiększają zawartość metaloproteinaz (MMP-2 i 9 - kolagenazy i gelafinazy) w blaszkach miażdżycowych, co może prowadzić do ich destabilizacji i pęknięcia (15).

Pojawiły się również doniesienia sugerujące skuteczność HTZ tylko u kobiet bez czynników ryzyka CHW, z komentarzem, że obecność czynników ryzyka obniża skuteczność stosowanej HTZ (16).

Wyniki ogłaszanych kolejno randomizowanych badań, porównujących HTZ z placebo w schorzeniach niekardiologicznych, są zgodne z poprzedzającymi je badaniami obserwacyjnymi. Zgodność dotyczy zapadalności na raka sutka, raka jelita grubego, ryzyka zatorowości płucnej i ryzyka złamań (17). Natomiast wyniki uzyskane w przebiegu stosowania HTZ w chorobach układu krążenia są całkowicie odmienne i w większości niezgodne z oczekiwaniami opartymi na wynikach badań obserwacyjnych, klinicznych i eksperymentalnych. Należy zwrócić uwagę, że niektóre z nich zakończono w planowanym czasie, a niektóre zostały zakończone przedwcześnie.

Prospektywne badania wieloośrodkowe (tab. 1)

Tabela 1. Hormonalna Terapia Zastępcza. Prospektywne badania wieloośrodkowe - układ krążenia					
Badanie	Liczebność	Leczenie	Czas trwania	Pierwotne punkty końcowe	Zakończenie
Prewencja pierwotna					
PEPI (<i>Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention Trial</i>) (18)	875	CEE* 0,625 mg CEE 0,625mg +MPA 2,5mg CEE 0,625 mg+PK* vs placebo	3 lata	Ocena czynników ryzyka	1995
EPAT (<i>Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial</i>) (34)	222	17β-E2	2 lata	szyjna IMT*	2001
PHOREA (<i>Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis trial</i>) (45)	321	17β-E2; 17β-E*2 + 0,025 mg gestodenu 12 dni/mies. 17β-E2 + 0,025 mg/d gestodenu 12 dni co 3 mies.	48 tyg.	szyjna IMT	2001
WHI (<i>Women's Health Initiative</i>) (29)	27348	CEE; CEE 0,625 mg + ciągła MPA 2,5 mg	8,5 roku	wydarzenia wieńcowe	2002 2005 - planowo
WISDOM (<i>Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause trial</i>) (30)	34000	CEE; CEE 0,625mg+ MPA 2,5 mg ciągła	10 lat	wydarzenia wieńcowe	2002 2008-planowo
Prewencja wtórna					
HERS (<i>Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study</i>) (11)	2763	CEE 0,625 mg+ MPA ciągła 2,5 mg	4,1 roku	CHD* - MI (n.z.)	1998
ERA (<i>Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial</i>) (28)	309	CEE 0,625mg +2,5 mg MPA ciągła	3,2 lat	miażdżycza tętnicy wieńcowej	2000
PHASE (<i>Papworth HRT Atherosclerosis Study Enquiry</i>) (31)	255	Przezs skórny 17β-E2 ±cyklicznie etysteron	4 lata	niestabilna CHD lub MI	2000
WEST (<i>Women's Estrogen for Stroke Trial</i>) (32)	652	17β-E2	2,7 roku	udar n.z.; zgon	2001
EAGAR (<i>Estrogen and Graft Atherosclerosis Research study</i>)	99	17β-E2; 17β-E2 + ciągła MPA 2,5 mg	3 lata	progresja miażdżycy	trwające
WAVE (<i>Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial</i>) (46)	400	CEE+MPA vs placebo witaminy C i E vs placebo	3 lata	progresja miażdżycy	2002
WELL-HART (<i>Women's Estrogen- Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial</i>) (33)	144	17β-E2 + 5 mg MPA 12 dni/mies.	3 lata	progresja miażdżycy	2003
ESPRIT (<i>Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial</i>) (37)	1017	walerianian estradiolu 2 mg vs placebo ciągła	2 lata	zgon śmiertelność całkowita	2002

* CEE-(*Conjugated equine estrogens*) - skoniugowane końskie estrogeny, 17β-E2 - estradiol, PK - progesteron krystaliczny, IMT - grubość błony wewnętrznej CHD - choroba wieńcowa, MI - zawał serca, n.z. - niezakończony zgonem

Badanie PEPI (*The Postmenopausal, Estrogen/Progestin Intervention Trial*) (18) rozpoczęto w 1991 r. Przez 3 lata u 875 zdrowych kobiet w wieku 45-65 lat stosowano HTZ według pięciu różnych schematów, uwzględniając również sekwencyjne podawanie estrogenów i protgestagenów oraz stosując mikronizowany progesteron. Celem badania była ocena czynników ryzyka choroby wieńcowej oraz ryzyka wystąpienia raka endometrium. Wszystkie interwencje terapeutyczne wpływały korzystnie na czynniki ryzyka oraz obniżały stężenie fibrynogenu. Również nie pogarszały przebiegu nadciśnienia tętniczego, nie zmieniły istotnie glikemii i stężeń insuliny, a stwierdzenie przerostu śluzówki endometrium w przebiegu terapii samymi estrogenami potwierdziło hipotezę, że zawsze, jeśli macica nie jest usunięta, należy stosować progestageny, co stało się zaleceniem na następne lata. W badaniach opublikowanych później u kobiet stosujących HTZ stwierdzono obniżenie stężeń lipoproteiny (a) o 17-23%, utrzymujące się przez cały okres stosowania HTZ (19). Stwierdzono natomiast zwiększenie stężeń CRP, markera niestabilności blaszki miażdżycowej, o 85%.

Kobiety mieszczące się w najwyższym kwartylu stężeń CRP miały 7-krotnie wyższe ryzyko choroby wieńcowej, zawału i udaru w stosunku do kobiet w zakresie najniższego kwartylu ($p < 0,0001$). Również stężenie E-selektyny obniżało się u kobiet stosujących HTZ (20).

Badanie PEPI, w którym wyniki stosowania HTZ były optymistyczne, utrwalało pozytywne nastawienie do HTZ zwłaszcza, że podczas trzech lat jego trwania nie stwierdzono zwiększenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych mimo wzrostu stężeń CRP.

Drugim kolejnym badaniem było **badanie HERS** (11) - wyniki opublikowano w 1998 r. W randomizowanym badaniu, przeprowadzonym z podwójnie ślepią próbą, porównywano wyniki stosowania HTZ w prewencji wtórnej. 2763 kobietom w średnim wieku 67,7 lat podawano doustnie skoniugowane estrogeny (CEE) 0,625 mg z octanem medroksyprogesteronu (MPA) (Provera 2,5 mg) lub placebo. Czas badania wynosił 4,1 lat. W pierwszych czterech miesiącach w grupie stosującej HTZ współczynnik ryzyka zawału serca i zgonu wzrósł do 2,3 malejąc w następnych miesiącach, tak że pod koniec pierwszego roku wynosił już 1,5. Natomiast w 4 i 5 roku trwania badania współczynnik względnego ryzyka wynosił już 0,75. Z tego powodu przedłużono badanie (HERS II) w układzie otwartym.

Pierwotnie badanie HERS II zaplanowano na dalsze 4 lata, ale decyzję o przerwaniu obserwacji klinicznej podjęto po 2,7 latach podczas oceny danych po drugim roku badania - komitet kierujący badaniem uznał, że kontynuacja badania do 4 roku nie przyniosłaby dodatkowych informacji. Tak więc u 93% kobiet, które brały udział w badaniu, po 7 latach nie potwierdzono dalszej tendencji spadkowej częstości występowania choroby wieńcowej w przebiegu stosowania HTZ, jak również nie potwierdzono jej korzystnego wpływu na jakikolwiek punkt końcowy dotyczący układu krążenia (11). Należy podkreślić, że w grupie stosującej HTZ obserwowano spodziewane obniżenie stężenia LDL-cholesterolu o 11% i wzrost stężeń HDL-cholesterolu o 8%, jednak wyniki te nie miały wpływu na przebieg badania.

Po zakończeniu badania HERS opublikowano analizy, w których zaobserwowano:

- brak różnic w różnie stratyfikowanych podgrupach - nie udało się wyodrębnić grupy kobiet, które mogłyby odnieść szczególną korzyść lub ponieść ryzyko w przebiegu stosowania HTZ (22)
- brak skuteczności stosowania HTZ u kobiet cierpiących na nietrzymanie moczu (47). Wynikiem tym zarzuca się dokonanie oceny tylko subiektywnej, bez obiektywnych pomiarów cystometrycznych (23)
- jakość życia, w przebiegu stosowania HTZ, poprawiła się tylko u tych kobiet, które miały przed rozpoczęciem leczenia objawy wypadowe. Nie była skuteczna w reakcjach depresyjnych. Wynikiem tym zarzuca się brak wystandaryzowanych algorytmów oceny jakości życia i stopnia depresji (24)
- HTZ nie modyfikuje korzystnie ryzyka udaru mózgu (Simon) (25)
- brak różnic między grupami w zakresie obwodowych powikłań naczyniowych, mimo że miażdżycę tętnic kończyn dolnych u kobiet z chorobą wieńcową była 11-krotnie częstsza niż w ogólnej populacji kobiet (26)

Należy również zwrócić uwagę na wzrost ryzyka epizodów zatorowo-zakrzepowych (RR 2,89) oraz częstości występowania kamicy pęcherzyka żółciowego (RR1, 38) (27,11).

Badanie ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial) (28). 309 kobietom w wieku 65 lat, ze zwężeniem co najmniej jednego naczynia wieńcowego powyżej 30%, przez 3,2 lat podawano CEE 0,625 mg i octan medroksyprogesteronu 2,5 mg lub placebo. Przed i po zakończeniu badania angiograficznie oceniano najmniejszą średnicę zwężonych naczyń. Nie stwierdzono różnicy między grupami w zakresie progresji miażdżycy, jak również nie obserwowano różnicy w przebiegu klinicznym (TIA, udar, zawał serca, angioplastyka). Odnotowano tendencję do zwiększenia ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych u kobiet otrzymujących estrogeny.

Badanie WHI (Women's Health Initiative) (29). Rekrutację rozpoczęto w 1992 r. i zakładano, że badanie zakończy się w 2007 r. Sfinansował je Narodowy Instytut Zdrowia, a koszt badania oszacowano na 628 mln dolarów. Do badania włączono 161 000 kobiet w wieku 50-79 lat (10% - 50-54 r.ż., 20% - 55-59 r.ż., 45% - 60-69 r.ż. i 25% - 70-79 r.ż.). Hormonalną terapię zastępczą (CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg) lub placebo zastosowano u 27348 kobiet, z których 45% stanowiły kobiety, którym usunięto jajniki. W tej grupie podawano tylko estrogeny CEE 0,625 mg/d lub placebo. U 8% kobiet z całej grupy przed rozpoczęciem badania rozpoznano chorobę wieńcową. Punktami docelowymi WHI były: wydarzenia sercowo-naczyniowe, rak sutka, rak jelita grubego i złamania.

Do estrogenno-progestagennej terapii włączono 16608 kobiet, z których 8506 otrzymało HTZ, a 8102 - placebo. Średnia wieku wynosiła 63,3 lat. Badanie przerwano po 5,2 latach, gdy prowadzący je Komitet stwierdził, że ryzyko związane ze stosowaniem HTZ przewyższa korzyści.

Ponieważ nie obserwowano podobnego przebiegu badania u kobiet stosujących same estrogeny, w tej grupie badanie jest nadal kontynuowane.

Stwierdzono podwyższone ryzyko względne niektórych zdarzeń w grupie leczonej aktywnie (tabela 2). Podsumowując, autorzy podkreślają, że stosowanie HTZ u 10000 kobiet przez rok wiąże się z wystąpieniem dodatkowych 7 incydentów wieńcowych, 8 udarów mózgu, 8 zatorów tętnicy płucnej i 8 przypadków inwazyjnego raka sutka. Natomiast 6 kobiet uniknie raka jelita grubego, a 5 - złamań bliższego odcinka kości udowej. Łącznie więc przez okres roku u 10000 kobiet wystąpią 43 dodatkowe poważne schorzenia.

Tabela 2. Wyniki badania WHI

Stwierdzono podwyższone ryzyko względne następujących zdarzeń w grupie leczonej aktywnie	HR (ryzyko względne)
• incydent wieńcowy	1,29
• incydent wieńcowy zgon z przyczyn wieńcowych	1,18
• incydent wieńcowy zawał serca niezakończony zgonem (częstość incydentów wieńcowych w grupie stosującej HTZ, tak jak w badaniu HERS, zwiększyła się wkrótce po randomizacji)	1,32
• incydent wieńcowy udar	1,41
• incydent wieńcowy żylna choroba zatorowo-zakrzepowa	2,11
• incydent wieńcowy z niekardiologicznych punktów końcowych zwracało uwagę zwiększenie ryzyka inwazyjnego raka sutka	1,26

Badanie WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause) (30) rozpoczęte w 1999 r., miało zakończyć się w 2016 r. Planowano włączenie 16000 kobiet z Wielkiej Brytanii i 6000 z Australii i Nowej Zelandii w wieku od 50-60 lat. Praktycznie trwało 12 miesięcy i w tym czasie do badania włączono 5700 kobiet. Mimo innej opinii Komisji Etycznej i Komitetu Kierującego Badaniem, Międzynarodowy Niezależny Komitet (*International Independent Committee*) 17 października 2002 r. zdecydował o przerwaniu badania.

Badanie PHASE (Papworth Hormone Replacement therapy Atherosclerosis Study) (31) 255 kobietom w okresie pomenopauzalnym, z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową, przez 4 lata podawano cyklicznie, przezskórnie, 17-beta-estradiol i norethisteron lub placebo. Współczynnik incydentów sercowych u kobiet stosujących HTZ wyniósł 1,23 w porównaniu z grupą kontrolną. Największą liczbę incydentów obserwowano w pierwszych dwóch latach.

Badanie WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) (32) 664 kobietom po świeżym udarze niedokrwiennym w średnim wieku 71 lat podawano doustnie 1 mg estradiolu. Nie obserwowano zmniejszenia ryzyka ponownego udaru. Częściej natomiast ponowny udar w grupie leczonej estradiolem kończył się zgonem lub większym deficytem neurologicznym. W pierwszych sześciu miesiącach ryzyko udaru wyniosło 2,3.

Badanie WELL-HART (Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Artherosclerosis Regression rial Research Group) (33). Przez okres 3,3 lat 226 kobietom w średnim wieku 63,5 lat z istotną zmianą w co najmniej w jednym naczyniu podawano doustnie 1 mg

mikronizowanego 17 β -estradiolu plus placebo przez 12 dni, albo estrogen 1 mg plus 5 mg medroksyprogesteronu przez 12 dni lub tylko placebo. Średnie powiększenie stenozy w grupie stosującej same estrogeny wynosiło 2,18%, HTZ - 1,24 oraz 1,89; w grupie kontrolnej różnice były nieistotne. Stwierdzono zatem brak wpływu hormonalnej terapii zastępczej na progresję miażdżycy, natomiast zwrócono uwagę, iż nie zwiększyła się liczba incydentów wieńcowych w pierwszym roku badania.

W **badaniu EPAT** (*Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial*) (34) 222 zdrowym kobietom w wieku powyżej 45 r.ż. przez 2 lata podawano estrogeny i progestageny identyczne jak w badaniu WELL-HART. U zdrowych kobiet estradiol zamiennie hamował progresję miażdżycy. Warto zwrócić uwagę, że w tym badaniu czas od menopauzy do randomizacji był prawie o 5 lat krótszy niż w innych badaniach, więc sugeruje się, że to może być powodem korzystniejszych wyników badania - większa ekspresja jeszcze nie uszkodzonego receptora estrogenowego, który w przebiegu miażdżycy (35) nie uległ jeszcze metylacji w regionie promocyjnym (36).

Badanie ESPRIT (*Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial*) (37) - randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, które objęło 1017 kobiet z Anglii i Walii, po pierwszym zawałe serca. Pacjentki przez 2 lata otrzymywały codziennie 2 mg walerianianu estradiolu lub placebo. Częstość zawału, zgonu z przyczyn sercowych i śmiertelność całkowita nie różniły się istotnie. Natomiast zwraca uwagę niskie ryzyko zgonu i zgonu z przyczyn sercowych po trzech miesiącach od rozpoczęcia badania.

Badanie PHOREA (*Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis Trial*) (45). Było to badanie randomizowane, w którym 321 zdrowym kobietom w wieku 40-70 lat z ponad jednomilimetrowym zgrubieniem błony wewnętrznej w co najmniej jednym odcinku przez okres 48 tygodni podawano 1 mg estradiolu/d. i 0,025 mg gestodenu przez 12 dni w miesiącu, albo 1 mg estradiolu i 0,025 mg gestodenu co 3 miesiące albo placebo. Po roku mimo znamiennego obniżenia stężeń frakcji cholesterolu, nie obserwowano spowolnienia subklinicznej miażdżycy w przebiegu stosowania HTZ.

Badanie WAVE (*Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Trial*) (46) - randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. Kobietom ze zwężeniem naczynia wieńcowego 15-75% w średnim wieku 65 lat przez 2,8 lat podawano CCE 0,62 mg i octan medroksyprogesteronu 2,5 mg/d lub placebo albo 800 jednostek witaminy E i 500 mg witaminy C lub placebo. W grupie stosującej hormonalną terapię zastępczą i w grupie stosującej witaminy antyoksydacyjne w stosunku do grupy placebo zaobserwowano wzrost progresji miażdżycy i częstości zgonów.

Badanie EAGAR (*Estrogen and Graft Atherosclerosis Regression*) obecnie w toku, przewidziane na 3 lata. 480 kobietom po pomostowaniu tętnic wieńcowych podawane są estrogeny CCE 0,625 mg i medroksyprogesteron 2,5 mg/d. Celem badania jest ocena progresji zmian w naczyniu po interwencji.

Niezależnie od relacji HTZ - układ sercowo-naczyniowy, podstawowym problemem na który należy również zwrócić uwagę jest rak sutka. Problem ten w sposób zasadniczy zmienia podejście do stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Już w badaniach obserwacyjnych zwracano uwagę na wysokie ryzyko rozwoju raka sutka, choć pozostawała nadzieja, że w randomizowanych prospektywnych badaniach obserwacja ta nie potwierdzi się lub będzie zjawiskiem marginalnym. Jednak zarówno w badaniu HERS (RR 1,38), jak i w WHI (RR 1,26) zachorowalność wzrastała i nie różniła się istotnie od wyników badań obserwacyjnych. Badaniem, które zmusza jednak do rozważenia dalszego stosowania HTZ, jest badanie *Million Women Study Collaborators* opublikowane w sierpniu 2003 r. (38). Do badania w latach 1996-2001 włączono 1084110 kobiet z Wielkiej Brytanii w średnim wieku 50-64 lat. Połowa z nich stosowała hormonalną terapię zastępczą. Ryzyko rozwoju raka sutka u kobiet aktualnie stosujących hormonalną terapię zastępczą w stosunku do tych, które jej nigdy nie stosowały wyniosło 1,66, zaś ryzyko zgonu 1,22. Zwraca uwagę wysokie ryzyko w przebiegu stosowania tibolonu - 1,45.

Można rozważać różne aspekty stosowania HTZ, jednak istnieją "twarde" realia, które z przyczyn obiektywnych wydają się wyłączać kardiologa z kręgu zainteresowania hormonalną terapią zastępczą. Trzeba jednak przyznać, że rozważając tak istotne znaczenie estrogenów w funkcjonowaniu układu krążenia, może to być niemożliwe, choć aspekt tych zainteresowań może być nieco inny. Na pewno ważną jest umiejętność konfrontacji znajomości mechanizmów działania estrogenów i następstw ich niedoboru z wyborem właściwego leczenia zgodnego ze standardami, polegającego na stosowaniu statyn, inhibitorów enzymu konwertującego, Ca-blokerów czy β -blokerów, które w różnym stopniu mogą wypełnić lukę po estrogenach.

Wydaje się jednak, że pozostają dwie interwencje, o których warto pamiętać - donosowe zastosowanie 17 β -estradiolu, który według badania Acrodiol Study Group (39) jest skuteczny w zmniejszeniu objawów menopauzalnych i nie jest obciążony znanymi objawami ubocznymi. Drugą interwencją, którą będzie można zastosować, jeśli badanie RUTH zakończy się pomyślnie, jest stosowanie selektywnego modulatora receptora estrogenowego. Raloksyfen korzystnie modyfikuje profil lipidowy, wykazuje działanie antyoksydacyjne, zmniejsza odkładanie cholesterolu i jego degradację w ścianie naczynia, poprawia funkcję śródbłonna, a także włącza się w odbudowę naczynia po uszkodzeniu (40,41).

Wykazano, podobnie jak przy stosowaniu HTZ, iż korzystne efekty raloksyfenu nie zależą od stężeń cholesterolu. W przeciwieństwie do estrogenów, raloksyfen według najnowszych badań nie zwiększa zawartości metaloproteinaz (MMP-9), a więc nie destabilizuje blaszki miażdżycowej. Nie zwiększa też stężeń CRP (42). W badaniu Moor wykazano, że aż w 72% zmniejsza ryzyko inwazyjnego raka sutka (43).

Problemem przy stosowaniu raloksyfenu są różne nasilone objawy wegetatywne, które jednak zmniejszają się po kilku miesiącach, oraz podobne jak przy stosowaniu HTZ, ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

Od 1998 r. trwa **badanie RUTH** (*Raloxifene Use for the Heart*) obejmujące 10000 kobiet w wieku 55-80 lat bez i z chorobą wieńcową. Otrzymują one raloksyfen 60 mg/d lub placebo. Badanie ma być planowo zakończone w 2005 roku. Punkty końcowe - incydenty sercowo-naczyniowe i rak sutka.

Wymienione powyżej badania oraz towarzyszące im komentarze zazwyczaj na zakończenie zalecają zaprzestanie i nie rozpoczynanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia. Spośród światowych towarzystw tylko Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy opracowało i opublikowało oficjalną opinię dotyczącą stosowania hormonalnej terapii zastępczej (44). Poniżej przedstawione są najistotniejsze zalecenia.

1. Wskazaniem do stosowania hormonalnej terapii zastępczej pozostają objawy menopauzy (naczynioruchowe, ze strony układu moczowo-płciowego).
2. Żaden ze schematów podawania hormonalnej terapii zastępczej nie może być zastosowany w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby wieńcowej. Wpływ estrogennej terapii zastępczej na rozwój i przebieg choroby wieńcowej jest nadal niepewny (w badaniu WHI nadal kontynuowane jest podawanie estrogenów - przyp. autora) - dlatego nie należy jej stosować w profilaktyce pierwotnej i wtórnej.
3. Wyniki badań WHI i HERS nie nakładają ograniczeń na stosowanie HTZ u kobiet symptomatycznych w okresie okołomenopauzalnym lub z wczesną i przedwczesną menopauzą.
4. Stosowanie HTZ i ETZ powinno być jak najkrótsze z zastosowaniem niższej niż standardowe dawki.
5. Indywidualne rozważenie profilu ryzyka jest istotne dla każdej kobiety, u której przewiduje się jakkolwiek formę hormonalnej terapii. Kobieta powinna być poinformowana o ryzyku.

Piśmiennictwo:

1. 2000 Heart and Stroke Statistical Update, American Heart Association 2000: 2-19.
2. Broda G.: Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiol. Pol.* 2000, 52: 6-9.
3. Grady D. i wsp.: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Int. Med.* 1992, 117: 1016-37.
4. Grodstein F. i wsp.: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New Engl. J. Med.* 1997, 336: 1769-75.
5. Sullivan J. i wsp.: Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Am. Intern. Med.* 1988, 108: 358-63.
6. Mendelsohn M.E., Karas R.H.: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340 : 1801-1811.
7. Cushman M. i wsp.: Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation - Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999, 100: 717-722.
8. Walsh B.W. i wsp.: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325: 1196-1204.
9. Spiridopoulos I. i wsp.: Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997, 95: 1505-14.
10. Krasinski I. i wsp.: Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997, 95: 1768-72.
11. Hulley S. i wsp.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998, 280: 605-613.
12. Hemminki E., McPherson K.: Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997, 315: 149-153.
13. Ridker P.M. i wsp.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342: 836-843.
14. Mamoru U. i wsp.: Hormone Replacement Therapy Increases Plasma Level of Angiotensin II in Postmenopausal Hypertensive Women. *Am. J. Hypertens.* 2001, 14: 2006-211.
15. Jones C. B. i wsp.: Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Research* 2003, 59: 812-823.
16. Campisi R. i wsp.: Noninvasive Assessment of Coronary Microcirculatory Function in Postmenopausal Women and Effects of Short-Term and Long-Term Estrogen Administration, *Circulation* 2002, 105: 425-430.
17. Beral V. i wsp.: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002, 360: 942-44.
18. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The trial. *JAMA* 1995, 273: 199-208.
19. Espelant M.A. i wsp.: Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998, 97: 979-86.
20. Ridker P.M. i wsp.: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently health women. *Circulation* 1998, 98: 731-733.
21. Grady D. i wsp. for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement study follow-up (HESR II). *JAMA* 2002, 288: 49-57.
22. Furberg C.D. i wsp.: Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Circulation* 2002, 105: 917-922.
23. Simunic V. i wsp.: Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int. J. Gynecol. Obstet* 2003, 82: 187-197.
24. Hlatky M.A. i wsp. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy; results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002, 287: 591-597.
25. Simon J.A. i wsp.: Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001, 103: 638-642.
26. Hsia J. i wsp.: Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000, 102: 2228-2232.
27. Grady D. i wsp.: Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease. *Ann. Intern. Med.* 2000, 132: 689-696.
28. Herrington D.M. i wsp.: Effects of estrogen replacement on progression of coronary-artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343: 522-529.
29. 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 randomised controlled trial. *JAMA* 2002, 288: 321-333.
30. Jeffrey S.: WISDOM HRT trial halted. 1999-2002 theheart.org
31. Clarke S. i wsp.: Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women [abstract]. *Eur. Heart J.* 2000, 21: 212.
32. Viscoli C.M. i wsp.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345: 1243-1249.
33. Hodis H. i wsp.: Hormone therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *N. Engl. J. Med.* 349: 6.

34. Hodis HN. i wsp. for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001, 135: 939-953.
 35. Losordo D.W. i wsp.: Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994, 89: 1501-10.
 36. Post W.S. i wsp.: Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 1999, 43: 985-991.
 37. The ESPRIT team: Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 2001-08.
 38. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362: 419-27.
 39. Studd J. i wsp.: Ocena skuteczności i tolerancji donosowego 17 β -estradiolu w leczeniu objawów menopauzy w zależności od dawki: badanie randomizowane. *Lancet* 1999, 353: 1574-78.
 40. Barrett-Conor E. i wsp.: The potential of SERMs for reducing the risk of coronary heart disease, *TEM* 1999, 10: 320-5.
 41. Barrett-Conor E. i wsp. for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002, 287: 847-857.
 42. Surazynski A. i wsp.: Differential effects of estradiol and raloxifene on collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Inter. J. Molec. Med.* 2003, 12.
 43. Cauley J.A i wsp.: Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation [erratum appears in *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:191]. *Breast Cancer Res. Treat* 2001, 65: 125-134.
 44. NAMS Report: Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause* 2003, 10.
 45. Angerer P. i wsp.: Effect of Oral Postmenopausal Hormone Replacement on Progression of Atherosclerosis. A Randomized, Controlled Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21: 262-268.
 46. Waters D. i wsp.: Effects of Hormone Replacement Therapy and Antioxidant Vitamin Supplements on Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002, 288: 2432-2440.
 47. Grady D. i wsp.: Postmenopausal Hormones and Incontinence: The Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. *Obstet. Gynecol.* 2001, 97:116-20.
-