



HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA W OKRESIE MENOPAUZY

Okres menopauzy ma szczególne znaczenie w życiu kobiety. Wiąże się z występowaniem szeregu wczesnych objawów jak i pojawieniem się poważnych zagrożeń dotyczących zmian w układzie sercowo-naczyniowym, kostnym i centralnym układzie nerwowym. Ma to tym większe znaczenie, że jeszcze około 100 lat temu przeciętna długość życia kobiety nie przekraczała wieku menopauzy. W obecnych czasach około 1/3 życia kobiety przypada na okres po zaprzestaniu miesiączkowania. W okresie premenopauzy objawy wypadowe występują u około 40% kobiet, natomiast po zaprzestaniu miesiączkowania u około 85% kobiet, z czego 30% ma charakter bardzo ciężki. To głównie chęć zmniejszenia i złagodzenia tych objawów skłania kobiety w okresie menopauzy do szukania pomocy u lekarza poprzez stosowanie odpowiedniej terapii.

W istocie cel stosowania hormonalnej terapii zastępczej jest o wiele głębszy. Ma ona za zadanie zapobieganie i leczenie niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, osteoporozy, choroby Alzheimera. Procentowy podział przyczyn zgonów kobiet po menopauzie przedstawia się w sposób następujący: 54% zawał mięśnia sercowego, 15% wylew krwi do mózgu, 11% rak sutka, 10% osteoporoza, 0,1% rak błony śluzowej macicy.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) została wprowadzona po raz pierwszy kilkadziesiąt lat temu i jest nadal stosowana w różnych formach i postaciach coraz doskonalszych preparatów farmakologicznych. Poszczególne lata stanowiły cezury w rozwoju hormonalnej terapii zastępczej. W 1934 roku Geist i Spielmana po raz pierwszy wysunęli sugestię o podawaniu estrogenów w celu zapobiegania występowania objawów klimakterycznych. W 1942 roku w Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration (FDA) zaaprobowało stosowanie skoniugowanych estrogenów. Rok 1960 przyniósł syntezę zmikronizowanego estradiolu i walerianu estradiolu. Natomiast wraz z rokiem 1970 wprowadzono estrogeną terapię przezskórną. Na uwagę zasługuje również fakt, że dynamiczny rozwój badań naukowych potwierdza coraz to większe korzyści ze stosowania hormonalnej terapii u kobiet po okresie pre- i pomenopauzalnym. W produkcję leku jak i wprowadzenie nowych jego form włączone są obecnie najbardziej zaawansowane technologie. Sprzyja to równocześnie prowadzeniu i monitorowaniu HTZ w sposób maksymalnie bezpieczny dla zdrowia pacjentki. Jak wiadomo HTZ posiada nieocenione właściwości w znoszeniu i niwelowaniu objawów menopauzalnych mających charakter neurovegetatywny (uderzenia gorąca, pocenie, chwiejność emocjonalna, zaburzenie snu).

Ma to związek przede wszystkim z niewątpliwym wpływem estrogenów na centralny układ nerwowy, głównie w zakresie podwzgórza i układu limbicznego. Dotyczy to również wpływu na funkcje poznawcze, pamięć a także zmniejszenie ryzyka występowania choroby Alzheimera.

Jak wcześniej zaznaczono główna korzyść stosowania HTZ wiąże się z jej działaniem odległym w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz układu kostnego. Wiadomo, że częstość występowania choroby wieńcowej i zawałów serca u kobiet przed menopauzą jest znamiennej niż u mężczyzn. Relacja ta zmienia się po menopauzie. Wyniki badań wskazują, że HTZ zmniejsza możliwość wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u około 50%. To działanie kardioprotekcyjne HTZ wiąże się z korzystnym wpływem na profil lipidowy, działaniem bezpośrednim i pośrednim na naczynia krwionośne oraz w z wpływem na układ krzepnięcia.

Korzystny wpływ estrogenów na metabolizm tkanki kostnej jest od dawna udowodniony. Uważa się, że minimalne stężenie estradiolu działające stabilizująco na tkankę kostną wynosi średnio 50-60 pg/ml. Dlatego też celem HTZ w prewencji i leczeniu osteoporozy jest utrzymanie stężenia estradiolu na wymienionym wyżej poziomie.

HTZ wywiera również korzystny wpływ na inne tkanki docelowe takie jak skóra, śluzówki oka, układ moczowo-płciowy. W obrębie tych tkanek preparaty estrogenno-progestagenne przywracają prawidłowy stan fizjologiczny i zapobiegają stanom chorobowym. Jednak naczelne znaczenie ma fakt, że u każdej pacjentki decyzja o rozpoczęciu HTZ, sposób jej prowadzenia powinien być indywidualnie rozważany.

DZIAŁANIE ESTROGENÓW W OBRĘBIE CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

Wpływ estrogenów na funkcje centralnego układu nerwowego jest trudny do przecenienia. Szczególnie w ostatnim czasie wiele badań eksperymentalnych jak i klinicznych jest skoncentrowanych na poznaniu roli estrogenów i progestagenów w centralnym układzie nerwowym. Znaczące ilości receptorów dla estrogenów zostały wykazane w obrębie kory mózgu, obszaru przedwzrokowego, podwzgórza, oraz układu limbicznego, to znaczy zarówno w obszarze ciał migdałowatych jak i hipokampa a także w obrębie innych struktur centralnego układu nerwowego. Biorą również udział w stymulowaniu wzrostu komórek nerwowych, różnicowaniu nerwowym i formowaniu połączeń synaptycznych. Estrogeny wpływają na wzrost transportu serotoniny. W istotny sposób zwiększają również aktywność acetylotransferazy cholinowej. Wydaje się również, że estrogeny wywierają działanie ochronne przed mikrouszkodzeniami oksydacyjnymi i mogą działać jako antyoksydanty. Nie bez znaczenia jest również fakt, że estrogeny poprawiają przepływ naczyniowy w obrębie mózgu. Wszystkie te czynniki wydają się mieć kluczowe znaczenie dla wyjaśnienia wpływu estradiolu (a raczej jego braku w okresie menopauzy) na powstawanie zaburzeń nastroju; w głównej mierze depresji. Jak wiadomo stany te mają swoje źródło w deficycie serotoniny.

Okres menopauzy charakteryzuje się występowaniem szeregu objawów uwarunkowanych zmianami neuroendokrynnymi. Źródła tych objawów należy doszukiwać się przede wszystkim w zmienionej aktywności neurotransmitterów i neuropeptydów, zmienionej plastyczności neuronów i integracji synaptycznej. W okresie menopauzy za wszystkie te zmiany odpowiedzialny jest deficyt w zakresie sterydów płciowych – głównie w zakresie estrogenów.

W głównej mierze wszystkie endokrynnne objawy menopauzalne są uwarunkowane zmianami występującymi na poziomie układu limbicznego oraz zmianami na poziomie podwzgórza. Dysfunkcja w obrębie układu limbicznego ujawnia się w postaci zaburzeń nastroju, niepokoju, depresji, bólu głowy, bezsenności oraz zmian w zakresie funkcji poznawczych. Natomiast takie objawy jak uderzenia gorąca, nadciśnienie oraz otyłość mają swoje źródło w dysregulacji neurohormonalnej w obrębie podwzgórza. Jak wyżej opisano mieszczą się tam ośrodki odpowiedzialne za termoregulację, za przyjmowanie pokarmów oraz za regulację ciśnienia krwi.

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w istotny sposób przyczynia się do złagodzenia lub zniesienia neurowegetatywnych objawów menopauzalnych takich jak uderzenia gorąca, nadmierne pocenie, zwiększona pobudliwość nerwowa i chwiejność emocjonalna. Działanie to odbywa się prawdopodobnie poprzez modulacyjny wpływ estrogenów na aktywność noradrenergiczną, dopaminergiczną i serotonergiczną w obrębie centralnego układu nerwowego. Stosowanie HTZ w istotny sposób odwraca zmiany w stężeniach poszczególnych neurotransmiterów występujące w okresie menopauzy. HTZ powoduje wzrost stężenia serotoniny, peptydów opioidowych, dopaminy, natomiast wpływa na obniżenie stężenia noradrenaliny.

Również niewątpliwy jest wpływ estrogenów na funkcje poznawcze. Estrogeny zwiększają aktywność acetylotransferazy cholinowej – enzymu, który potrzebny jest do syntezy acetylocholin. Sugeruje to, że estrogeny wzmacniają funkcje cholinergiczne, których upośledzenie występuje w chorobie Alzheimera, gdzie głównym objawem są ubytki pamięci. Ponadto estrogeny nasilają proces tworzenia synaps w obszarach mózgu, które są istotne dla procesów pamięciowych.

Choroba Alzheimera jest najczęstszą formą przewlekłej i postępującej choroby otępiennej. Należy do głównych przyczyn inwalidztwa i utraty samodzielności. W Stanach Zjednoczonych dotyczy 6-10% osób powyżej 65 roku życia. Ważne znaczenie ma również fakt, że liczba chorych ulega podwojeniu w kolejnych okresach pięcioletnich. W etiopatogenezie choroby Alzheimera obok innych czynników również rozważa się rolę estrogenów. Najistotniejsze wydaje się obniżenie stężenia acetylocholiny wynikające z upośledzenia aktywności transferazy acetylocholiny. Jak wiadomo estrogeny wpływają na syntezę acetylocholiny poprzez stymulację aktywności transferazy acetylocholiny. Kobiety chorują na chorobę Alzheimera 2-3 razy częściej niż mężczyźni. W badaniach rezonansu magnetycznego wykazano, że u kobiet po menopauzie dochodzi do bardziej nasilonego zaniku i zmniejszenia hipokampa jak i płata ciemieniowego, niż u mężczyzn w tej samej grupie wiekowej

Bardzo istotne działanie HTZ (głównie estrogenów) wiąże się ze zwiększeniem przepływu przez naczynia tętnicze, w tym tętnicę szyjną wewnętrzną oraz naczynia mózgowe, co w znacznym stopniu przyczynia się do poprawy ukrwienia mózgu. W chorobie Alzheimerera występuje znaczne upośledzenie przepływu krwi. Estrogeny są odpowiedzialne za stymulację czynników neurotropowych NGF w obrębie hipokampa.

Badania epidemiologiczne wskazują na obniżoną częstość występowania choroby Alzheimerera u kobiet po menopauzie, które stosują hormonalną terapię zastępczą.

Osteoporoza w sposób szczególny dotyczy kobiet w okresie menopauzy. Jak wiadomo narażone są głównie kobiety rasy kaukaskiej. Dane statystyczne wykazują, że u kobiet tej rasy nie stosujących leczenia co 2 kobieta doświadczy co najmniej jednego złamania osteoporotycznego w swoim życiu. Procentowy rozkład ryzyka dla poszczególnych typów złamań wynosi odpowiednio: 16% ryzyko co najmniej jednego bolesnego złamania trzonu kręgowego, 15% ryzyko co najmniej jednego złamania nadgarstka i 16% ryzyko złamania szyjki kości udowej. Zagrożenie to w postaci wymienionego ryzyka złamań jest w dużym stopniu związane z fizjologicznie występującym w okresie menopauzy hipostrogenizmem. Średni wiek występowania typowych złamań osteoporotycznych wynosi: nadgarstka około 55 roku życia, trzonów kręgowców około 65 roku życia, szyjki kości udowej około 75 roku życia.

Zwiększona utrata masy kostnej rozpoczyna się już w okresie perimenopauzy (ubytek około 1% rocznie). W okresie menopauzy utrata ta sięga 8% rocznie w obrębie kości bełczkowej i 2% rocznie w obrębie kości korowej.

Należy stwierdzić, że kliniczny wpływ działania estrogenów na tkankę kostną u kobiet po menopauzie jest znacznie lepiej poznany niż efekt komórkowy. Uważa się, że minimalne dzienne dawki estrogenów działające ochronnie na tkankę kostną to 1-2 mg 17 beta-estradiolu lub 0,625 mg estrogenów skoniugowanych. Zapewniają one stężenie 17 beta-estradiolu w surowicy krwi rzędu 50-60 pg/ml, które stanowi minimalne stężenie tego hormonu działające stabilizująco na tkankę kostną. Jednak w każdym przypadku dobór dawki u pacjentki powinien być zindywidualizowany. Hormonalna terapia zastępcza w prewencji osteoporozy powinna być wprowadzona jak najwcześniej. Takie postępowanie w znacznym stopniu prowadzi do redukcji złamań kości szyjki udowej. Wykazano, że hormonalna terapia zastępcza prowadzona przez okres 10 lat jest w stanie obniżyć częstość złamań kości szyjki udowej o blisko 75%.

należy stwierdzić, że przy wprowadzeniu HTZ bezpośrednio po menopauzie powoduje ona obniżenie częstości występowania złamań od 30 do 60%. Rozpoczęcie HTZ bezpośrednio po usunięciu macicy z przydatkami jest w stanie zapobiec utracie tkanki kostnej. Stosowanie HTZ u kobiet po usunięciu macicy z przydatkami przez okres większy niż 10 lat spowodowało, że gęstość tkanki kostnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego była o 30%, a gęstość tkanki kostnej szyjki kości udowej o 10% wyższa niż u kobiet nieleczonych. Ważne znaczenie w skuteczności doustnej terapii zastępczej w prewencji osteoporozy ma również dobór odpowiedniego progestagenu. Szczególnie korzystne działanie wykazują pochodne 19-nortestosteronu. Ich efekt ujawnia się nie tylko w postaci działania stabilizującego na tkankę kostną, ale także w działaniu stymulującym kościotworzenie. Stosowanie estrogenów wydaje się również korzystne w przypadku rozpoznawanej osteoporozy. Ostatnio przeprowadzane badania wskazują, że niskie dawki estrogenów stosowane w terapii ciągłej mogą być również skuteczne w prewencji osteoporozy u kobiet po menopauzie. Procent wzrostu gęstości tkanki kostnej u kobiet z osteoporozą i osteopenią był wyższy niż u kobiet z prawidłową zawartością gęstości tkanki kostnej.

HTZ A UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Częstość zachorowań na chorobę wieńcową zwiększa się wraz z wiekiem. U kobiet gwałtowny wzrost zachorowań na chorobę wieńcową obserwuje się po 55 roku życia, co uważane jest za wynik niekorzystnych zmian metabolicznych wywołanych w dużej mierze przez niedobór estrogenów w następstwie menopauzy. Choroba układu sercowo-naczyniowego stanowi wiodącą przyczynę zgonów zarówno w Europie jak i Stanach Zjednoczonych Ameryki. Kardioprotekcyjny efekt 17-beta estradiolu nie jest ograniczony tylko do zmian w profilu lipidowym. Estrogeny w istotny sposób modulują działanie chemicznych mediatorów oddziałujących na funkcje układu krążenia. Generalnie uważa się, że HTZ powoduje minimum 35% redukcję ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego.

Doustna hormonalna terapia zastępcza oparta na estrogenach powoduje znaczący wzrost HDL (głównie przez hamowanie aktywności lipazy wątrobowej). Zmniejsza poziom LDL głównie przez wzrost liczby i aktywności receptorów wątrobowych. Estrogeny podawane doustnie powodują wzrost stężenia trójglicerydów.

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie estrogenów w odniesieniu do choroby układu sercowo-naczyniowego przypisuje się ich działaniu na naczynia krwionośne. W endotelium i komórkach mięśni gładkich zostały wyizolowane receptory dla estrogenów. Sugeruje się również, że receptor estrogenowy odgrywa rolę w modulacji indukowanej estrogenami produkcji tlenku azotu działającego wazodylatacyjnie. Dlatego też gęstość receptorów estrogenowych i/lub ich wrażliwość może być uważana za czynnik ryzyka związany z chorobą wieńcową serca. Przyczyniają się również do zwiększenia stężenia prostaglandyny I₂. Z drugiej strony estrogeny stosowane w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie obniżają stężenie tromboksanu i endoteliny-1 wydzielanej przez śródbłonek naczyń, która ma działanie obkurczające naczynia.

WPŁYW ESTROGENÓW NA SKÓRĘ I UKŁAD MOCZOWO-PŁCIOWY

Skóra jak i jej przydatki podlegają działaniu ze strony estrogenów. Działanie to odbywa się poprzez receptory estrogenowe zlokalizowane w tych tkankach. Niedobór estrogenów prowadzi do istotnego zmniejszenia grubości warstw skóry, utraty jej elastyczności. Powoduje również wysychanie śluzówki jamy ustnej, powiek i gałki ocznej. Hormonalna terapia zastępcza w istotny sposób poprawia stan skóry i jej przydatków w okresie menopauzy. Dochodzi do przywrócenia prawidłowej wilgotności w obrębie jamy ustnej, także powiek i gałki ocznej.

Podobne zmiany atroficzne mają miejsce również w obrębie skóry i błony śluzowej układu moczowo-płciowego. Następuje zanik tkanki podskórnej warg sromowych oraz zblednięcie ich skóry, co jest spowodowane zmniejszeniem zawartości kolagenu. Istotne znaczenie w zachodzących zmianach ma atrofia nabłonka pokrywającego błonę śluzową pochwy powstawanie w nim szczelin. W związku z ubytkiem estrogenów w wyniku zmniejszonej produkcji śluzu dochodzi do utraty wilgotności pochwy, co ma swoje konsekwencje w występującej często dyspareunii. Na objaw ten skarży się około 25% kobiet po menopauzie, które są aktywne seksualnie. Następstwem zaburzeń w wydzielaniu śluzu jest podwyższenie pH pochwy, czemu towarzyszy zwiększona częstość występowania stanów zapalnych. Bardzo często z wymienionymi zmianami współistnieją również stany zapalne cewki moczowej i pęcherza moczowego.

Wykazano, że stosowanie preparatów estrogenowych w znaczący sposób poprawia lub niweluje wyżej wymienione objawy. Odnosi się to zarówno do ogólnego jak i miejscowego stosowania preparatów estrogenowych. W przypadku terapii doustnej korzystne działanie wykazuje każda standardowa terapia doustna z zawartością estradiolu czy skoniugowanych estrogenów. Wydaje się jednak, że bardziej specyficzne działanie mogą wywierać doustne preparaty estriolu. Nie należy zapominać o bardzo korzystnym wpływie preparatów estriolu w postaci kremu lub globulek dopochwowych.

RYZIKO STOSOWANIA HORMONALNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej należy uznać za bezpieczne, jeśli kwalifikacja pacjentki do HTZ jest zindywidualizowana (dokładna diagnostyka w zakresie wyznaczonych badań), jeśli dobór leku jest prawidłowy i jeśli leczenie pacjentki jest ściśle monitorowane. Głównym ryzykiem, które niesie ze sobą HTZ są zaburzenia w zakresie układu krzepnięcia krwi. Uważa się, że kobiety stosujące HTZ są 2 do 4 razy bardziej narażone na wystąpienie tych zmian w stosunku do nie stosujących. Ponadto według współczesnych badań HTZ zwiększa się również ryzyko wystąpienia raka sutka. Ryzyko to jest w głównej mierze uzależnione od czasu stosowania HTZ (powyżej 10 lat). Uważa się, że gestageny nie działają ochronnie na ryzyko rozwoju raka sutka.

W oparciu o wiele badań naukowych i klinicznych podaje się tylko kilka sytuacji klinicznych stanowiących bezwzględnie przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Należą do nich:

- Aktywny rak gruczołu piersiowego;
- Aktywny rak błony śluzowej macicy;
- Meningioma (oponiak mózgu)- w przypadku stosowania gestagenów;
- Ostra faza zakrzepicy głębokich naczyń krwionośnych;
- Ostra niewydolność wątroby.

Badania diagnostyczne służące podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia i sposobie zapobiegania objawom menopauzy:

- ocena gospodarki hormonalnej (FSH, LH, estradiol, estron, progesteron)
- ocena czynności tarczycy (TSH, FT3, FT4, T3, T4) – z wygasaniem czynności jajników w okresie około menopauzalnym wiąże się wzrost ryzyka zaburzeń czynności tarczycy, których objawy są często mylone z niektórymi objawami towarzyszącymi menopauzie
- badanie profilu lipidowego (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy) w celu oceny ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego
- badanie poziomu glukozy we krwi
- badania oceniające czynność wątroby (próby wątrobowe – oznaczenie AST, ALT, GGTP, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej) i nerek (m.in. mocznik, kreatynina, badanie ogólne moczu) – konieczne przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej
- regularne badanie piersi i badanie ginekologiczne
- pomiar ciśnienia krwi
- badania oceniające ryzyko wystąpienia osteoporozy (densytometria, scyntygrafia kości, - oznaczenie poziomu wapnia, fosforu, parathormonu).

Wywiad

W wywiadzie przed włączeniem leczenia hormonalnego powinno się precyzyjnie określić oczekiwania kobiety, główne dolegliwości związane z niedoborem estrogenów oraz czas wystąpienia ostatniej miesiączki. Istotne jest uzyskanie informacji dotyczących przeszłości położniczej, przebytych zabiegów operacyjnych, stosowanych leków oraz czynników ryzyka chorób przewlekłych i nowotworowych. Pomocne mogą być również dane z wywiadu rodzinnego, zwłaszcza w kierunku chorób onkologicznych i naczyniowych. Informacje te są niezbędne przy właściwym wyborze odpowiednich preparatów, drogi podania, dawki oraz schematu terapii hormonalnej.

Należy zwrócić szczególną uwagę na przeszłość onkologiczną pacjentki. Ze względu na udokumentowane zwiększenie ryzyka raka endometrium związane z estrogenoterapią (ET) po menopauzie, u kobiet leczonych z tego powodu, HTZ nie jest rekomendowana.

Stosowanie HTZ w grupie pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie jest kontrowersyjne. Wydaje się jednak, że terapia hormonalna może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby.

Poza wywiadem onkologicznym należy uzyskać od pacjentki informację na temat epizodów zakrzepowo-zatorowych lub występowania czynników ryzyka. Badania randomizowane potwierdziły zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet rozpoczynających doustną terapię hormonalną, zwłaszcza w grupie pacjentek mających ponad 60 lat w momencie rozpoczęcia terapii. Dodatkowymi czynnikami predysponującymi są epizody zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, mutacja czynnika V Leiden oraz otyłość. Najczęściej do wystąpienia objawów ŻChZZ dochodziło w pierwszych dwóch latach terapii. Ryzyko choroby można ograniczyć przy stosowaniu metody przezskórnej w dawce.

Badanie ogólne i ginekologiczne

Badanie przedmiotowe powinno obejmować pomiar masy ciała oraz BMI. U pacjentek z BMI >30 ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych jest trzykrotnie większe w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała. Niezwykle ważny jest pomiar ciśnienia krwi, gdyż HTZ może nasilać objawy nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy stosowaniu estrogenów doustnie.

Przed przystąpieniem do leczenia hormonalnego należy również przeprowadzić badanie palpacyjne piersi oraz badanie ginekologiczne z pobraniem wymazu cytoonkologicznego.

Wykluczenie przeciwwskazań

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy wśród przeciwwskazań do stosowania hormonalnej terapii menopauzy wymieniane są: ciąża, nieprawidłowe, niezdiagnozowane krwawienia z macicy oraz estrogenozależna choroba nowotworowa, zarówno przebyta, jak i czynna. HTZ nie powinna być również zalecana kobietom z grupy dużego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, pacjentkom ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, po przebytych zawałach serca, z niestabilną chorobą wieńcową oraz po przebytych udarach mózgu. Przeciwwskazanie stanowi także aktywna choroba wątroby i jej niewydolność.

Terapia hormonalna dostępna jest zarówno w formach ogólnoustrojowych (tabletki doustne, systemy transdermalne i iniekcje domięśniowe) oraz w postaci do stosowania miejscowego (dopochwowe tabletki kremy i żele).

Systemy transdermalne:

Estrogeny stosowane przezskórnie mogą być podawane w niższych dawkach.

Profil estrogenów w osoczu po podaniu przezskórnym, w którym dominuje estradiol, bardziej przypomina ten fizjologiczny, charakterystyczny dla okresu przedmenopauzalnego.

Przy zastosowaniu systemów transdermalnych występuje mniejsze ryzyko zakrzepicy żyłnej i udarów, związane z mniejszym pobudzeniem czynników krzepnięcia w wątrobie.

Mogą jednak powodować zaczerwienienie i świąd w miejscu przyklejenia do skóry.

Estrogeny dostępne w aerozolu

Estradiol może być stosowany w postaci roztworu do stosowania przezskórnie. Produkt leczniczy stosuje się raz na dobę, jako monoterapię lub jako sekwencyjną terapię ciągłą (w skojarzeniu z progestagenem).

Ze względu na sposób podawania gestagenu TH można podzielić na:

1. terapię sekwencyjną, czyli estrogeny przyjmowane są przez 21 dni + gestagen przez 10–14 ostatnich dni stosowania estrogenów:

- schemat ma naśladować naturalny cykl miesięczkowy - występują krwawienia z odstawienia po zaprzestaniu terapii

2. terapię ciągłą-sekwencyjną – nieprzerwane podawanie estrogenów + podawanie gestagenu przez 10–14 dni w miesiącu:

- występują krwawienia z odstawienia po zaprzestaniu stosowania gestagenów.

Obie wyżej wymienione terapie mają zastosowanie u młodszych kobiet w okresie perimenopauzalnym, które chcą zachować cykliczność krwawień z macicy oraz u kobiet z hipogonadyzmem.

terapię ciągłą – nieprzerwane stosowanie estrogenu z gestagenem:

- brak krwawień z macicy,
- może wywoływać plamienia w pierwszych miesiącach stosowania,
- przeznaczone dla kobiet będących ≥ 1 rok po menopauzie.