

# Dylematy menopauzalnej terapii hormonalnej



artykuł do pobrania  
[www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

Andrzej Miturski, Anna Semczuk-Sikora, Anna Kwaśniewska

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

kierownik katedry i kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

**Słowa kluczowe:** menopauzalna terapia hormonalna.

## Streszczenie

Menopauzalna terapia hormonalna (MTH) polegająca na suplementacji estrogenów z progestagenem jest skuteczną metodą łagodzenia objawów przekwitania, prowadzącą do poprawy jakości życia kobiet. Jednakże w ostatnich latach obserwuje się istotne zmniejszenie zainteresowania tym rodzajem terapii. Rolą lekarzy jest przedstawienie pacjentkom rzetelnych informacji na temat MTH i prowadzenie właściwego leczenia. Pozwala to na osiągnięcie zamierzonych korzyści oraz uniknięcie potencjalnego ryzyka takiego postępowania. W przedstawionym artykule zaprezentowano niezbędne informacje dla lekarzy praktyków oraz farmaceutów, dotyczące korzyści płynących z MTH.

**Key words:** menopausal hormone therapy.

## Abstract

Menopausal hormone therapy (MTH) involving estrogen-progestagen supplementation is an effective method for relief of menopausal symptoms, leading to a better quality of women's lives. However in the recent years, there is a less interest in this therapy. The role of physicians is to provide reliable information to patients and to prescribe MTH properly. This approach allows to achieve best results and to avoid potential side effects. The article presents information for clinicians and pharmacists about the benefits of MTH.

## Wprowadzenie

W okresie menopauzy u kobiety dochodzi do stałego zmniejszania produkcji steroidów płciowych, w szczególności estradiolu, co wywołuje wiele uciążliwych objawów. Mogą one być natychmiastową odpowiedzią organizmu na brak hormonów (uderzenia gorąca, pocenie się, bezsenność, zawroty i bóle głowy, napady lęku, wybuchy płaczu, uczucie zmęczenia) lub skutkiem ich długotrwałego niedoboru (choroby układu sercowo-naczyniowego, osteoporoza, zmiany zanikowe nabłonka pochwy i cewki moczowej) [1-3].

Menopauzalna terapia hormonalna (MTH) została wprowadzona w latach 50. XX w. w celu poprawy jakości życia kobiet oraz zmniejszenia niekorzystnych następstw metabolicznych, spowodowanych obniżeniem się produkcji hormonów

płciowych. Leczenie to polega na uzupełnianiu niedoborów estrogenów, a mając na celu ochronę śluzówki jamy macicy – również i progesteronu [4].

Nieoczekiwane wyniki badań poczynionych w latach 90. ubiegłego wieku wzbudziły kontrowersje dotyczące bilansu korzyści i skutków ubocznych MTH. Wyniki jednego z nich – HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) podały w wątpliwość sensowność stosowania MTH jako prewencji choroby wieńcowej oraz jej korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [5].

Jeszcze bardziej niepokojące wnioski uzyskano z przerwano po 5 latach badania WHI (*Women's Health Initiative*). Wskazywały one na zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, zatorowości płucnej i raka piersi u kobiet stosujących MTH [6]. Mimo że bada-

nia ostatnich lat nie wydają się potwierdzać powyższych obserwacji i w większości podkreślają niewątpliwie korzyści MTH, obserwuje się odwrót od stosowania tego rodzaju terapii. W związku z powyższymi kontrowersjami temat ten pozostaje nadal otwarty do dyskusji dla określenia rzeczywistych korzyści i potencjalnych skutków ubocznych takiego postępowania.

## Wskazania i przeciwwskazania do MTH

W 2010 r. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy ustaliło wskazania oraz przeciwwskazania do MTH [7].

### Wskazania do menopauzalnej terapii hormonalnej

**Znacznie lub średnio nasilone objawy naczynioruchowe, objawy wypadowe** (uderzenia krwi do głowy, kołatanie serca, nadmierne pocenie się, szczególnie w nocy)

**Objawy atrofii urogenitalnej** (świąd sromu, suchość pochwy, upławy, dyspareunia, dyzuria)

**Przedwczesna** (do 40. r.ż.), jak i **wczesna menopauza** (do 45. r.ż.)

**Osteoporoza** (profilaktyka i leczenie, szczególnie w pierwszej dekadzie życia po menopauzie)

### Przeciwwskazania do menopauzalnej terapii hormonalnej

Podejrzenie lub rozpoznanie **raka piersi** – ustalone aktualnie lub w przeszłości

Obecność lub podejrzenie **raka endometrialnego**

**Krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej etiologii**

**Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa** występująca aktualnie lub w wywiadzie (zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna)

**Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa** występująca aktualnie lub w przeszłości (np. zawał serca)

**Nieleczone nadciśnienie tętnicze**

Aktywna **choroba wątroby**

Stwierdzona **nadwrażliwość** na substancje aktywne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych MTH

**Porfiria późna skórna** (przeciwwskazanie bezwzględne)

## Droga aplikacji MTH

Uważa się, że niezwykle istotne znaczenie dla MTH ma optymalny wybór drogi podawania hormonów. Najczęściej preferuje się drogę doustną lub przezskórną, jakkolwiek możliwe jest również dopochwowe, domaciczne, podskórne czy domięśniowe podanie leków. Każdy z wymienionych sposobów determinuje określony sposób farmakokinetyki.

Przykładowo, *estrogeny podane doustnie*, po wchłonięciu w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, ulegają przemianom metabolicznym w wątrobie (tzw. efekt pierwszego przejścia). Sprawia to, że tylko niewielka część podanej dawki przechodzi do krążenia ogólnego [8]. Dodatkowo, w wyniku metabolizmu wątrobowego najczęściej stosowanego doustnie estrogenu – mikronizowanego 17 $\beta$ -estradiolu, do krążenia trafia mało aktywny estron i jego siarczan. Powoduje to zaburzenie naturalnego stosunku estradiolu do estronu z przewagą tego ostatniego [8-9].

Fakty te stały się powodem stworzenia przezskórnych preparatów MTH w postaci specjalnych *plastrów*. Ta droga aplikacji hormonów pozwala na ominięcie krążenia wrotnego i zredukowanie ich dobowej dawki o ok. 40 razy, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia niektórych, omówionych poniżej działań niepożądanych. Stosowanie plastrów MTH zapewnia dodatkowo utrzymanie relatywnie stałego dobowego poziomu substancji czynnych w organizmie pacjentek. Kolejną zaletą tej drogi podania jest osiągnięcie niemalże natychmiastowej przerwy w podaży leku po usunięciu transdermalnego systemu terapeutycznego [8, 10-11].

## Wpływ MTH na układ sercowo-naczyniowy

Estrogeny mają istotny wpływ na fizjologię układu krążenia. Ich działanie ma charakter przeciwwzpalny i antyoksydacyjny oraz powoduje korzystne zmiany niektórych parametrów lipidowych i w układzie hemostazy [12]. Dlatego też od początku stosowania MTH aż do lat 90. XX w. uważano, że terapia ta zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i jej powikłań.

Dużym rozczarowaniem stały się jednak wyniki wspomnianego we wstępie badania HERS, które opublikowano w 1998 r. [5]. Nie tylko nie

potwierdziły one zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, ale nawet korzystnego wpływu MTH na parametry układu krążenia. Wyniki prowadzonych w tamtym okresie innych prób klinicznych wskazywały wręcz na szkodliwość tego rodzaju terapii [6].

Stanowisko to uległo zmianie w ostatnich latach. Po powtórnych przeanalizowaniu wcześniej uzyskanych wyników, usystematyzowanych w zależności od wieku badanych, stwierdzono, że decydujące znaczenie dla relacji pomiędzy MTH a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma wyjściowy stan naczyń krwionośnych pacjentek [13]. Oznacza to, że rozpoczęcie MTH w okresie perimenopauzy lub wczesnej postmenopauzy nie tylko nie działa szkodliwie na układ krążenia, ale ma działanie kardioprotekcyjne [14]. Pogląd ten uznawany jest obecnie za słuszny i został zawarty w wielu obowiązujących stanowiskach towarzystw naukowych i grup ekspertów, w tym także wspólnym, opublikowanym w 2009 r., raporcie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy [15].

Mechanizmy oddziaływania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy są złożone i często pozornie sprzeczne. Niewątpliwie kluczowym elementem korzystnego działania estrogenów w tym względzie jest pobudzanie produkcji śródbłonkowego tlenu azotu, którego kardioprotekcyjne działanie polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych i obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi [4, 16]. Hormony te pozytywnie wpływają na gospodarkę lipidową poprzez wzrost stężenia cholesterolu HDL2 i spadek stężenia cholesterolu LDL w surowicy. Pomimo zwiększania poziomu białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, uznane go czynnika ryzyka miażdżycy naczyń, estrogeny powodują jednoczesny spadek innych markerów stanu zapalnego, jak E-selektyny, naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1) oraz czynnika martwicy guza alfa (TNF- $\alpha$ ).

W analizie działania estrogenów nie można pominąć ich potencjalnie niekorzystnego działania

na układ sercowo-naczyniowy poprzez wzrost poziomu trójglicerydów w surowicy czy pobudzanie układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA). Ponieważ efekty te mają związek z wątrobowym metabolizmem tych hormonów, zastosowanie transdermalnej MTH wydaje się je eliminować.

Równocześnie ta droga podania, w odróżnieniu od doustnej, pozwala na zmniejszenie ryzyka prozakrzepowego [1, 4, 8, 17-20, 21, 22, 23].

Wykazano, że doustna MTH 2-3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej. Ma to związek z pobudzeniem syntezy niektórych osoczowych czynników krzepnięcia (VII, IX,

fragmentów protrombiny 1,2), zmniejszeniem stężenia antytrombiny III czy wystąpieniem nabytej oporności na aktywowane białko C. Zmiany te utrzymują się na stałym, wysokim poziomie przez 6 do 24 miesięcy doustnego stosowania hormonów, ulegając następnie wyraźnemu zmniejszeniu [24]. Brak prozakrzepowego działania przezskórnej MTH wykazano w 2007 r. w badaniu ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) [25]. Stąd też ta droga aplikacji MTH jest polecana kobietom obciążonym czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), jak np. żyłaki kończyn dolnych, trombofilia czy otyłość [4, 7-8, 25-27]. Wykazano dodatkowo, że terapia ta nie wiąże się ze wzrostem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu [8, 28-29].

Należy podkreślić, że najnowsze stanowisko Europejskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy opublikowane w 2011 r. nie rekomenduje stosowania HRT jako pierwotnej lub wtórnej profilaktyki choroby wieńcowej serca u kobiet pomenopauzalnych [30].

### **Zaburzenia gospodarki węglowodanowej**

Pomenopauzalny hipostrogenizm jest jednym z czynników sprzyjających rozwojowi cukrzycy insulinozależnej.

W 2004 r. Margolis i wsp. wykazali, że stosowanie systemu transdermalnego MTH u zdrowych, nieotyłych kobiet aż do 60% zmniejsza

***Decydujące znaczenie dla relacji pomiędzy MTH a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma wyjściowy stan naczyń krwionośnych pacjentek.***

ryzyko występowania tej choroby [31]. Ponadto wspomniane już badania HERS i WHI dowiodły, że doustna estrogenoterapia działa podobnie, chociaż w mniejszym stopniu (zmniejszenie ryzyka odpowiednio o 35% i 21%) [32].

Ponadto estrogeny stosowane u kobiet z cukrzycą insulinozależną obniżają stężenia wolnego testosteronu oraz powodują zwiększenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), co również wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów [8].

### Wpływ na układ pokarmowy

Zastosowanie transdermalnej MTH, w przeciwieństwie do doustnej, nie powoduje niekorzystnych objawów żołądkowo-jelitowych, jak wzdęcia, nudności, wymioty czy bóle brzucha.

Dodatkowo ta droga podania hormonów nie ma wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolem i rozwój oraz naturalny przebieg kamicy żółciowej [21]. Nie obciąża też metabolizmu hepatocytów [8].

### Ryzyko raka piersi

Długotrwała ekspozycja na estrogeny jest jednym z czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi.

Na podstawie analizy danych epidemiologicznych wykazano 2,7% wzrost takiego ryzyka na każdy rok stosowania MTH, a ryzyko względne dla kobiet stosujących tę terapię przez 5 lat i dłużej oszacowano na 1,35 (1,21–1,49) [33]. Również wyniki cytowanych już badań (HERS, WHI, MWS) potwierdzają tę zależność.

Większość ekspertów jest przy tym zgodnych, iż MTH trwająca poniżej pięciu lat nie jest związana z istotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi. Z innych badań wynika, iż ryzyko to u kobiet stosujących MTH przez 5 lat i dłużej jest mniejsze aniżeli wpływ otyłości lub codziennego spożywania alkoholu na rozwój tego nowotworu. Z pewnością fakt częstszej kontroli mammograficznej u kobiet stosujących MTH sprawia, że rak piersi jest u nich wykrywany częściej we wczesnych stadiach zaawansowania i wykazuje wyższą dojrzałość histologiczną aniżeli u kobiet pozbawionych takiego leczenia [8]. Należy za-

uważyć, że przeprowadzone dotąd badania nie wykazały jednoznacznie zwiększonego ryzyka zgonu z powodu raka piersi, lecz jedynie wzrost zachorowalności.

Stwierdzono, że zastosowanie przezskórnej MTH wiąże się z mniejszym ryzykiem jatrogennego wzrostu gęstości mammograficznej (uznanego markera rozwoju raka piersi) w porównaniu z terapią doustną [34–36]. Nie oznacza to jednak z całą pewnością, że jest ona całkowicie pozbawiona takiego ryzyka. Dlatego też dla zmniejszenia ryzyka rozwoju raka piersi związanego z MTH zaleca się zmniejszenie dawki hormonów oraz skrócenie tej terapii do 2–3 lat.

Ponadto uważa się, że u kobiet z usuniętą macicą nie powinno się stosować terapii estrogenowo-progestagenowej [37].

### Transdermalny system terapeutyczny a ryzyko czerniaka skóry

Wykazano, że mimo obaw MTH zastosowana w monoterapii lub w połączeniu z progesteronem nie ma wpływu na częstość występowania czerniaka skóry u kobiet po menopauzie [38].

### Antyestrogenowy efekt palenia tytoniu

Polska, mimo znaczących zmian, nadal należy do krajów o jednym z najwyższych na świecie spożyciu tytoniu. U palących kobiet dochodzi do przyspieszenia menopauzy i wielu zmian charakterystycznych dla okresu klimakterium. Ten niewątpliwie antyestrogenowy

efekt palenia tytoniu potwierdziło wiele badań. Może ono znacznie zredukować lub nawet całkowicie znieść terapeutyczny efekt doustnie podawanych estrogenów. Nie dotyczy to jednak palących lub narażonych na dym tytoniowy pacjentek przyjmujących estrogeny drogą przezskórną.

Wykazano, że w przeciwieństwie do doustnej MHT, przezskórna MHT w takim samym stopniu chroni przed ryzykiem osteoporozy zarówno kobiety palące, jak i niepalące [8].

### Podsumowanie

Podstawowym celem MHT jest poprawa jakości życia kobiet w okresie okotomenopauzalnym

***MTH trwająca poniżej pięciu lat nie jest związana z istotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi.***

i zmniejszenie niektórych następstw metabolicznych długotrwałego niedoboru estradiolu.

Obie najczęściej stosowane drogi podawania hormonów, tj. doustna i przezskórna, mają zarówno wady, jak i zalety. Wydaje się jednak, że ostatnia z wymienionych jest znacznie korzystniejsza. Pozwala ona na lepszą tolerancję leków, ma niewielki wpływ na wartości ciśnienia tętniczego, wiąże się z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym wystąpienia ŻChZZ, korzystniej działa na gospodarkę węglowodanową i nie interferuje z paleniem tytoniu. Dlatego też powinna być szczególnie rekomendowana kobietom z określonych grup ryzyka.

Mimo wieloletnich doświadczeń klinicznych z MHT, wciąż wiele kobiet po menopauzie jest niepewnych co do korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem terapii hormonalnej. Stąd też podstawowe znaczenie w tym względzie ma edukacyjna rola lekarzy zajmujących się tym zagadnieniem.

**Piśmiennictwo:**

1. Baranowski W., Dębski R., Paszkowski T. i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy. *Przegl Menopauz*. 2011; 4:263–266.
2. Putyński L., Janicka K. Rola terapii hormonalnej w życiu kobiet w okresie menopauzy. *Przegl Menopauz*. 2011; 6:457–463.
3. Indhavivadhana S., Leerariri P., Rattanachaiyanont M. i wsp. Vaginal atrophy and sexual dysfunction in current users of systemic postmenopausal hormone therapy. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(6):667-675.
4. Bińkowska M., Jakiel G. Terapia hormonalna okresu menopauzy – przezskórna droga podania. *Przegl Menopauz*. 2012; 4:281–286.
5. Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49–57.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i wsp.: 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(3):321-333.
7. Dębski R., Paszkowski T., Pawelczyk L. i wsp. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. *Przegl Menopauz*. 2010; 3:121–127.
8. Dębski R., Paszkowski T., Pertyński T. i wsp. Czy wybór drogi podawania hormonów w terapii menopauzalnej ma znaczenie dla jej bezpieczeństwa? *Przegl Menopauz*. 2012; 3:161–167.
9. Yilmazer M., Fenkci V., Fenkci S. i wsp. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2003; 46(4):245-253.
10. Cal K. Nowoczesne metody podawania substancji leczniczych przez skórę w nowych obszarach terapeutycznych na przykładzie transdermalnych systemów terapeutycznych (TTS). *Gabinet Prywatny*. 2012; 07-08(224):30-32.
11. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil*. 1993; 38(2):79-91.
12. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999; 340(23):1801–1811.
13. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297(13):1465-1477.
14. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE i wsp. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med*. 2007; 356(25):2591-2602.
15. Kornacewicz-Jach Z., Czarna Z., Rynkiewicz A. i wsp. 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. *Kardiol Pol*. 2009; 67:72–76.

16. Kurtay G., Ozmen B., Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas*. 2006; 53(1):32-38.
17. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ*. 1998; 317(7156):457-461.
18. Scarabin PY, Oger E., Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362(9382):428-432.
19. Pertyński T., Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Przegl Menopauz*. 2006; 5:323–328.
20. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G. i wsp. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause*. 2007; 14: 978-984.
21. Pertyński T., Stachowiak G. Przezskórna terapia okresu menopauzy – state of the art in 2010. *Przegl Menopauz*. 2010; 2:71–77.
22. Sanada M., Tsuda M., Kodama I. i wsp. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause*. 2004; 11:331-336.
23. Cagnacci A., Malmusi S., Arangino S. i wsp. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002; 9:65-71.
24. Kotarski J., Barczyński B., Kwaśniewski W. Ryzyko choroby zatrzewcowej związane z terapią hormonalną okresu menopauzalnego. *Przegl Menopauz*. 2011; 4:275–278.
25. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. i wsp. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115:840–845.
26. Gass ML, Heights M., Manson JE i wsp. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19:257-71.
27. Simon JA. What’s new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012; 15 (Suppl 1):3-10.
28. Taylor HS, Manson JE. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2):255–264.
29. Renoux C., Dell’Aniello S., Garbe E. i wsp. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; 340:c2519.
30. Schenck-Gustafsson K., Brincaat M., Erel CT i wsp. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011; 68(1):94-97.
31. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ i wsp. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47:1175-1187.
32. Rossi R., Origliani G., Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004; 27:645-649.
33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350:1047-1069.
34. Harvey J., Scheurer C., Kawakami FT i wsp. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric*. 2005; 8:185-192.
35. Houserková D., Matlochová J. Changes of mammographic and ultrasound image of breast in women undergoing hormonal substitution therapy. *Ceska Gynekol*. 2004; 69:320-329.
36. Bock K., Hadji P., Duda VF i wsp. Mammographic breast density and breast cancer risk during HRT. *Zentralbl Gynakol*. 2005; 127:217-221.
37. Czekanowski R.: Choroby gruczołu sutkowego. *Menopauza. Hormonalna Terapia Zastępcza.W: Menopauza i okres menopauzy*. Borgis, Warszawa 2003.
38. Tang JY, Spaurhurst KM, Chlebowski RT i wsp. Menopausal Hormone Therapy and Risks of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers: Women’s Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(19):1469–1475.

**Adres Autora:**

lek. med. Andrzej Miturski  
[a.miturski@gmail.com](mailto:a.miturski@gmail.com)



Artykuł porusza zagadnienia, które są m.in. tematami realizowanymi w ramach kształcenia ciągłego farmaceutów (przyj. red.).

# Łokieć tenisisty



artykuł do pobrania  
www.lekwpolsce.pl

**Paweł Kozielowicz**

Studenckie Koło Naukowe,  
Zakład Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego WUM  
kierownik zakładu: prof. dr hab. Iwona Wawer



**Słowa kluczowe:** łokieć tenisisty, zwyrodnienie ścięgna, NLPZ-y, toksyna botulinowa.

## Streszczenie

Łokieć tenisisty jest przypadłością dotykającą nie tylko osoby uprawiające sport. Łokieć tenisisty charakteryzuje się bólem w okolicy stawu łokciowego, który powstaje wskutek zwyrodnienia w obszarze ścięgna prostowników nadgarstka. Nowe metody leczenia nieoperacyjnego i suplementacji zakładają podawanie leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, stosowanie donorów tlenu azotu, iniekcje toksyny botulinowej i kwasu hialuronowego.

**Key words:** tennis elbow, tendonosis, NSAIDs, botulinum toxin.

## Abstract

Tennis elbow, also known as lateral epicondylitis, is a condition which bothers not only tennis players. Tennis elbow should be classified as degenerative tendonosis and is characterized by pain that occurs in an elbow area. Patients can be relieved from this nagging pain not only by undergoing surgery as a few new treatment methods have been proposed recently. Apart from NSAIDs and steroids, scientists have established that applying skin patches with NO donors and injecting botulinum toxin and hyaluronic acid deliver a new way of curing this disease.

## Wprowadzenie

Urazy układu mięśniowo-szkieletowego stanowią duży problem nie tylko u sportowców, lecz także u osób mniej aktywnych fizycznie. Wiele schorzeń, które obserwujemy wynika z poddawania mięśni i stawów dużym obciążeniom. Powszechnie występującą dolegliwością jest tzw. łokieć tenisisty, charakteryzujący się bólem w okolicy nadkłykcia boczno kości ramiennej.

### Problem nie tylko tenisistów

1-3% populacji ma problemy z „łokciem tenisisty”. Najczęściej powyższe schorzenie dotyczy ludzi w wieku od 40 do 64 lat. Nazwa pochodzi od miejsca (okolica łokcia), w którym tenisiści skarżyli się na ból. Z jego powodu cierpi ok. 10% osób uprawiających ten sport.

„Łokieć tenisisty” to dolegliwość, w której pacjenci czują ból w okolicy nadkłykcia boczno

kości ramiennej, tj. w bardzo bliskim sąsiedztwie stawu łokciowego.

Chorzy ponadto skarżą się na ograniczoną ruchomość stawu, a także mają problemy z zaciśnięciem pięści.

Do czynników sprzyjających występowaniu „łokcia tenisisty” należą m.in.:

- powtarzanie tych samych ruchów dłoni i przedramienia
- ruchy wymuszone
- noszenie ciężkich przedmiotów na wyprostowanych rękach.

Do dziś nie do końca został poznany mechanizm powstawania tego schorzenia. Przez długi czas uważano, że głównym „winowajcą” jest zapalenie nadkłykcia boczno kości ramiennej. Ta hipoteza okazała się błędna, gdyż nie wykryto typowych substancji towarzyszących zapaleniu (makrofagów, leukocytów i neutrofilii) w okolicy objętej bólem.

Inna teoria zakładała zapalenie ścięgna prostowników ramienia. Jednak w badaniach prowadzonych od 1999 r. udało się ustalić, że bardziej prawdopodobna przyczyna bólu to zwyrodnienie w obszarze ścięgna prostowników nadgarstka. Dowiedziono, że ból jest wynikiem występowania w małych naczyniach krwionośnych substancji P (peptyd produkowany przez układ nerwowy, który m.in. rozszerza naczynia krwionośne) oraz CGRP – peptydu związanego z genem dla kalcytoniny. W zmienionej tkance podwyższony jest także poziom glutaminianu. W wyniku powtarzanych ruchów dochodzi do mikrourazów kości oraz mięśni przedramienia, zwapnienia, a także zaburzeń mikrokrążenia w tym obszarze. W zdeformowanych tkankach tworzą się nieprawidłowe struktury kolagenu i fibroblastów.

W związku z brakiem jednoznacznej teorii co do etiologii, nie ma też zgody co do medycznego terminu opisującego tę przypadłość. Najbardziej pasujące określenie to *tendinoza* (łac. *tendo* – ścięgno), czyli zwyrodnienie ścięgna.

„Łokieć golfisty” jest z kolei schorzeniem występującym przy przecięciu mięśni zginających nadgarstek. Objawy są tutaj takie same jak w przypadku „łokcia tenisisty”, dlatego te dwa schorzenia są utożsamiane ze sobą i często mylone.

## Leczenie

W wielu przypadkach (80-90%) dochodzi do samoistnego wyleczenia w czasie nie dłuższym niż 2 lata. Nie mniej jednak wiąże się to z przymusowym ograniczeniem ruchów i zmianą nawyków. W celu stabilizacji ręki oraz zmniejszenia ryzyka urazu stosować można opatrunki elastyczne lub stabilizatory na łokieć, dostępne w aptekach oraz sklepach ze sprzętem rehabilitacyjnym. Stabilizatory wykonane są z tworzyw sztucznych (np. elastan, silikon) oraz bawełny i pozwalają na równomierne rozłożenie nacisku w miejscu bólu. Przy stosowaniu stabilizatora trzeba pamiętać o tym, że nie należy zakładać go po zastosowaniu maści lub żeli rozgrzewających.

Kiedy jednak metody zachowawcze nie pomagają, zaleca się stosowanie leków i suplementów mających na celu uśmierzanie bólu.

### Bada się obecnie wpływ:

- iniekcji z glikokortykosteroidów *loco dolenti*
- podawanie środków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (w różnych postaciach)
- iniekcji z toksyny botulinowej
- iniekcji z kwasu hialuronowego
- plastrów z nitrogliceryną

Ostatecznością jest oczywiście poddanie się zabiegowi chirurgicznemu. W dalszej części artykułu postaram się zaprezentować najnowszy stan wiedzy na temat leczenia „łokcia tenisisty” i przedstawić potencjalne za i przeciw dla każdej metody.

## Glikokortykosteroidy – skuteczność i bezpieczeństwo

Zastrzyki dostawowe związków sterydowych, czyli tzw. blokady, są często stosowane przez lekarzy u pacjentów, którzy chcą/muszą pozbyć się bólu niezwłocznie.

W leczeniu stosuje się różne związki: *acetonid* i *heksacetonid triamcynolonu*, *octan metyloprednizolonu*, *kortyzon* oraz *octan deksametazonu*. Kortykosteroidy łączy się z lekami miejscowo znieczulającymi, np. z *lidokainą*.

W badaniach zaobserwowano znaczącą różnicę pomiędzy placebo i leczeniem rehabilitacyjnym na korzyść leków steroidowych, jednak naukowcy nie dostrzegli istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi sterydami.

Po podaniu zastrzyku pacjenci czują dużą poprawę w poruszaniu ręką, sile zacisku i przede wszystkim nie czują bólu. Niestety, jak wynika z badań, zastrzyk działa tylko przez 2-6 tygodni, po czym ból i inne dolegliwości powracają. W przeprowadzonej próbie trwającej 6 miesięcy badani nie odczuli żadnej poprawy w porównaniu do unieruchomienia mechanicznego.

Sterydy, poza ich relatywnie krótkim okresem działania, mają jeszcze jedną wadę, z którą wiąże się spore niebezpieczeństwo. *W czasie ich działania zniwelowany jest nie tylko ból, ale i inne objawy zewnętrzne, jak np. obrzęk lub zaczerwienienie. Natomiast mikrourazy wewnątrz nie znikają, a co gorsza mogą się jeszcze pogłębiać, gdyż*

chory nie czując bólu, pracuje czasem ponad miarę, nie zdając sobie sprawy z krzywdy, którą sobie tym samym wyrządza.

Zdania co do stosowania sterydów w terapii „łokcia tenisisty” są podzielone, właśnie z uwagi na stopień dewastacji, które mogą po sobie pozostawić.

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i przeciwbólowe

Do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych zaliczamy bardzo liczne produkty lecznicze, zawierające kilkanaście substancji czynnych, które występują pod różnymi nazwami handlowymi, w tym także leki dostępne bez recepty (OTC), w których skład wchodzi: kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak czy naproksen – jako monopreparaty bądź w połączeniach z innymi składnikami mającymi potencjalizować ich działanie (np. kofeina).

W teorii mechanizm działania tych leków jest do siebie bardzo zbliżony, różnice pojawiają w tolerancji przez organizm (mniejszej lub większej).

Doustnych środków przeciwzapalnych nie należy stosować w dużych dawkach i bez wyraźnego wskazania, gdyż negatywnie wpływają na przewód pokarmowy, powodując m.in. wrzody żołądka i dwunastnicy. Przeprowadzono analizy porównawcze NLPZ-ów z placebo oraz lekami steroidowymi. Wykazano m.in., że diklofenak podawany doustnie ma pozytywne działanie w leczeniu „łokcia”, ale tylko przez pierwsze 2 tygodnie terapii. Nie dowiedziano poprawy ruchomości i ogólnej poprawy jakości życia po tym okresie. Słabe wyniki uzyskano dla podawanego doustnie naproksenu, gdyż nie wykazano jego przewagi nad placebo. Natomiast lepsze rezultaty uzyskano dla bezpiecznego w stosowaniu żelu z diklofenakiem.

Autorzy publikacji naukowych z ostatnich lat w mniejszym stopniu skupiali się na innych lekach przeciwbólowych, takich jak paracetamol czy leki opioidowe. Wydaje się, że jest spowodowane tym, że etiologia „łokcia tenisisty” jest związana z procesem zapalnym, w związku z czym leki, które nie mają komponentów przeciwzapalnych, z założenia będą działać słabiej.

Prawdopodobnie stosowanie maści i żeli zawierających NLPZ-y wydaje się być najrozsądniejszym rozwiązaniem, gdyż takie postacie leku

działają miejscowo, zaś ich niekorzystne działania ogólnoustrojowe są znacznie ograniczone.

## Skuteczność toksyny botulinowej A

Toksyna botulinowa jest produkowana przez bakterię – laseczkę jadu kielbasianego (*Clostridium botulinum*). Stosowany w kosmetyce botoks to oczyszczona toksyna botulinowa typu A.

Toksyna działa relaksacyjnie na mięśnie przez pośrednie blokowanie wydzielania acetylocholinozakończeń nerwowych, przez co mięsień nie kurczy się. Oprócz blokowania skurczów toksyna botulinowa działa przeciwbólowo.

W 1997 r. wprowadzono tę toksynę do leczenia dolegliwości mięśniowo-szkieletowych. W 2010 r. naukowcy z Bostonu przeanalizowali dotychczasową bazę wyników badań i stwierdzili, że na podstawie rezultatów można stosować botoks w leczeniu „łokcia tenisisty”. Toksyna botulinowa działa stosunkowo długo – nawet do 3 miesięcy i z reguły nie powoduje działań niepożądanych.

## Obiecujące właściwości NO

Tlenek azotu (NO) to mała molekula, ale mająca bardzo ważne funkcje w organizmie. Powstaje z argininy w wyniku działania enzymu syntezy tlenku azotu – NOS. Najważniejszym działaniem NO jest rozszerzanie naczyń krwionośnych – działanie to znalazło zastosowanie w leczeniu choroby niedokrwiennej serca.

Ku zaskoczeniu naukowców okazało się też, że NO ma jeszcze inne, nieznane dotąd właściwości. Wykryto, że u szczurów podawanie inhibitorów NOS (skutkujące niską syntezą tlenku azotu) powodowało złe gojenie się ran ścięgien. Mogło mieć to potencjalne zastosowanie w terapii, gdyż ból w „łokciu tenisisty” jest spowodowany urazem ścięgna.

Udało się też ustalić, że NO uczestniczy w syntezie kolagenu, podstawowego białka w tkance łącznej, która buduje ścięgna. W późniejszych badaniach 86 pacjentom z „łokciem” w wieku od 30 do 74 lat podawano 1,25 mg nitrogliceryny dziennie w postaci plastrów. Nitrogliceryna w organizmie uwalnia tlenek azotu. Po okresie 6 miesięcy 81% badanych określało swój stan jako bezobjawowy. Autorzy publikacji stwierdzili, że wyniki były



lepsze od wszystkich do tej pory raportowanych w tym schorzeniu, a jedynymi zaobserwowanymi objawami niepożądanymi były bóle głowy.

### **Pozycja kwasu hialuronowego**

Kwas hialuronowy i jego sole są szeroko stosowane w suplementach mających poprawiać kondycję układu kostno-stawowego, gdyż ten kwas jest obecny w stawie zarówno w płynie stawowym, jak i w nasadach kości. Jako składnik płynu zmniejsza on tarcie i ma też udział w absorpcji wstrząsów, jakim poddawane są stawy.

W badaniach chorym z „łokciem tenisisty” wstrzykiwano kwas hialuronowy okołostawowo. Wstrzykiwanie kwasu hialuronowego dało lepsze wyniki niż podawanie placebo.

Oprócz tego w testach na zwierzętach wykazano, że podawanie soli hialuronowych pomaga w gojeniu się ścięgien.

### **Rehabilitacja**

Leczenie niefarmakologiczne zakłada stosowanie różnych metod fizykoterapii: krioterapia, jonoforeza z lekiem, fale uderzeniowe czy promienie lasera. Z tych metod do najczęściej stosowanych należą krioterapia oraz terapia ultradźwiękami.

Krioterapia z zastosowaniem oparów ciekłego azotu o temperaturze poniżej -100°C powoduje miejscowe przekrwienie prowadzące do szybszego gojenia się zmienionej chorobowo tkanki. Pobudzenie receptorów zimna oraz zmniejszenie aktywności receptorów ciepła prowadzi do podwyższenia progu bólowego, spowolnienia uwalniania mediatorów bólu oraz zmniejszenia przewodnictwa nerwowego. Czas trwania pojedynczej sesji krioterapii to ok. 3 minuty. W domowych warunkach terapię zimnem, jednak o wyższej temperaturze, można wykonać np. za pomocą dostępnych w aptece okładów zimno-ciepłych zawierających żel z glikolem propylenowym.

Drugą skuteczną metodą fizykoterapii są fale uderzeniowe (RSWT). To fale dźwiękowe o dużej energii, które stosowane miejscowo pozwalają na zlikwidowanie złogów wapnia oraz zwiększenie przepływu krwi. W jednym z ostatnich badań, które opublikowali uczeni bułgarscy, terapia falami dźwiękowymi okazała się skuteczna w leczeniu dolegliwości związanych z „łokciem tenisisty”

u 16 pacjentów, którzy mieli do czynienia z tym schorzeniem dłużej niż pół roku. Opublikowano wyniki, które pokazały, że po 5 zabiegach (raz w tygodniu) subiektywna siła odczuwanego bólu (wyrażona liczbą na skali) po upływie roku zmniejszyła się średnio 6-krotnie zarówno w spoczynku, jak i w momencie ucisku wrażliwego miejsca oraz w teście Thomsena.

### **Podsumowanie**

Iniekcje kortykosteroidów nie są konieczne w leczeniu „łokcia tenisisty”, gdyż istnieją inne substancje o porównywalnej skuteczności, ale bardziej bezpieczne – kortykosteroidy mają zbyt dużo działań niepożądanych, także ogólnoustrojowych, przed którymi nie chroni stosowanie „miejscowych” iniekcji.

Racjonalne, krótkotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ, szczególnie miejscowo, bywa koniecznością terapeutyczną, zwłaszcza przy zastrzeżeniu dolegliwości.

Ciekawym novum terapeutycznym, jak się wydaje o dużej skuteczności i małej toksyczności, są iniekcje z botuliny i stosowanie plastrów zawierających nitroglicerynę.

Krioterapia oraz terapia falami uderzeniowymi są najlepszymi z metod fizykoterapii.

Pojawiające się nowe terapie mogą wpływać na częstość wykonywania zabiegów operacyjnych, stosowanych dotychczas w przypadkach „źle idących”.

### **Piśmiennictwo:**

1. Elżbieta Kuncewicz, Włodzimierz Samborski, The current state of knowledge about patomechanism.
2. Thomas De Smedt, Andy de Jong, Wim Van Leemput, Dossche Lieven, Francis Van Glabbeek, Lateral epicondylitis in tennis: update on aetiology, biomechanics and treatment, Br J Sports Med 2007;41:11 816-819.
3. Steven Barr, Frances L. Cerisola, Victoria Blanchard, Effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic interventions for lateral epicondylitis: A systematic review, Physiotherapy 95 (2009) 251-265.
4. J.-L. Ziltener, S. Leal, P.-E. Fournier, Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 53 (2010) 278-288.
5. Greg W. Johnson, Kara Cadwallader, Scot B. Scheffel, and Ted D. Epperly, Family Medicine Residency of Idaho, Boise, Idaho, Treatment of Lateral Epicondylitis, Am Fam Physician. 2007 Sep 15;76(6):843-848.
6. George A. C. Murrell, Oxygen free radicals and tendon healing, J Shoulder Elbow Surg. 2007, Volume 16, Number 5S.
7. John Orchard, Alex Kountouris, The management of tennis elbow, BMJ 2011;342:d2687.
8. Leonid Kalichman, Raveendhara R. Bannuru, Marianne Severin and William Harvey, Injection of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Lateral Epicondylitis: Systematic Review and Meta-Analysis, Semin Arthritis Rheum. 2011 Jun;40(6):532-8.
9. Ilieva EM, Minchev RM, Petrova NS, Radial shock wave therapy in patients with lateral epicondylitis, Folia Med (Plovdiv). 2012 Jul-Sep;54(3):35-41.

### **Adres Autora:**

Paweł Kozielowicz  
e-mail: [pawelkozielowicz@gmail.com](mailto:pawelkozielowicz@gmail.com)