

Bezpieczeństwo współczesnej terapii hormonalnej menopauzy opartej na niskich dawkach estradiolu i octanu noretisteronu

Safety of contemporary menopausal hormonal therapy based on low doses of oestradiol and NETA

Tomasz Stetkiewicz, Grzegorz Stachowiak

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2011; 2: 153–156

Streszczenie

Wyniki dużych badań klinicznych: WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), MWS (*Million Women Study*) wpłynęły niewątpliwie na rewizję stosunku lekarzy i pacjentek do terapii hormonalnej i zawężyły kryteria jej stosowania. Współczesna menopauzalna terapia hormonalna (*menopausal hormone therapy – MHT*) oprócz tego, że powinna charakteryzować się bezpieczeństwem terapeutycznym, musi być wysoce zindywidualizowana – dostosowana do potrzeb danej pacjentki, skrojona na jej miarę (*tailored therapy*) i zapewniać pełne zrozumienie i dostosowanie się pacjentki do reżimu jej stosowania (*compliance*). Podstawową zaletą niskodawkowej terapii hormonalnej jest jej zbliżony do terapii opartej na wyższych dawkach efekt terapeutyczny przy mniejszym prawdopodobieństwie wystąpienia objawów ubocznych. Spełniając wymogi bezpieczeństwa terapii i konieczności jej indywidualizacji, należy pamiętać o właściwym doborze progestagenu, mając jednocześnie na uwadze możliwe objawy uboczne komponenty progestagenowej.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna, menopauza, bezpieczeństwo, niskie dawki, octan noretisteronu.

Summary

Results of the large clinical trials *Women's Health Initiative (WHI)*, the *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*, and the *Million Women Study (MWS)* changed doctors' and patients' view of hormonal therapy and narrowed the indications for this treatment. Contemporary menopausal hormonal therapy, besides therapeutic safety, has to be highly individualized – adjusted to a particular patient's needs, "tailor-made" for her (*tailored therapy*), and ensure understanding and compliance with the treatment regimen.

The main advantage of low dose hormonal therapy is a similar therapeutic effect to therapy based on higher doses but with lower probability of adverse effects.

To meet therapy safety and individualization requirements, one should remember about the correct choice of progestin, regarding possible adverse effects of this compound

Key words: hormonal therapy, menopause, safety, low doses, NETA.

Według aktualnego stanowiska piśmiennictwa przedmiotu i aktualnych zaleceń, stosunek korzyści do ryzyka dla terapii hormonalnej menopauzy (*menopausal hormone therapy – MHT*) jest korzystny dla kobiet rozpoczynających terapię hormonalną na krótko przed menopauzą. Korzystna wartość tego stosunku zmniejsza się jednak u starszych kobiet, a szczególnie wraz z upływem czasu od początku menopauzy. Wyniki dużych badań klinicznych: WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estro-*

gen/progestin Replacement Study), MWS (*Million Women Study*) wpłynęły niewątpliwie na rewizję stosunku lekarzy i pacjentek do terapii hormonalnej i zawężyły kryteria jej stosowania. Większość współczesnych doniesień zgodnych jest co do wskazań, które decydują o rozpoczęciu terapii hormonalnej [1, 2]. Pozostają nimi nadal:

- leczenie objawów klimakterycznych (wypadowych) związanych z menopauzą;
- przedwczesna menopauza;

Adres do korespondencji:

Tomasz Stetkiewicz, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
e-mail: tstet@interia.pl

- zmniejszenia ryzyka osteoporozy i złamań kości;
- zapobieganie i leczenie atrofik urogenitalnej.

Jednak nowe wytyczne krytycznie odnoszą się do stosowania terapii hormonalnej w celu zapobiegania demencji lub zaburzeń poznawczych [1].

Nadal aktualnym i kontrowersyjnym zagadnieniem są problemy kardiologiczne związane ze stosowaniem MHT. Zagadnienie to jest niezwykle istotne ze względu na epidemiologię chorób układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular diseases* – CVD). W krajach rozwiniętych CVD (zawał serca, udar, zator) są najbardziej rozpowszechnionymi schorzeniami i stanowią przyczynę ok. 40% zgonów kobiet. Dla porównania, choroby nowotworowe odpowiadają za ok. 20% zgonów kobiet [3]. Według innych źródeł, kobiety umierają prawie 6-krotnie częściej z powodu CVD niż na raka piersi [4]. W młodszych grupach wiekowych zachorowalność i umieralność na CVD jest 4-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż kobiet. Po 50. r.ż. proporcje zachorowalności i umieralności związanej z płcią ulegają wyrównaniu, a następnie odwróceniu [5].

Menopauza i związany z nią deficyt estrogenów stanowi niezależny czynnik ryzyka CVD, a zwłaszcza udaru mózgu. W związku z takim rozpowszechnieniem CVD problemem lekarzy staje się pytanie o efekt kardioprotekcyjny MHT i jej bezpieczeństwo terapeutyczne u kobiet z czynnikami ryzyka tych schorzeń. Warto w tym miejscu przytoczyć wnioski płynące z Warsztatów Międzynarodowego Towarzystwa Menopauzy (*International Menopause Society Workshop*), które odbyły się w lutym 2009 r. w Pizie [6]:

- Kobiety (i ich lekarze) powinni być bardziej świadomi specyficznych dla nich czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Stany patologiczne związane z czynnikami ryzyka powinny być leczone zgodnie z metodami wiedzy opartej na faktach z uwzględnieniem różnic specyficznych dla płci.
- Rutynowa opieka nad kobietą w okresie menopauzy powinna obejmować kontrolę ciśnienia tętniczego i ocenę innych czynników CVD.
- Właściwe monitorowanie nawet granicznego nadciśnienia.
- Menopauzalna terapia hormonalna rozpoczynana w wieku okołomenopauzalnym nie wiąże się ze wzrostem ryzyka CVD, co więcej – terapia ta może obniżyć w tej grupie wiekowej ryzyko tych chorób.
- Terapia hormonalna nie jest przeciwwskazana u kobiet z nadciśnieniem tętniczym; MHT może w niektórych przypadkach obniżać wartości ciśnienia tętniczego.
- Terapia hormonalna jest przeciwwskazana u pacjentek z zawałem serca, udarem lub zatorem płucnym w wywiadzie.

Współczesna MHT oprócz tego, że powinna charakteryzować się bezpieczeństwem terapeutycznym, musi być wysoce zindywidualizowana – dostosowana do

potrzeb danej pacjentki, skrojona na jej miarę (*tailored therapy*) i zapewniać pełne zrozumienie i dostosowanie się pacjentki do reżimu jej stosowania (*compliance*). Aby osiągnąć wszystkie te założenia, należy brać pod uwagę następujące kryteria:

- wiek rozpoczęcia terapii hormonalnej – zgodnie z wyżej przytoczonymi wnioskami optymalny wiek do rozpoczęcia MHT powinien zawierać się w przedziale 50–59 lat;
- długość stosowania leczenia hormonalnego – za bezpieczny okres uwzględniający czynniki ryzyka kardiologiczne i onkologiczne uważa się okres 5 lat;
- dobór dawki, która powinna być najniższą skuteczną dawką stosowanych hormonów;
- indywidualny wybór progestagenu, uwzględniający aktywność mineralokortykoidową, glikokortykoidową i androgeną wybranych gestagenów, a także ich wpływ na szlaki enzymatyczne;
- drogę podania MHT, która powinna uwzględniać czynniki ryzyka, choroby towarzyszące i indywidualne potrzeby danej pacjentki.

Terapia niskodawkowa

Podstawową zaletą niskodawkowej terapii hormonalnej jest jej zbliżony do terapii opartej na wyższych dawkach efekt terapeutyczny przy mniejszym prawdopodobieństwie wystąpienia objawów ubocznych. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, stosowanie MHT powinno się rozpoczynać w oparciu o niskie dawki estrogenów i progestagenów [7]. Za niskie dawki uznaje się 1 mg estradiolu na dobę podawanego doustnie lub 25 µg 17-β-estradiolu uwalnianego z plastra w ciągu doby przy terapii przezskórnej.

Stwierdzono, że 1 mg estradiolu jest optymalną dawką niwelującą klimakteryczne objawy naczynioruchowe (jest to najniższa, maksymalnie efektywna dawka, która nie wywołuje objawów ubocznych). Dodanie do 1 mg estradiolu niskiej dawki octanu noretisteronu (NETA; 0,5 mg) prowadzi do większego i szybszego zmniejszenia objawów wazomotorycznych w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie 1 mg E2 [8].

W badaniach Ettingera i wsp. wykazano, że niskodawkowa terapia hormonalna powoduje zmniejszenie objawów klimakterycznych o 65% maksymalnie po 8–12 tygodniach stosowania [9].

Stadberg i wsp. stwierdzili, że zarówno w grupie pacjentek otrzymującej niskie dawki hormonów, jak i w grupie z dawkami wyższymi uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie objawów wypadowych oceniane za pomocą zmodyfikowanego indeksu Kuppermana. Dodatkowo okazało się, że poprawa utrzymuje się po 12 i 24 miesiącach leczenia [10].

Niskodawkowa MHT jest skuteczną metodą zapobiegania atrofik urogenitalnej. Badano wpływ stosowanej przez 12 miesięcy doustnej MHT zawierającej 1 mg

estradiolu na cytologię pochwy poprzez ocenę indeksu kariopiknozy. W badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą wyniki działania terapii z 1 mg E2 na cytologię pochwy były porównywalne z efektem preparatu zawierającego 2 mg E2 [10].

Leki zawierające estradiol w dawce 1 mg/dobę są skuteczne w profilaktyce osteopenii i osteoporozy, szczególnie u starszych pacjentek, u których zastosowanie niskiej dawki jest zasadne w celu zminimalizowania objawów ubocznych [11].

W badaniach prowadzonych na grupie 279 fińskich kobiet stwierdzono, że zarówno niskodawkowa terapia hormonalna, jak i terapia z zastosowaniem 2 mg estradiolu/dobę stosowana długoterminowo (9 lat) powodowała progresywny wzrost gęstości masy kostnej kręgow i szyjki kości udowej [12].

Łącząc w sobie korzyści porównywalne z terapią opartą na wyższych dawkach, niskodawkowa MHT charakteryzuje się lepszą tolerancją, wywołując objawy uboczne u znacznie mniejszego odsetka stosujących ją pacjentek.

Jedną z najczęstszych przyczyn rezygnacji pacjentek ze stosowania terapii hormonalnej są nieregularne krwawienia w trakcie jej stosowania. Objawy te wymagają ponadto dodatkowych wizyt u lekarza i odrębnej diagnostyki (sonografia, abrazja, histeroskopia).

Niska dawka estradiolu (1 mg/dobę) zmniejsza w istotny sposób występowanie nieprawidłowych krwawień macicznych w porównaniu z tradycyjną dawką 2 mg/dobę.

Badania przeprowadzone przez 5 lat na grupie 768 kobiet udowodniły, że MHT oparta na niskich dawkach powoduje mniejszy odsetek plamień/krwawień niż terapia wyższymi dawkami (34,1% vs 44,8%) [13].

Z kolei wg obserwacji Ettingera, niskodawkowa MHT zmniejsza odsetek incydentów plamienia/krwawienia o połowę [9].

Niskodawkowa terapia hormonalna nie wpływa lub wpływa w bardzo nieznacznym stopniu na wzrost masy ciała kobiet. Badania Junge i wsp. wykazały, że zastosowanie ciągłej terapii złożonej – 1 mg estradiolu z 0,5 mg NETA – powodowało przyrost masy ciała pacjentek tylko o ok. 1 kg [14].

Stwierdzono również, że niskie dawki stosowane w terapii hormonalnej zmniejszają bolesność i napięcie piersi u pacjentek o 50% w porównaniu z dawkami konwencjonalnymi [9].

Wiele prac podkreśla ponadto większe bezpieczeństwo onkologiczne niskich dawek.

Niskodawkowa MHT jest bezpieczniejsza dla endometrium, podczas gdy wyższe dawki E2 mogą powodować zwiększenie grubości błony śluzowej macicy. Dodanie niskich dawek progestagenu, np. NETA, w sposób ciągły skutecznie zmniejsza występowanie rozrostów endometrium [15].

Badania przeprowadzone na 134 kobietach stosujących MHT przez 12 miesięcy wykazały, że wzrost gęsto-

ści sutka wystąpił u 31,8% kobiet przyjmujących wyższe dawki w porównaniu z wzrostem gęstości u 12,2% kobiet stosujących terapię niskodawkową [16].

Wreszcie NETA, jako pochodna 19-nortestosteronu wpływa korzystnie na nastrój i libido, co jest jak najbardziej pożądanym działaniem przy zaburzeniach więzi partnerskiej w okresie okołomenopauzalnym [17, 18].

Wybór progestagenu

Stosowanie progestagenu w menopauzalnej terapii hormonalnej u kobiet z zachowaną macią jest niezbędne ze względu na konieczność ochrony błony śluzowej macicy przed nadmierną stymulacją estrogenową. Spełniając wymogi bezpieczeństwa terapii i konieczności jej indywidualizacji, należy pamiętać o właściwym doborze progestagenu, mając jednocześnie na uwadze możliwe objawy uboczne komponenty progestagenowej.

Idealny progestagen powinien charakteryzować się następującymi właściwościami:

- silne działanie progestagenne;
- brak efektu lub minimalny efekt:
 - estrogenowy;
 - androgenowy;
 - glikokortykosteroidowy;
 - mineralokortykosteroidowy;
- działanie antymineralokortykosteroidowe;
- brak aktywacji receptora dla trombin (*protease activated receptors* – PAR-1);
- korzystny wpływ na równowagę apoptoza/proliferaacja w sutku;
- przynależność do grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (*selective estrogens enzymes modulators* – SEEM);
- aktywność biologiczna niepodlegająca efektowi pierwszego przejścia lub jedynie nieznacznie modyfikowana przez ten efekt;
- aktywna forma leku metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych pochodnych;
- krótki okres półtrwania;
- niskie koszty terapii.

Żaden ze stosowanych w terapii hormonalnej progestagenów nie spełnia wszystkich wyżej wymienionych kryteriów. Dobierając komponentę progestagenową w MHT, należy brać pod uwagę wywiad, czynniki ryzyka występujące u danej pacjentki, schorzenia towarzyszące oraz preferencje pacjentki.

Octan noretisteronu należy do acetylowanych pochodnych 19-nortestosteronu z grupy estranów. Estrany są pochodnymi testosteronu otrzymanymi poprzez eliminację węgla w pozycji 17 i dodanie grupy etynylowej w pozycji C₁₇-α [19].

Octan noretisteronu wykazuje silne działanie progestagenne na endometrium – nawet w niskich dawkach. Jako składowa MHT skutecznie zabezpiecza błonę śluzową macicy przed przerostem [20]. W terapii cyklicznej

gestagen ten zapewnia optymalną kontrolę cyklu i prawidłowy profil krwawień [21].

W działaniu na tkankę kostną NETA wykazuje własne, niezależne działanie przeciwosteoporotyczne, które jest działaniem synergistycznym w stosunku do estrogenów [20, 22].

Octan noretisteronu należy do grupy gestagenów niepowodujących nasilenia ekspresji PAR-1 w naczyniach, ponieważ nie ma właściwości glikokortykoidowych. Różni się tym od pochodnych progesteronowych, np. octanu medroksyprogesteronu (MPA), mających działanie prozakrzepowe [23, 24].

Innym pozytywnym efektem działania NETA na ścianę naczyń jest zmniejszanie niekorzystnego wpływu doustnego estradiolu na wzrost prozapalnych markerów aterogenezy [25].

Octan noretisteronu, w przeciwieństwie do MPA, wykazuje korzystny wpływ na lipidogram, a mianowicie silnie zmniejsza stężenie trójglicerydów, apolipoproteiny (Apo) A i B [20].

Godny podkreślenia jest brak niekorzystnego oddziaływania na gospodarkę węglowodanową. Octan noretisteronu, w przeciwieństwie do MPA i lewonorgestrelu, nie wpływa na tolerancję glukozy i nie upośledza insulino-wrażliwości, co jest ważne u pacjentek z cukrzycą typu 2 [26].

Ponieważ, jak już wspomniano wyżej, żaden z progestagenów nie wykazuje w pełni cech idealnego progestagenu, należy wspomnieć również o wadach NETA.

Octan noretisteronu nie wykazuje działania antymieralokortykoidowego, ma dość niekorzystny stosunek działania nasilającego apoptozę do proliferacyjnego w tkance sutka i nie należy do grupy SEEM.

Tym niemniej należy podkreślić trafność wyboru terapii opartej na NETA u kobiet:

- z rozrostami endometrium w wywiadzie i nieprawidłowymi krwawieniami;
- z żylakami i innymi czynnikami ryzyka zatorowości żyłnej;
- z zaburzeniami gospodarki lipidowej;
- chorych na cukrzycę;
- z obniżonym libido.

Piśmiennictwo

1. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
2. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. *Problem profilaktyki HT wieku menopauzalnego. Ginekologia po Dyplomie* 2006; 19-20 (wyd. specjalne).
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-e171.
4. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2008.
5. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiologia* 2000; 52 (supl III): 6-9.
6. Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *International Menopause Society Consensus Statement. Climacteric* 2009; 12: 368-77.
7. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania HRT po badaniach WHI i Million Women Study. *Przeegl Menopauz* 2003; 5: 8-9.
8. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-31.
9. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med.* 2005; 118 (12 Suppl 12B): 74-8.
10. Stadberg E, Mattsson LA, Uvebrant M. 17 beta-estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23: 31-9.
11. Stevenson JC. Optimising delivery systems for HRT. *Maturitas* 1999; 33 (Suppl 1): S31-8.
12. Heikkinen J, Vaheeri R, Haapalahti J, Timonen U. A 10-year follow-up of the effect of continuous-combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women. *Menopause Int* 2008; 14: 70-7.
13. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambrinoudaki IV, et al. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006; 53: 413-23.
14. Junge W, El-Samalouti V, Gerlinger C, Schaeffers M. Effects of menopausal hormone therapy on hemostatic parameters, blood pressure, and body weight: open-label comparison of randomized treatment with estradiol plus drospirenone versus estradiol plus norethisterone acetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147: 195-200.
15. Moyer DL, Felix JC. The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation. *Contraception* 1998; 57: 399-403.
16. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsis AD, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 54: 78-85.
17. Sherwin B. Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Gerontology* 1994; 29: 304.
18. Rapa D, Paszkowski T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 6-10.
19. Skałba P. *Endokrynologia ginekologiczna. PZWL, Warszawa* 2003.
20. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1101-16.
21. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, et al. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? UK Continuous Combined HRT Study Investigators. *Lancet* 1994; 344: 979-82.
22. Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, et al. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985; 2: 800-1.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
24. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.
25. Tugrul S, Yildirim G, Pekin O, et al. Comparison of two forms of continuous combined hormone replacement therapy with respect to metabolic effects. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 335-9.
26. Godsland IF, Stevenson JC. Postmenopausal hormone replacement therapy and insulin metabolism: effects of route of administration and implications for heart disease and diabetes risk. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 86: 1-5.