

## Hormonalna terapia zastępcza – czy dawka ma znaczenie?

### *Hormone replacement therapy: does the dose matter?*

Grzegorz Jakiel, Aneta Stabuszewska-Jóźwiak, Arkadiusz Baran, Małgorzata Bińkowska

I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 10–12

#### Streszczenie

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) ma na celu leczenie objawów naczynioruchowych z użyciem najniższej dawki. Jej dobór, droga i czas podania powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb kobiet oraz uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wynikających ze stosowanej terapii.

**Słowa kluczowe:** hormonalna terapia zastępcza, menopauza, dawki.

#### Summary

The aim of hormone replacement therapy is to treat vasomotor symptoms with the lowest dose. The choice of the dose, route of administration and time of initiation of therapy should be adapted to the individual needs of women, and should account for the potential side effects of treatment.

**Key words:** hormone replacement therapy, menopause, doses.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest stosowana u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym w postaci terapii estrogenowo-progestagenowej lub estrogenowej.

Według stanowiska *North American Menopause Society* (NAMS) z 2012 r. terapia estrogenowa (z dodaniem progestagenów lub bez nich) jest najefektywniejszym sposobem leczenia objawów naczynioruchowych i ich potencjalnych skutków takich jak zaburzenia snu, drażliwość, zaburzenia koncentracji, które w konsekwencji mogą prowadzić do obniżenia jakości życia kobiet w okresie menopauzy [1]. Dlatego podstawowym miernikiem efektywności hormonalnego leczenia menopauzy jest zmniejszenie częstości średnich i ciężkich objawów naczynioruchowych.

Wszystkie systemowe preparaty zawierające klasyczną lub niską dawkę estrogenów stosowane w hormonalnej terapii zostały zarejestrowane w tym wskazaniu. Wyjątek stanowią plastry z ultraniską dawką estradiolu 14 µg uwalnianego na dobę, które mają rejestrację jedynie w profilaktyce osteoporozy. Progestageny w dużych dawkach, podawane bez estrogenów, także redukują objawy wazomotoryczne, ale czynią to znacznie słabiej niż estrogeny.

Według NAMS terapia estrogenowa jest również najskuteczniejszą metodą leczenia objawów atrofik urogenitalnej w postaci suchości pochwy, dyspareunii i nawracających zapaleń zanikowych pochwy. Jednak preparaty niskodawkowe stosowane systemowo mogą łagodzić objawy pochwowe w niewystarczającym stopniu, w związku z czym uzyskanie pożądanego efektu może wymagać miejscowego podania estrogenów.

W przeszłości postępowano się względnie wysokimi dawkami hormonów, osiągając bardzo satysfakcjonujące wyniki w łagodzeniu objawów menopauzalnych. Kryzys terapii hormonalnej w leczeniu objawów menopauzy nastąpił z powodu zakwestionowania bezpieczeństwa terapii, a nie jej efektywności. W związku z powyższym nasuwa się pytanie dotyczące dawki preparatu hormonalnego, która łagodząc objawy menopauzy, jednocześnie skutkuje małą liczbą działań niepożądanych.

Dobór optymalnej dawki estrogeny należy poprzedzić oceną farmakokinetyki leku. Estradiol, niezależnie od drogi podania, charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania, a jego całkowity okres eliminacji z ustroju po pojedynczym podaniu wynosi kilka dni (po podaniu 2 mg estradiolu czas eliminacji sięga 72 godz.), ponadto estradiol nie kumuluje się w organizmie. Jako

Adres do korespondencji:

Grzegorz Jakiel, I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

dogmat przyjęto efekt dawki i związane z nią działanie kliniczne.

Klasycznie przy stosowaniu 17 $\beta$ -estradiolu doustnie w dawce 2 mg uzyskuje się trwałą skuteczność znieślenia objawów w postaci uderzeń gorąca w 96%, podczas gdy dawka 1 mg skutkuje w 89%. W przypadku 17 $\beta$ -estradiolu podawanego przezskórnie w dawce 50  $\mu$ g ustąpienie objawów wypadowych następuje w 96%. Redukcja dawki o połowę zmniejsza skuteczność do 86%. W przypadku skoniugowanych estrogenów (*conjugated estrogen* – CE) dawka 0,3 mg ma 78-procentową skuteczność, natomiast jej dwukrotne zwiększenie likwiduje w ponad 90% objawy naczynioruchowe. Należy podkreślić, że wyższa dawka hormonów może wiązać się ze wzrostem działań niepożądanych, z kolei odpowiedź na leczenie niskimi dawkami estradiolu uzyskuje się po dłuższym czasie – po 12, a nie 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii [2]. Pożądany efekt w przypadku niskodawkowej terapii jest widoczny po wyraźnie dłuższym czasie stosowania w porównaniu ze standardową estrogenoterapią. Zjawisko to jest niezależne od drogi podania. Niskie i ultraniskie dawki estrogenów mogą wywołać efekt kliniczny przy zmianach stężeń estradiolu w surowicy niemożliwych do stwierdzenia rutynowo stosowanymi metodami laboratoryjnymi. Ettinger i wsp. stwierdzili, że plastry wydzielające 0,014 mg/dobę (tj. 1/4 standardowej dawki estradiolu), powodują zwiększenie jego średniego stężenia z 4,8 pg/ml do 8,5 pg/ml ( $p < 0,01$ ) po roku stosowania i do 8,6 pg/ml po 2 latach ( $p < 0,01$ ), co skutkowało nie tylko ustąpieniem objawów naczynioruchowych, ale i zwiększeniem gęstości mineralnej kości o 0,5–2,1% ( $p < 0,01$ ) po roku stosowania i o 2,6% po 2 latach ( $p < 0,01$ ) [3]. W praktyce laboratoryjnej stosowane są metody opracowane na podstawie testu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), w którym próg detekcji rzadko jest niższy od 20 pg/ml. Powoduje to, że monitorowania leczenia można dokonywać wyłącznie na podstawie oceny klinicznej, a nie laboratoryjnej.

Należy podkreślić, że choć niskodawkowa estrogenoterapia wymaga dłuższego czasu stosowania w celu złagodzenia typowych objawów menopauzy, to jednak wiąże się z małą liczbą działań niepożądanych. Dotyczy to zarówno ryzyka onkologicznego, jak i naczyniowego. Od wielu lat wiadomo, że u kobiet z zachowaną macicą podawanie estrogenów niezrównoważonych progestagenem znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia hiperplazji endometrium i raka endometrium, podczas gdy dopochwowe podawanie 10  $\mu$ g estrogenów przez rok pozostaje bez wpływu na grubość endometrium i nie zwiększa częstości stanów przednowotworowych ani raka [4].

W przypadku raka piersi wyniki *Women's Health Initiative* (WHI) i inne prace wyraźnie wskazują na komponentę progestagenową jako bardziej prawdopodobną przyczynę wzrostu ryzyka raka piersi. Celem podawania progestagenu jest ochrona endometrium przed wzrostem indukowanym przez estrogeny, natomiast jego

efekt systemowy jest ogólnie niekorzystny. Dotychczas nie rozstrzygnięto, czy ryzyko zmian w piersiach przy stosowaniu terapii estrogenowo-progestagennej jest różne dla ciągłego bądź sekwencyjnego podawania progestagenu. Badania obserwacyjne sugerują, że wskaźnik ten może być wyższy w przypadku terapii ciągłej. Wskazuje to na potrzebę minimalizowania użycia progesteronu lub zastąpienia go preparatem z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulator* – SERM), w ramach tzw. kompleksu z tkanki selektywnej estrogenów (*tissue selective estrogen complex* – TSEC), co pozwoli jednocześnie uniknąć stymulacji endometrium i zmniejszyć ryzyko raka piersi [5]. Powyższe dane wskazują również, że obecnie optymalną ochronę endometrium przed hiperplazją lub rakiem endometrium może zapewnić system wewnątrzmacicznego uwalniania lewonorgestrelu (*intrauterine levonorgestrel-releasing systems* – LNG-IUS) lub mikronizowany progesteron albo dydrogesteron, który właściwościami jest najbardziej zbliżony do natywnego progesteronu [6]. Optymalnym mogłoby się wydawać zastosowanie ultraniskich dawek albo krótkich i rzadkich wstawek progestagenu, ale ich bezpieczeństwo onkologiczne jest kwestionowane [7].

Badania obserwacyjne oraz badania kliniczne z randomizacją wskazują, że doustna HTZ zwiększa ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [8, 9]. Wzrasta ono wkrótce po rozpoczęciu terapii hormonalnej (głównie w ciągu pierwszego roku leczenia) i z upływem czasu ulega pewnemu zmniejszeniu, zależy jednoznacznie od wieku oraz wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI).

Lidegaard i wsp. stwierdzili, że ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zmniejsza się wraz ze stosowaną dawką estrogenów, jednak zawsze jest większe niż w grupie niestosującej hormonoterapii. Wyniki tych badań odnoszą się do preparatów antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol, a ich skutkiem była przede wszystkim rezygnacja ze stosowania wysokich dawek estrogenów w dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej [10].

Olié i wsp., poszukując podobnej zależności dotyczącej preparatów używanych do hormonalnego leczenia menopauzy, stwierdzili istotnie statystyczną różnicę pomiędzy doustnymi preparatami niskodawkowymi a wysokodawkowymi, a ryzyko względne (*relative risk* – RR) wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenili odpowiednio na 1,57 (1,48–1,68) i 1,91 (1,70–2,16) przy  $p = 0,004$ , w stosunku do kobiet niestosujących terapii [11].

W przypadku oceny wpływu terapii hormonalnej na układ sercowo-naczyniowy należy podkreślić przede wszystkim istotny wpływ wieku rozpoczęcia terapii oraz czasu, jaki upłynął od wystąpienia menopauzy, na ryzyko rozwoju tych chorób. W odniesieniu do terapii estrogenowej LaCroix i wsp., interpretując wyniki WHI w zależności od dekady życia kobiety, stwierdzili, że kobiety w wieku 50–59 lat mają obniżone ryzyko wystąpienia

epizodów sercowo-naczyniowych, w tym również całkowite ryzyko zawału mięśnia sercowego [12]. Ponadto u kobiet w tej grupie wiekowej nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju raka piersi, a wręcz tendencję do jego spadku.

Efekt dawki estrogenów nie jest jednoznaczny w przypadku oceny ryzyka wystąpienia udaru mózgu. W badaniu *Nurses' Health Study* (NHS) niska dawka estrogenów (0,3 mg CE) nie powodowała wzrostu ryzyka [RR = 0,9 (0,6–1,4)]. Jednak w pracy *General Practice Research Database* (GPRD) obniżona dawka – choć tu definiowana jako poniżej 0,625 mg CE – związana była ze znamienne statystycznym wzrostem ryzyka [RR = 1,3 (1,1–1,4)] [14]. W tej pracy najbardziej korzystną rolę odgrywała przezskórna droga podania, zwłaszcza w połączeniu z obniżeniem dawki poniżej 50 µg estradiolu na dobę, która nie powodowała wzrostu ryzyka udaru [RR = 0,8 (0,6–1,1)]. Wydaje się, że w przypadku oceny ryzyka udaru zarówno wiek kobiety, jak i czas od menopauzy oraz prozakrzepowy mechanizm wywołany efektem pierwszego przejścia przez wątrobę odgrywają rolę podstawową, a mniej istotny jest wpływ dawki.

Podsumowując, należy podkreślić, że cele terapeutyczne HTZ mogą być osiągnięte przy zastosowaniu dawek niższych niż przepisywane przez wiele minionych lat, a ostateczny korzystny efekt kliniczny jest wypadkową skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania. Efekt dawki dotyczy obu tych kategorii. Rekomendacja NAMS z 2012 r. jest jednoznaczna: „**należy zastosować najniższą dawkę, która złagodzi objawy naczynioruchowe związane z menopauzą**”. Dobór dawki, drogi podania i określenie optymalnego czasu podawania HTZ powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb i preferencji kobiety, po uwzględnieniu potencjalnego ryzyka terapii. *North American Menopause Society* zaleca rozpoczęcie leczenia od 0,3 mg CE lub 0,5 mg mikronizowanego 17β-estradiolu przy podaniu drogą doustną lub 14–37,5 µg drogą przezskórną.

## Piśmiennictwo

1. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
2. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-31.
3. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-451.
4. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 876-83.
5. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
6. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
7. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1197-204.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
9. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
10. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-96.
11. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 3: S26-9.
12. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-14.
13. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-6.
14. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519.