

# Nowe perspektywy leczenia atrofii urogenitalnej u kobiet – dopochwowa terapia DHEA

## *New perspectives of the treatment of urogenital atrophy in women: intravaginal DHEA therapy*

Krzysztof Gałczyński<sup>1</sup>, Ewa Poleszak<sup>2</sup>, Regina Kasperek<sup>2</sup>, Katarzyna Romanek-Piva<sup>1</sup>,  
Beata Kulik-Rechberger<sup>3</sup>, Tomasz Rechberger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

<sup>2</sup>Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ewa Poleszak

<sup>3</sup>Zakład Propedeutyki Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Beata Kulik-Rechberger

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 111–114

### Streszczenie

Według jednej z nowszych teorii objawy menopauzalne nie wynikają jedynie ze spowodowanego wygaśnięciem funkcji jajników niedoboru estrogenów, ale są także związane ze stopniowym, postępującym przez kilka lat zmniejszeniem stężenia dehydroepiandrosteronu (DHEA) wydzielanego przez nadnercza. Ponad 50% kobiet po menopauzie zgłasza objawy związane z atrofią nabłonka pochwy: podrażnienie, nawracające infekcje, uczucie suchości, ból podczas współżycia. Ogólnoustrojowa terapia hormonalna z użyciem samych estrogenów lub w połączeniu z progestagenami skutecznie przeciwdziała tym objawom, jednak wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Poza tym u kobiet, u których jedynymi uciążliwymi objawami są te związane z atrofią pochwy, warto pomyśleć o terapii miejscowej. Do obiecujących wyników badań należą te nad dopochwowym zastosowaniem DHEA, w których założono, że terapia fizjologicznymi dawkami DHEA przyczyni się do zwiększenia stężenia androgenów i estrogenów syntetyzowanych miejscowo w tkance poprzez mechanizmy intrakrynne przy niewielkim działaniu ogólnoustrojowym. W grupie kobiet leczonych DHEA podawanym dopochwowo wykazano zmniejszenie objawów atrofii pochwy, regresję zmian dysplastycznych na szyjce macicy oraz zwiększenie libido.

**Słowa kluczowe:** dehydroepiandrosteron, atrofia urogenitalna, menopauza.

### Summary

According to novel theory menopausal symptoms are not only connected with estrogen deficiency due to diminished ovarian estrogen secretion, but are also associated with the gradual, progressive decline in the level of dehydroepiandrosterone (DHEA) secreted by the adrenal glands. Over 50% of postmenopausal women report symptoms associated with urogenital atrophy, ie: irritation, recurrent infections, dryness, dyspareunia. Systemic hormonal therapy with estrogens or in combination with progestins is an effective treatment of these symptoms, however, it is associated with some adverse effects. In addition, it is worthwhile to think about local therapy in case of women who have only symptoms associated with urogenital atrophy. Promising are results of the studies of DHEA intravaginal therapy, in which it was assumed that physiological doses of DHEA contribute to an increase in androgens and estrogens synthesized locally in tissues by intracrine mechanisms with low systemic effects. Previous studies have shown that intravaginal DHEA application reduce the symptoms of vaginal atrophy, regress low-grade cervical dysplasia and increase libido.

**Key words:** dehydroepiandrosterone, urogenital atrophy, menopause.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Gałczyński, II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 46 86, e-mail: krzysztof.galczynski@gmail.com

## Wstęp

Związane z postępowaniem cywilizacyjnym wydłużenie życia powoduje, że co najmniej 1/3 jego długości przypada u kobiet na okres po menopauzie [1]. W tym czasie z powodu niedoboru hormonów płciowych mogą one doświadczać wielu objawów lub stanów chorobowych charakterystycznych dla okresu przekwitania. Należą do nich m.in.: uderzenia gorąca, objawy związane z atrofią nabłonka pochwy, osteoporoza, zmniejszenie masy mięśniowej, otyłość, wzrost insulinooporności, cukrzyca typu 2, zwiększenie ryzyka i częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych czy też upośledzenie funkcji poznawczych [2]. Wymienione objawy związane są z pomenopauzalnym spadkiem stężenia  $17\beta$ -estradiolu. Spektakularne zmniejszenie objawów, szczególnie naczynioruchowych, podczas podawania egzogennych estrogenów spowodowało, że w leczeniu skoncentrowano się głównie na terapii z użyciem tych hormonów, zazwyczaj w połączeniu z progestagenami podawanymi w celu zrównoważenia wpływu estrogenów na błonę śluzową macicy. Ze względu na doniesienia, w których wykazano związek pomiędzy estrogenową lub estrogenowo-progestagenową terapią hormonalną a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi, jajników lub endometrium, zaleca się obecnie w terapii hormonalnej używanie jak najmniejszych dawek estrogenów, przez jak najkrótszy okres [1, 3].

Według jednej z nowszych teorii objawy menopauzalne nie wynikają jedynie ze spowodowanego wygaśnięciem funkcji jajników niedoboru estrogenów, ale są związane także ze stopniowym, postępującym przez kilka lat zmniejszaniem się stężenia dehydroepiandrosteronu (DHEA) wydzielanego przez nadnercza [1]. Stężenie DHEA i jego siarczanu (DHEA-S) jest największe ok. 20. roku życia, natomiast przed 30. rokiem życia zaczyna stopniowo się zmniejszać o ok. 5% rocznie, tak że w wieku menopauzalnym zmniejsza się o ok. 60% [2, 4]. Ponieważ DHEA jest głównym źródłem żeńskich androgenów, doprowadza to do spadku całkowitej ich puli, co skutkuje rozwojem tzw. zespołu niedoboru androgenów u kobiet, objawiającego się obniżeniem nastroju, samopoczucia i napędu życiowego [2].

Suplementacja DHEA staje się coraz bardziej popularna dzięki promocji w mediach oraz wstępnym, często jeszcze niepełnym doniesieniom naukowym. Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest już kilka preparatów doustnych zawierających w swym składzie DHEA. Przez wiele kobiet i mężczyzn substancja ta traktowana jest jako swoisty eliksir młodości mający zapewnić poprawę funkcji poznawczych, seksualnych i ogólnego stanu zdrowia w dojrzałym wieku. Jednak, aby odpowiedzieć na pytanie, czy suplementacja DHEA w świetle dostępnych danych jest w stanie sprostać tym oczekiwaniom, należy bliżej przyjrzeć się wynikom dotychczas przeprowadzonych badań.

## Fizjologia dehydroepiandrosteronu

Dehydroepiandrosteron syntetyzowany jest z cholesterolu głównie w warstwie siatkowatej nadnerczy, która jest największa u płodów i stopniowo zmniejsza się z wiekiem, oraz w jajnikach i jądrach [5]. Hormon przekształcany jest w nadnerczach i wątrobie przez sulfotransferazę do DHEA-S, który charakteryzuje się dłuższym czasem półtrwania. Ponieważ DHEA nie ma swoistych receptorów, to jego działanie biologiczne wywierane jest po przekształceniu w tkankach obwodowych (mózg, gruczoł piersiowy, jajniki, kości, tkanka tłuszczowa) do estrogenów lub testosteronu ulegającego dalszej konwersji do estradiolu lub dihydrotestosteronu. Dehydroepiandrosteron jest także neurotransmiterem współdziałającym w ośrodkowym układzie nerwowym z kwasem  $\gamma$ -aminomasłowym, receptorami  $\sigma$ , czy *N*-metylo-D-asparginianem [2, 4]. Przekształcenie DHEA w estrogeny lub androgeny na poziomie tkanek obwodowych jest uwarunkowane miejscowym zapotrzebowaniem na te hormony i zależne od stopnia ekspresji różnego rodzaju enzymów biorących udział w steroidogenezie w tkankach wrażliwych na ich działanie. Zsyntetyzowane hormony działają na komórki, w których powstały, dyfundując jedynie w niewielkim stopniu do krążenia obwodowego, co zmniejsza ekspozycję innych tkanek na androgeny czy estrogeny, redukując możliwe działania niepożądane [2, 6].

## Doustna suplementacja dehydroepiandrosteronu i jej wpływ ogólnoustrojowy

Małe stężenie siarczanu DHEA u kobiet w wieku menopauzalnym związane jest z nasileniem zmian miażdżycowych, niekorzystnym profilem lipidowym oraz występuje częściej u kobiet z chorobą niedokrwinną serca. Wykazano, że na poziomie komórkowym DHEA hamuje procesy zapalne na powierzchni nabłonka wewnątrz naczyń. Badania obserwacyjne wskazują na kardioprotekcyjne działanie DHEA-S, nie potwierdziły tego natomiast badania interwencyjne, w których nie stwierdzono korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze czy profil lipidowy [4].

W badaniach nad wpływem suplementacji DHEA na układ kostny i mięśniowy, w których podawano pacjentkom hormon oraz witaminę D i wapń, wykazano wzrost gęstości mineralnej kości oraz zwiększenie siły kończyn dolnych pod wpływem zastosowanej terapii [4].

Badania nad wpływem suplementacji DHEA na funkcje poznawcze osób starszych wykazały korzystny jej efekt w grupie osób ze zmniejszonymi funkcjami kognitywnymi, natomiast nie wykazano wpływu na poprawę tych funkcji u osób zdrowych [4].

## Dehydroepiandrosteron w miejscowej terapii kobiet z objawami menopauzalnymi

Jednymi z częstszych dolegliwości zgłaszanych przez kobiety w wieku menopauzalnym są objawy związane z atrofią nabłonka pochwy, które dotyczą ok. 50% kobiet między 50. a 60. rokiem życia i ponad 70% kobiet w wieku powyżej 70 lat [7, 8]. Ponieważ wiele kobiet nadal krępuje się poruszać ten problem podczas wizyt lekarskich, tylko jedna czwarta z nich poszukuje fachowej pomocy. Objawami atrofii pochwy mogą być: podrażnienie, nawracające infekcje, uczucie suchości czy też ból podczas współżycia [5]. Receptory estrogenowe  $\alpha$  i  $\beta$  są obecne w nabłonku płaskim, tkance łącznej oraz mięśniach gładkich sromu, pochwy, cewki moczowej i trójkąta pęcherza moczowego. Pośredniczą one w wielu procesach fizjologicznych i biochemicznych. Powodem wystąpienia opisywanych wcześniej dolegliwości jest spadek stymulacji estrogenami wynikający z ponad 90-procentowego zmniejszenia stężenia estradiolu oraz ok. 70-procentowego zmniejszenia stężenia estronu w osoczu (główny estrogen po menopauzie) w porównaniu ze stężeniem u kobiet w wieku rozrodczym [9]. W następstwie zmian hormonalnych dochodzi do zmian anatomicznych i histologicznych w tkankach docelowych. Pochwa ulega zwężeniu i skróceniu, zanikają marszczki, wyścielający ją nabłonek staje się cienki i bardziej podatny na stany zapalne. Włókna kolagenowe zlewają się ze sobą i podlegają hialinizacji, a włókna elastyczne ulegają rozfragmentowaniu. Niedobór hormonów płciowych jest przyczyną wzrostu pH pochwy i towarzyszącego mu zaniku fizjologicznej flory bakteryjnej, co w konsekwencji zwiększa podatność na infekcje, spowodowane głównie bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu [10]. Ogólnoustrojowa terapia hormonalna z użyciem samych estrogenów lub w połączeniu z progestagenami skutecznie przeciwdziała tym objawom, jednak związana jest z możliwością wystąpienia działań niepożądanych [1, 7]. Poza tym u kobiet, u których jedynymi uciążliwymi objawami są te związane z atrofią pochwy, warto rozważyć zastosowanie terapii miejscowej. Na rynku dostępne są preparaty w postaci tabletek dopochwowych, kremów lub pierścieni dopochwowych, które zawierają estrogeny (estradiol, estriol) do miejscowego stosowania. Mają one udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo [5]. Należy jednak pamiętać, że jak wykazują niektóre badania, poza działaniem w miejscu podania przyczyniają się one także do ogólnoustrojowego zwiększenia stężenia estrogenów. Dla przykładu, podanie 25  $\mu$ g estradiolu w postaci tabletki dopochwowej powoduje w 2 godziny po aplikacji zwiększenie stężenia estradiolu w osoczu do 80 pmol/l, który utrzymuje się na poziomie 50 pmol/l po 14 godzinach. Działanie to może powodować zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi. Teoretycznie też niezrów-

noważona progestagenami podaż estrogenów może się przyczynić do niekontrolowanego wzrostu endometrium, co mogłoby skutkować rozwojem raka endometrium [7]. Tezie tej przeczą jednak wyniki długotrwałych obserwacji kobiet (6–24 miesięcy) stosujących estrogeny dopochwowe, w których nie stwierdzono proliferacji endometrium. Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy nie zaleca stosowania dodatkowo progestagenów u kobiet z zachowaną macicą, bez czynników ryzyka, które przyjmują estrogeny *per vaginam* [9].

Obecnie coraz większe zainteresowanie towarzyszy stosowaniu androgenów w celu leczenia objawów atrofii pochwy. W badaniach nad dopochwową terapią testosteronem wykazano zmniejszenie objawów atrofii oraz poprawę funkcji seksualnych u kobiet stosujących taką terapię [5].

Jednymi z bardziej obiecujących są wyniki badań prowadzonych nad dopochwowym zastosowaniem DHEA, w których założono, że terapia fizjologicznymi dawkami DHEA przyczyni się do zwiększenia stężenia androgenów i estrogenów syntetyzowanych miejscowo w tkance poprzez mechanizmy intrakryne, przy niewielkim działaniu ogólnoustrojowym. Berger i wsp. w swoim badaniu na modelu zwierzęcym podawali szczerom poddanym wcześniej owariektomii globulki zawierające DHEA w trzech dawkach, a następnie oceniali wpływ terapii na osoczowe stężenia hormonów płciowych (DHEA i jego metabolity, estron, estradiol, testosteron, dihydrotestosteron), komórki nabłonka pochwy, gruczołu sutkowego, macicy oraz tłuszczu grzbietowego. Po 2 tygodniach stwierdzono w osoczu czterokrotne zwiększenie stężenia DHEA, DHEA-S, 17 $\beta$ -diolu, przy czym pozostałe badane hormony pozostawały nadal na niewykrywalnym poziomie. Korzystny wpływ DHEA na śluzówkę pochwy był widoczny już przy najmniejszych stężeniach DHEA (0,33 mg substancji/globulkę), natomiast przy żadnej dawce nie zaobserwowano wpływu na komórki gruczołu sutkowego, macicy i skóry. W grupie zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę (1 mg substancji/globulkę) zauważono spadek masy ciała związany z wpływem na ogólnoustrojową gospodarkę lipidów. Także badanie immunohistochemiczne oceniające receptory androgenowe, estrogenowe i progesteronowe nie wykazały zmian w macicy, skórze i gruczole sutkowym, poza nieznacznym wzrostem znakowania receptorów androgenowych w skórze i gruczole sutkowym w grupie z najwyższą dawką DHEA [7]. W badaniach Labrie'ego i wsp. u kobiet, którym podawano DHEA dopochwowo, odnotowano korzystny wpływ terapii na libido, wyrażający się poprawą w 4 aspektach życia seksualnego: przeżywaniu orgazmu, pożądaniu, pobudzeniu i obecności dyspareunii [11]. Podobnych wyników nie uzyskano podczas doustnego podawania preparatów z DHEA [4]. Wyttumaczeniem tego zjawiska może być silny wpływ DHEA na zwiększenie gęstości włókien nerwowych w ścianie pochwy, który wykazano w doświadczeniu na zwierzę-

tach [12]. W innych badaniach Labrie i wsp. stwierdzili korzystne działanie dopochwowej terapii z DHEA na redukcję objawów atrofii pochwy objawiającą się obniżeniem pH, zmniejszeniem liczby komórek parabazalnych, a zwiększeniem liczby komórek warstwy powierzchniowej w rozmazach komórkowych oraz zmniejszeniem dolegliwości zgłaszanych przez pacjentki [13, 14].

Ciekawe są wyniki badania, w którym 12 pacjentkom ze zdiagnozowaną histopatologicznie i potwierdzoną kolposkopowo dysplazją szyjki macicy małego stopnia podawano codziennie przez 6 miesięcy dopochwowo mikronizowany DHEA w dawce 150 mg. Po zakończeniu badania zaobserwowano regresję zmian u 10 z 12 pacjentek, u 2 zaś obraz kolposkopowy wydawał się prawidłowy, jednak w cytologii stwierdzono komórki atypowe o niewyjaśnionym znaczeniu (*atypical squamous cells of undetermined significance* – ASCUS). W badanej surowicy pacjentek wykazano zwiększone stężenie androstendionu przy niezmiennym stężeniu testosteronu [15].

Obecnie toczą się badania kliniczne z zastosowaniem dopochwowych globulek z DHEA w leczeniu kobiet z objawami atrofii pochwy. U chorych zakwalifikowanych do badania oceniane są zmiany pH środowiska pochwy, rozmazy z pochwy (odsetek komórek parabazalnych i powierzchniowych) oraz subiektywne odczucia pacjentek podczas terapii i po jej zakończeniu. W związku z powyższym w niedalekiej przyszłości możemy się spodziewać, że na rynku pojawią się alternatywne dla estrogenowych preparaty hormonalne do miejscowego leczenia objawów menopauzalnych.

## Podsumowanie

Badania nad fizjologią DHEA wskazują na jego istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu kobiety, zwłaszcza w okresie przekwitania. W terapii pomenopauzalnej jest miejsce dla preparatów zawierających DHEA, którym suplementacja może wywierać pozytywny wpływ na zdrowie pacjentek. Ponieważ wyniki badań interwencyjnych nie zawsze wyka-

zują korzyści opisywane w badaniach obserwacyjnych, dlatego zalecając suplementację DHEA, powinno się opierać na przesłankach naukowych i wyłonić z grupy pacjentek te mogące odnieść największe korzyści z opisywanej terapii.

## Piśmiennictwo

1. Labrie F, Archer D, Bouchard C. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011; 14: 282-88.
2. Panjari M, Davis S. DHEA for postmenopausal women: a review of evidence. *Maturitas* 2010; 66: 172-9.
3. Stachowiak G, Pertyński T. Najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej dla układu sercowo-naczyniowego. *Prz Menopauz* 2012; 16: 1-4.
4. Goel R, Cappola A. Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 171-76.
5. Panjari M, Davis S. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011; 70: 22-5.
6. Perżyto K, Kulik-Rechberger B, Gałczyński K, Rechberger T. Intracrinology and dehydroepiandrosterone – a new perspective for the use of androgens in hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 2011; 82: 690-5.
7. Berger L, El-Alfy M, Labrie F. Effects of intravaginal dehydroepiandrosterone on vaginal histomorphology, sex steroid receptor expression and cell proliferation in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109: 67-80.
8. Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111: 178-94.
9. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012; 19: 109-17.
10. Sobczuk A, Wrona M, Pertyński T. Stany zapalne pochwy u kobiet w wieku menopauzalnym. *Prz Menopauz* 2007; 11: 155-61.
11. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 923-31.
12. Pelletier G, Ouellet J, Martel C, Labrie F. Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation. *J Sex Med* 2012; 9: 2525-33.
13. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. High internal consistency and efficacy of intravaginal DHEA for vaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 524-32.
14. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16: 907-22.
15. Suh-Burgmann E, Sivret J, Duska LR, et al. Long-term administration of intravaginal dehydroepiandrosterone on regression of low-grade cervical dysplasia – a pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 25-31.