

Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji

Progestins in hormonal replacement therapy and contraception

Andrzej Mazurek, Paweł Kuć, Tadeusz Laudański

Obecnie stosowane progestageny stanowią bardzo szeroką grupę związków chemicznych, różniących się między sobą mechanizmem działania. Syntetyczne progestageny są związkami chemicznymi, wywołującymi różne efekty biologiczne naturalnego progesteronu. Progestageny, poza leczeniem niepłodności i ciąży zagrożonej, praktyczne zastosowanie znajdują również jako składowe leków antykoncepcyjnych i leków stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Doniesienia ostatnich lat, dotyczące wpływu preparatów stosowanych zarówno w antykoncepcji, jak i w HTZ na układ sercowo-naczyniowy, układ nerwowy, układ krzepnięcia oraz gospodarkę węglowodanową i lipidową sugerują, że przy wyborze leku należy zwrócić szczególną uwagę nie tylko na komponentę estrogenową, ale także na rodzaj progestagenu, aby maksymalnie zniwelować ryzyko wystąpienia powikłań. Dlatego też wybór preparatu, rodzaju zawartego w nim progestagenu oraz jego dawki i drogi podawania powinien być dobrany przez lekarza indywidualnie w każdym przypadku, po analizie zgłaszanych przez kobietę dolegliwości, jej wieku oraz współistniejących chorób i obciążeń rodzinnych. To właśnie lekarz wraz z pacjentką podejmują decyzję o rodzaju i drodze podawania leku oraz o czasie trwania terapii.

Słowa kluczowe: progestageny, hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 4:40–45)

Progesteron po raz pierwszy zsyntetyzowano w 1934 r. w laboratorium prowadzonym przez Fernholza. Wcześniej kilka grup badawczych określiło jego budowę chemiczną. W 1935 r. na międzynarodowej konferencji w Londynie ustalono jego nazwę, po opisanii roli, jaką odgrywa w podtrzymywaniu ciąży (z łac. *pro gestationem* – prociążowy).

Progestageny syntetyczne są związkami chemicznymi, wywołującymi różne efekty biologiczne, od efektów agonistycznych do antagonistycznych naturalnego progesteronu. Wywołują interakcje z receptorami androgenów, estrogenów, gliko- i mineralokortykoidów. Ogólne działanie progestagenów wyraża się zmniejszaniem zdolności receptorów komórkowych do wiązania estrogenów. Dlatego też najbardziej korzyst-

nym efektem progestagenów z terapeutycznego punktu widzenia jest ich działanie antyowulacyjne i antyestrogenowe [1]. Odpowiedź na progestageny może być osobniczo różna, w zależności od budowy ciała, metabolizmu i powinowactwa receptorowego.

Mechanizm działania idealnego progestagenu powinien być zbliżony do progesteronu naturalnego. Niestety, progesteron ma istotne ograniczenia farmakokinetyczne, które czynią go mało przydatnym w terapii. Podawany doustnie krystaliczny progesteron jest bardzo szybko rozkładany do nieaktywnych biologicznie pochodnych, wydalanych z moczem i kałem. Toksyczność progesteronu wiąże się przede wszystkim z koniecznością stosowania wysokich dawek, które mogą wywoływać trądzik, depresję, zatrzymywanie wody

Zakład Patofizjologii Ciąży Akademii Medycznej w Białymstoku,
kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Laudański



w organizmie, bóle głowy i wewnątrzwątrobową cholestazę. Dla uniknięcia części tych działań ubocznych można podawać progesteron naturalny domięśniowo lub dożylnie. Mikronizacja progesteronu umożliwiła zwiększenie zakresu dróg podania (doustnie, doustnowo, doodbytniczo). Badania farmakologiczne ostatnich lat stworzyły dalsze alternatywne drogi podawania progesteronu (droga przezsłonna). Jednak podanie progesteronu transdermalnie w postaci żelu wodno-alkoholowego ma pewne ograniczenia związane z szybkim metabolizmem wskutek działania 5- α -reduktazy skórej.

Progesteron we krwi ma powinowactwo do transkortyny (CBG), białka wiążącego kortykosteroidy, ale podlega temu procesowi tylko 20% cząsteczek, większa część wiąże się z albuminą. Progesteron metabolizuje się do dwóch izomerów pregnandionu, czterech pregnanolonu i ośmiu pregnandioli. Metabolity w formie siarczanów lub glukuronianów eliminowane są z moczem. Bardzo istotną właściwością progesteronu jest jego udział w biosyntezie mineralokortykosteroidów, glikokortykosteroidów i androgenów.

Obecnie stosowane progestageny stanowią bardzo szeroką grupę związków chemicznych, różniących się między sobą mechanizmem działania. W terapii stosowane są pochodne 17- α -hydroksyprogesteronu, 19-nortestosteronu oraz testosteronu. Pochodzenie chemiczne syntetycznych progestagenów warunkuje powinowactwo do receptora androgenowego, a ich oddziaływanie biologiczne jest wypadkową stymulacji zarówno receptorów progesteronowych, jak i androgenowych.

Pochodne 17- α -hydroksyprogesteronu charakteryzują się bardzo zróżnicowaną aktywnością. Octan cyproteronu wykazuje największy wśród progestagenów potencjał antyandrogenowy, octan medroksyprogesteronu – antyestrogenowy, a dydrogesteron charakteryzuje się czynnością jedynie progestageną, bez antyandrogenowej. Istnieje wiele 17-norpo pochodnych, lecz tylko takie, jak octan medroksyprogesteronu i octan cyproteronu mają zastosowanie kliniczne. Octan medroksyprogesteronu jest wynikiem udoskonalenia hydroksyprogesteronu i ma takie samo zastosowanie kliniczne, jak progesteron. Poza typowymi objawami ubocznymi octan medroksyprogesteronu wywołuje niewielkie zaburzenia nastroju, podobne do tych, jakie występują w zespole napięcia przedmiesiączkowego. Cyproteron ma natomiast wyraźne działanie antyandrogenne, które znajduje zastosowanie w leczeniu hirsutyizmu, trądziku i chorób gruczołu krokowego. Pochodne 19-nortestosteronu są tym rodzajem progestagenów, które dzieli się na dwie podgrupy, złożone z 13-etylgonanów, szeroko stosowanych w tabletkach antykoncepcyjnych i z 13-metylgonanów, mających największe zastosowanie w hormonalnej terapii zastępczej. Octan noretisteronu (NETA) wchodzi wraz z linestrenolem

i noretinodrelem w skład grupy 13-metylgonanów, podczas gdy 13-etylgonany obejmują norgestrel, lewonorgestrel, dezogestrel, gestoden i norgestim. Ich aktywność androgenowa wynika nie tylko z powinowactwa do receptora androgenowego, ale również z wpływu, jaki wywierają na stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG). Po 6 mies. stosowania norgestim powodował istotny statystycznie wzrost stężenia SHBG w surowicy krwi, co obniżało stężenie wolnego testosteronu [2]. Mimo aktywności androgenowej, wykazano ich wyższe powinowactwo do receptora progesteronowego, od progesteronu i estranów [3].

Lewonorgestrel jako jedyny jest aktualnie wykorzystywany w systemach uwalniania śródmacicznego.

W ostatnich latach zsyntetyzowano nowe związki o działaniu gestagenym: Dienogest (pochodna 19-nortestosteronu), Drospirennon (pochodna spironolaktanu), Nomegestrol (pochodna 17- α -hydroksy-19-norprogesteronu), Nesteron, Trimegeston.

Progestageny poza leczeniem niepłodności i ciąży zagrożonej, praktyczne zastosowanie znajdują również jako składowe leków antykoncepcyjnych i leków stosowanych w HTZ. Lekarz, przepisując terapię wymagającą wykorzystania gestagenów, ma do wyboru leki z szerokiej listy preparatów obecnych na rynku farmaceutycznym. U podłoża tego wyboru powinien znaleźć się cel terapeutyczny, preferencje pacjentki, ale przed wszystkim aspekt bezpieczeństwa [4–6].

Od zastosowania pierwszych doustnych tabletek antykoncepcyjnych zaczęto równolegle modyfikować ich skład ilościowy i jakościowy. Zmienił się składnik estrogenowy, jak i progestagenowy tabletek. Przeważająca większość obecnie stosowanych preparatów antykoncepcyjnych zawiera tzw. progestageny III generacji (dezogestrel, gestoden i norgestim). Podział gestagenów na generacje jest sprawą umowną, a praktycznie związane jest to z czasem wprowadzania ich do antykoncepcji. Ciągłe modyfikowanie składu tabletki, zmiana dawki estrogeny, jak i rodzaju progestagenu ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa jej stosowania, z jednoczesną minimalizacją objawów niepożądanych, z zachowaniem wysokiej skuteczności antykoncepcyjnej.

Od dawna wiadomym jest, że najistotniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych jest możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wiadomym jest również, że estradiol zwiększa syntezę takich czynników krzepnięcia, jak V, VIII, IX i fibrynogenu, prowadząc do zwiększonej syntezy trombiny. Nasilenie tych zjawisk zależy w dużym stopniu od dawki estradiolu i jest znacznie mniejsze w przypadku stosowania nowoczesnych niskoestrogenowych tabletek antykoncepcyjnych.

W ostatnich latach nie ustają dyskusje farmakologów, klinicystów oraz epidemiologów nad bezpieczeństwem stosowania doustnych środków antykoncepcyj-



nych III generacji. Pewien niepokój spowodowały w 1995 r. 3 badania, w których stwierdzono, że ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących pigułki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel lub gestoden, jest 2 razy większe niż podczas stosowania tabletek zawierających lewonorgestrel [7–10]. W odpowiedzi na te wątpliwości w ciągu 5 lat w 16 badaniach klinicznych porównano II i III generację tabletek antykoncepcyjnych [11].

Kammeren i wsp. [11] na podstawie metaanalizy 13 badań stwierdzili, że ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych związane z przyjmowaniem tabletek antykoncepcyjnych III generacji jest 1,7 razy większe niż stwarzane przez preparaty II generacji. Jednocześnie podkreślano, że ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych jest wyższe wśród kobiet, które zaczęły stosować pigułkę antykoncepcyjną po raz pierwszy. W tej grupie kobiet występuje tendencja do stosowania nowszych preparatów.

W związku z tym pojawiły się artykuły redakcyjne i przeglądowe przedstawiające pogląd, by w antykoncepcji zalecać z wyboru tabletki z gestagenami II generacji [10–12].

W Brytyjskim Krajowym Spisie Leków (*British National Formulary*) umieszczono informację mówiącą, że ryzyko zakrzepicy żył głębokich u młodych kobiet niestosujących antykoncepcji wynosi ok. 5 przypadków/100 tys. osobolat, u kobiet stosujących tabletki II generacji 15 przypadków, a u osób stosujących tabletki III generacji 25 przypadków. Natomiast ryzyko zgonu z powodu zakrzepicy żył głębokich wynosi 1–2%, co oznacza 2 przypadki zgonów na milion kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Jednocześnie w artykule redakcyjnym, towarzyszącym publikacji tego badania stwierdza się, że wysokie ryzyko zatorowości płucnej u kobiet stosujących doustną antykoncepcję jest znacznie mniejsze niż związanej z ciążą [10].

W latach 90. ukazało się kilka prac epidemiologicznych [7–10] wykazujących, że tabletki zawierające w swym składzie tzw. progestageny III generacji (dezogestrel i gestoden) powodują nawet 2-krotny wzrost ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z tabletkami zawierającymi gestageny II generacji (lewonorgestrel).

Opublikowana przez Farmera i wsp. [13] praca, oparta na wynikach badań dotyczących ogólnej praktyki lekarskiej, nie wykazała różnic we wskaźnikach zapadalności na idiopatyczną żylną chorobę zakrzepowo-zatorową przed i po wprowadzeniu tabletek antykoncepcyjnych III generacji wśród kobiet pomiędzy 15. a 40. rokiem życia stosujących antykoncepcję doustną. Badacze twierdzili, że ich wyniki stanowią dowód przemawiający przeciwko zwiększonemu ryzyku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej ze stosowaniem tabletek antykoncepcyjnych zawierających gestageny III generacji.

Natomiast Stolley i wsp. [14] wykazali, że niewyłączenie z badań przypadków ze znanymi bezpośrednimi przyczynami żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powoduje powstanie tendencji do niwelowania różnic skutków stosowanych preparatów. Przeprowadzili oni badanie kliniczno-kontrolne, dotyczące chorób zakrzepowych i stosowania antykoncepcji doustnej. Badanie oparte było na danych klinicznych. W wyniku tych badań zidentyfikowano 461 przypadków z chorobą zakrzepowo-zatorową, z których po przejrzeniu informacji klinicznych jedynie 22% uznano za schorzenia idiopatyczne. Szacunkowo wartość ryzyka względnego idiopatycznej postaci choroby zakrzepowej u osób stosujących doustną antykoncepcję w porównaniu z osobami niestosującymi wynosiła 7,2, natomiast dla choroby zakrzepowej spowodowanej wszystkimi możliwymi przyczynami łącznie z bezpośrednimi, wartość ta wynosiła jedynie 1,9.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe doustnej antykoncepcji powstają w wyniku złożonych procesów. Istotną rolę odgrywają tu nie tylko tzw. czynniki miejscowe, ale również humoralne, układ hemostazy i fibrynolizy, a także elementy krwi i ściany naczyń. Częstsze występowanie epizodów zakrzepowo-zatorowych u kobiet przyjmujących steroidy płciowe początkowo wiązano z estrogenowym składnikiem tabletek oraz z aktywnością androgenną syntetycznych progestagenów. Obniżenie etynyloestradiolu w tabletkach do 30–35 mg znacznie zminimalizowało wpływ estrogeny na częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych. Badania Kroona i wsp. [15] i Gilaberta i wsp. [16] wykazały nieistotny wpływ gestagenów na wywołany przez estrogeny niewielki wzrost aktywności krzepnięcia i fibrynolizy w osoczu. W 1997 r. Rosing i wsp. [17] wykazali nabytą, odwracalną oporność na aktywowane białko C w czasie przyjmowania doustnej antykoncepcji. Aktywność ta była bardziej wyrażona dla preparatów zawierających gestoden i dezogestrel w porównaniu z preparatami zawierającymi lewonorgestrel.

W wielu badaniach [18, 19] wykazano, że progesteron, gestoden i medroksyprogesteron (MPA) wiążą się nie tylko z receptorem progesteronowym, ale również z dość wysoką swoistością z receptorem glikokortykoidów i wywołują działanie podobne do kortykoidów.

Natomiast tzw. gestageny nieaktywne (lewonorgestrel, noretisteron, norgestimat) wiążą się niemal wyłącznie z receptorem progesteronowym, a nie łączą się z receptorem glikokortykoidów. Aktywacja receptora glikokortykoidowego pośredniczy w stymulującym działaniu niektórych gestagenów na ekspresję receptora trombiny (PAR-1). Trombina jest podstawowym enzymem kaskady krzepnięcia oraz silnym aktywatorem płytek krwi i odpowiedzi prozakrzepowej i prozapalnej w komórkach naczyń krwionośnych. Trombina indukuje również ekspresję czynnika tkankowego (TF), który jest fizjologicznym czynnikiem spustowym układu krzepnięcia [20].



W badaniach Herkerta i wsp. [20] wykazano, że nasilenie ekspresji PAR-1 w naczyniach wystąpiło selektywnie w gestagenach, takich jak progesteron, gestoden i MPA. Natomiast nie dochodziło do niego w przypadku lewonorgestrelu, norgestimatu i noretisteronu, pomimo podobnie silnego działania gestagenowego. Stymulujący efekt gestagenów na ekspresję receptora PAR-1 stwierdzono w stężeniach podobnych do obserwowanych w osoczu kobiet leczonych hormonalnie. Podobnie jak gestageny o częściowej aktywności glikokortykoidowej, czysty glikokortykoid – deksametason – również nasilał aktywność prozakrzepową. Wyniki tych badań wskazują na to, że niektóre gestageny stosowane w doustnej antykoncepcji mogą nasilać ekspresję receptora trombinowego (PAR-1) i poprzez kolejne etapy wywierać działanie prozakrzepowe.

We wrześniu 2001 r. Europejska Agencja Oceny Produktów Medycznych (EMA) wydała oficjalne oświadczenie na temat związku pomiędzy stosowaniem 2-składnikowych tabletek antykoncepcyjnych III generacji a ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowej. W oświadczeniu tym stwierdzono, że żylna choroba zakrzepowa jest rzadkim działaniem niepożądanym w przebiegu podawania 2-składnikowych tabletek antykoncepcyjnych. Na podstawie dokładniejszej analizy naukowej ustalono, że kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne zawierające dezogestrel lub gestoden wraz z 30 µg etynyloestradiolu mają nieznacznie podwyższone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowej, w porównaniu z przyjmującymi tabletki z lewonorgestrellem.

Ostatnio ukazały się również prace omawiające wpływ gestagenów III generacji na gospodarkę lipidową i węglowodanową [12, 18, 21–23]. Większość gestagenów stosowanych w antykoncepcji obniża tolerancję glukozy i zwiększa insulinooporność. Najnowsze gestageny III generacji zaburzają metabolizm węglowodanów w mniejszym stopniu aniżeli gestageny II generacji. Podobny efekt wywołują wpływając nieznacznie na stężenie całkowitego cholesterolu. Wszystkie progestageny III generacji podwyższają stężenie cholesterolu HDL i trójglicerydów, a jednocześnie obniżają stężenie cholesterolu LDL. Są to zmiany korzystne z punktu widzenia profilaktyki miażdżycy, pomimo powodowania wzrostu stężenia trójglicerydów o ok. 29%. Najmniejszy wzrost stężenia trójglicerydów powodują preparaty zawierające norgestimat, a największy wzrost stężenia HDL związany jest z przyjmowaniem tabletek zawierających dezogestrel [12].

Doniesienia ostatnich lat, dotyczące wpływu preparatów stosowanych zarówno w antykoncepcji, jak i w HTZ na układ sercowo-naczyniowy, krzepnięcia, gospodarkę węglowodanową i lipidową sugerują, że przy wyborze leku należy zwrócić uwagę nie tylko na komponentę estrogenową, ale szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj zastosowanego progestagenu, aby

maksymalnie zniwelować ryzyko wystąpienia wymienionych powikłań.

Podstawowym składnikiem hormonalnej terapii zastępczej są estrogeny. Stosowanie samych estrogenów wiąże się jednak ze wzrostem ryzyka patologicznych rozrostów endometrium lub nowotworów błony śluzowej macicy [24].

David F. Archer i wsp. [25] ocenili ryzyko wystąpienia przerostu endometrium u kobiet otrzymujących przezskórnie 50 mg estradiolu – samego lub uzupełnionego 140, 250 lub 400 mg noretisteronu dziennie. Z pracy tej wynika, że dawka 140 mg noretisteronu ma taki sam skuteczny efekt protekcyjny do endometrium, jak inne wyższe dawki tego progestagenu. Częstość występowania objawów ubocznych w grupie otrzymującej przezskórnie dawkę 140 mg noretisteronu była również najniższa. Dlatego też wydaje się, że zmniejszenie dawki progestagenu przy zachowaniu jego protekcyjnego wpływu na endometrium jest uzasadnione, gdyż zmniejsza ryzyko występowania patologicznych rozrostów endometrium, jak i szeregu objawów ubocznych.

Korzystne działanie progestagenów w HTZ związane jest ze spadkiem aktywności mitotycznej i hamowaniem syntezy DNA, wzrostem aktywności enzymów unieczynnających estrogeny w kierunku form o niskiej aktywności proliferacyjnej, ze zwiększoną biosyntezą białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF BP1) [23, 26].

Poza tym progestageny potencjalizują antyosteoporozytyczny wpływ estrogenów na metabolizm tkanki kostnej oraz na stan frakcji lipidowej krwi [27, 28].

Niekorzystny wpływ progestagenów stosowanych w HTZ dotyczy ich oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy, gruczoł sutkowy oraz ośrodkowy układ nerwowy, wpływając niekorzystnie na zaburzenia nastroju [29]. Duże badania ostatnich lat z randomizacją (WHI i HERS) udowodniły, że stałe stosowanie przez ponad 5 lat doustnej HTZ składającej się z estrogenów skoniugowanych – siarczanu ekwiliny (CEE) oraz octanu medroksyprogesteronu (MPA) – zwiększa ryzyko zachorowania na raka sutka [30]. Wniosek ten nie musi dotyczyć kobiet stosujących inne połączenia estrogenów z progestagenami, ponieważ różnice w drodze podawania, dawkach i rodzajach preparatów stosowanych w HTZ mogą w sposób znaczący wpływać na ryzyko zachorowań na raka sutka. Konsekwencje stymulacji dehydrogenazy 17-β-hydroksysteroidowej przez progestageny mogą zostać odwrócone, jeżeli głównym estrogenem kumulującym się w tkankach sutka będzie estron zamiast estradiolu [31]. Podanie drogą doustną siarczanu ekwiliny (CEE) zwiększa stężenie estronu w większym stopniu niż estradiolu we krwi i w tkankach gruczołu piersiowego [31]. Medroksyprogesteron (MPA) jest syntetycznym progestagenem, który różni się od progesteronu i innych progestagenów w działaniu na tkanki gruczołu piersiowego [32]. W komórkach na-



blonkowych gruczołów piersiowych kobiet stosujących siarczany ekwiliny stwierdzono zwiększoną aktywność mitotyczną. Jeszcze wyższą aktywność mitotyczną zaobserwowano u kobiet stosujących doustnie CEE łącznie z MPA [31]. Na podstawie badań epidemiologicznych, a także badań randomizowanych stwierdzono, iż takie połączenie CEE z MPA nie powinno być stosowane w HTZ, gdyż zwiększa ryzyko raka sutka [30, 32]. Różne połączenia estrogenów z progestagenami przy niejednakowych drogach podania mogą odmiennie wpływać na względne ryzyko zachorowania na raka gruczołu piersiowego. Poziom estronu we krwi i w tkankach sutka oraz stosunek estronu do estradiolu są wyższe przy doustnej podaży estrogenów, w porównaniu do transdermalnego podawania estradiolu, co prowadzi do różnej aktywności 17- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej, pobudzanej przez progestageny [33]. Enzym ten z jednej strony redukuje estron do estradiolu, z drugiej utlenia estradiol do estronu. Przy podwyższonym stosunku estronu do estradiolu w środowisku komórek nabłonkowych, równowaga działania 17- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej może zostać przesunięta na korzyść syntezy estradiolu. Dla zależnych od estrogenów receptorów komórek nowotworowych zawierających pierwszą izoformę enzymu, estron staje się prawie równie aktywny jak estradiol. Uważa się również, że MPA pobudza raczej redukującą niż utleniającą aktywność enzymu w tkankach sutka. Połączenie MPA z doustną podażą CEE podnosi poziom estronu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia aktywności mitotycznej komórek nabłonkowych sutka [31]. Potwierdziło to hipotezę zakładającą kluczową rolę stosunku estronu do estradiolu na działanie progesteronu. Jeżeli stosunek ten jest bliski lub mniejszy od jedności, głównym działaniem progesteronu w komórkach gruczołu sutkowego jest zmniejszenie gęstości receptorów estrogenowych i hamowanie proliferacji [34].

W badaniach *in vivo* udowodniono, że dodanie progestagenu do podawanego w formie transdermalnej estradiolu zmniejsza aktywność mitotyczną komórek nabłonkowych sutka [35, 36]. Dodatkowym ujemnym skutkiem wysokich stężeń estronu przy doustnej podaży estradiolu jest 4-krotnie wyższe, w stosunku do jego stosowania w formie przezskórnej, dobowe wydalanie 16-OH-estronu, metabolitu, który uważany jest za mutageny [37].

W badaniach Pasqualiniego i wsp. [38] udowodniono, że progestageny z grupy tzw. selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (octan nometgestrolu, promegeston, medrogeston, tibolon) pobudzają aktywność sulfotransferazy, a hamują aktywność aromatazy, sulfatazy i 17- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej. W wyniku takiego działania dochodzi do istotnego zmniejszenia puli aktywnych kancerogennie estrogenów w tkankach gruczołu sutkowego.

Zestawienie estradiolu z progestagenem o korzystnym profilu metabolicznym i minimalnym działaniu ogólnoustrojowym staje się wyzwaniem nowoczesnej hormonalnej terapii zastępczej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa i dobrej tolerancji terapii [39].

Docelowym sposobem suplementacji hormonalnej jest schemat terapii ciągłej bez krwawień. Należy tu również wziąć pod uwagę najmniejszą skuteczną dawkę progestagenu, wywołującą ten sam efekt kliniczny bez wyższego ryzyka patologicznych rozrostów błony śluzowej macicy.

Pamiętając o efektach metabolicznych progestagenów, które mogą być dość rozległe i zróżnicowane, niezwykle istotna wydaje się indywidualizacja doboru nie tylko rodzaju progestagenu, ale także drogi podania. Pozwoli to na uniknięcie lub zminimalizowanie związanych z tą terapią działań niepożądanych i zwiększenie liczby kobiet kontynuujących hormonalną terapię zastępczą.

Summary

Progestins consist of a group of chemical substances which by different individual mechanisms exert various biological effects of progesterone. Progestins play a major role in the treatment of sterility and high-risk pregnancy and are main components of oral contraceptives (OC) and hormonal replacement therapy (HRT). The observational studies and randomized trials delivered an important insight into the side-effects of hormonal therapy. It is not only estrogen but also progestin component of oral contraception and hormonal replacement therapy which is now emphasized as a major contributory factor to cardiovascular and central nervous system as well as blood coagulation disorders and lipid and glucose metabolism malfunction. To obviate progestins side-effects risk, an individual course of hormonal therapy for each woman should be prescribed by a gynecologist. Therefore a choice of hormonal preparation, a dose of components and route of drug application should be based on the patient's age, anamnesis and physical examination. Concomitant disorders and inherited susceptibility to some diseases should also be considered. The decision as to the hormonal therapy should be made by both a doctor and a patient.

Key words: *progestins, hormonal replacement therapy, contraception, menopause*



Piśmiennictwo

1. Plaino L, Fabiani G, Santuz M, et al. *Octan noretisteronu (NETA): bezpieczeństwo i tolerancja*. Zeszyty NovoNordisk 2000; 13: 8-13.
2. Janaund A, Rouffy J, Upmalis D, Dain M. *A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimat or levonorgestrel*. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 33-8.
3. Phillips A, Demarest K, Hahn D, et al. *Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins*. Contraception 1990; 41: 399-410.
4. Milart P, Paszkowski T. *Progestageny w praktyce ginekologicznej*. Ginekologia Praktyczna 2002; 4: 16-21.
5. Whittemore A, McGuire V. *Observational studies and randomized trials of hormone replacement therapy: what can we learn from them?* Epidemiology 2003; 14: 8-9.
6. Michels K. *Hormone replacement therapy in epidemiologic studies and randomized clinical trials. Are we checkmate?* Epidemiology 2002; 14: 3-6.
7. Siptzer W, Lewis M, Heinemann L, et al. *Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study*. BMJ 1996; 312: 83-8.
8. Contraception. WCSocDaSH. *Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multiventre case-control study*. Lancet 1995; 346: 1575-82.
9. Contraception. WCSocDaSH. *Effect of different progestgens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease*. Lancet 1995; 346: 1582-8.
10. Jick H, Jick S, Gurewich V, et al. *Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components*. Lancet 1995; 346: 1589-93.
11. Kemmeren J, Algra A, Grobbee D. *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: metaanalysis*. BMJ 2001; 323: 131-4.
12. Samsel M, Dębski R. *Progestageny III generacji w tabletkach antykoncepcyjnych*. Ordynator Leków 2002; 8:
13. Farmer R, Williams T, Simpson E, Nightingale A. *Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: Analysis of General Practice Research Database*. BMJ 2000; 321: 477-9.
14. Stolley P, Tonascia J, Tockman M, et al. *Thrombosis with low-estrogen oral contraceptive*. Am J Epidemiol 1975; 102: 197-208.
15. Kroon U, Silberstolpe G, Tengborn L. *The effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables*. Thromb Haemost 1994; 71: 420-3.
16. Gilabert J, Estelles A, Cano A, et al. *The effect of estrogens replacement therapy with or without progestogens on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal women*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1949-854.
17. Rosing J, Tans G, Nicolaes G, et al. *Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives*. Br J Haematol 1997; 97: 233-238.
18. Rondinone C, Baker M, Rodbard D. *Progestins stimulate the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes*. J Steroid Biochem Mol Biol 1992; 42: 795-802.
19. Kontula K, Paavonen T, Luukkainen T, et al. *Binding of progestins to the glucocorticoid receptor: correlation to their glucocorticoid-like effect on in vitro functions of human mononuclear leukocytes*. Biochem Pharmacol 1983; 32: 1511-8.
20. Herkert O, Herbert K, Sandow J, et al. *Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor PAR-1 expression*. Circulation 2001; 104: 2826-31.
21. Pornel B, Chevalier O, Natelenbos J. *Oral 17-B-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women*. Menopause 2002; 9: 171-7.
22. Preston R, Alonso A, Panzitta D, et al. *Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertension in postmenopausal women receiving enalapril*. Am J Hypertens 2002; 15: 816-22.
23. Bińkowska M. *Progestageny*. W: Skatba. *Hormonalna terapia zastępcza*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2002; Warszawa: 77-123.
24. Mazurek A, Pierzyński P, Laudański T. *Ryzyko onkologiczne hormonalnej terapii zastępczej*. Menopauza 2000; Tom III: 157-62.
25. Archer F, Furst K, Tipping D, et al. *Randomizowane porównanie ciągłej, złożonej terapii przezskórnej estradiolem i octanem noretisteronu z terapią samym estradiolem u kobiet po menopauzie. Tekst tłumaczony*. Obstet Gynecol 1999; 94: 498-503.
26. Baranowski W. *HTZ – droga doustna czy przezskórna?* Zeszyty NovoNordisk 2001; Warszawa: 3-25.
27. Sitruk-Ware R. *Progestins in the menopause*. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 185-93.
28. Sitruk-Ware R. *Hormonal Replacement Therapy*. Rev Endo Metab Disor 2002; 3: 246-56.
29. Sherwin B. *The effect of sex steroids on brain mechanisms relating to mood and sexuality*. In red: Lorrain J. *Comprehensive management of menopause*. Springer Verlag, NY 1994; 327-36.
30. Investigators. WGfWtSHI. *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. J Am Med Assoc 2002; 288: 321-33.
31. Hørfseth L, Raafat A, Osuchi J, et al. *Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4559-65.
32. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. J Am Med 2000; 283: 485-91.
33. Coulam C, Acacio B, Hodis H, et al. *Correlation between plasma estradiol and estrone sulfate levels following long-term oral and transdermal administration of estradiol in healthy postmenopausal women*. Fertil Steril 1999; 72.
34. Malet C, Spritzer P, Guillaumin D, et al. *Progesterone effect on cell growth, ultrastructural aspect and estradiol receptors of normal human breast epithelial cells in culture*. J Steroid Biochem 2000; 73: 171-81.
35. Foidart J, Colin C, Denoo X, et al. *Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells*. Fertil Steril 1998; 69: 963-9.
36. Chang K, Fournier S, Lee T, et al. *Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo*. Fertil Steril 1995; 63: 785-91.
37. Sceger H, Mueck A, Lippert T, et al. *Effect of norethisterone acetate on estrogen metabolism in postmenopausal women*. Horm Metab Res 2000; 32: 436-9.
38. Pasqualini J, Paris J, Sitruk-Ware R. *Progestins and breast cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 65: 225-35.
39. Paszkowski T. *Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17-beta-estradiolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu dopochwowo*. Przegląd Menopauzalny 2003; 3: 61-6.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. Tadeusz Laudański
Zakład Patofizjologii Ciąży
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a
15-276 Białystok

