

17β-estradiol (1 mg) i drospirenon (2 mg) w terapii hormonalnej okresu pomenopauzalnego

17β-oestradiol (1 mg) plus drospirenone (2 mg) in hormonal therapy of postmenopausal period

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

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

Przeгляд Menopauzalny 2010; 1: 1–4

Streszczenie

Niskodawkowa, doustna terapia hormonalna okresu menopauzy złożona z 1 mg estradiolu (E_2) i 2 mg drospirenonu (DRSP) jest skuteczna w znoszeniu objawów wypadowych i urogenitalnych, zapobiega rozrostom endometrium i redukuje ryzyko wystąpienia osteoporozy, wywiera korzystny wpływ na profil lipidowy, gospodarkę węglowodanową i ciśnienie tętnicze, wreszcie podnosi jakość życia kobiet. Ten bezpieczny typ terapii hormonalnej okresu menopauzy może stać się leczeniem z wyboru dla dużej grupy kobiet po menopauzie.

Słowa kluczowe: menopauza, drospirenon, estradiol, doustna terapia hormonalna, progestageny

Summary

Low-dose oral MHT combining 1 mg oestradiol (E_2) and 2 mg drospirenone (DRSP) is effective in alleviating climacteric and urogenital symptoms, prevents endometrial hyperplasia, reduces the risk of osteoporosis, and has a positive influence on lipid profile, carbohydrate metabolism, arterial pressure and female quality of life. This safe type of MHT can be a drug of first choice for the big group of women after menopause.

Key words: menopause, drospirenone, oestradiol, oral hormonal therapy, progestogens

Okres „po WHI” (*Women’s Health Initiative*), czyli czas swoistego odwrotu od terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy – MHT*), z jednej strony skupił jak w pigułce wszystkie najważniejsze problemy związane ze stosowaniem MHT (przede wszystkim obserwowany wzrost częstości występowania groźnych dla życia powikłań w układzie krążenia, wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka), z drugiej zaś wytyczył obowiązujący do dziś główny kierunek w MHT, jakim jest bezpieczeństwo terapeutyczne.

Obecnie uważa się, że MHT nie zwiększa ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease – CVD*), gdy stosowana jest w tzw. młodszej (50–59 lat) grupie zdrowych kobiet menopauzalnych, u których może działać nawet kardioprotekcyjnie [1].

Uczynienie z MHT leczenia jak najbardziej bezpiecznego wymagało na przestrzeni lat (poza właściwą kwali-

fikacją pacjentek) podjęcia szeregu różnorodnych kroków, w tym zwrócenia baczniejszej uwagi na [2–4]:

1. **Choroby towarzyszące okresowi menopauzalnemu**, w tym na problemy kardiologiczne, których obecność może wikłać leczenie hormonalne. Ważne, by pamiętać, że problem stanowią nie tylko choroby układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease – CVD*) będące w krajach wysoko rozwiniętych głównym zabójcą kobiet – z powodu CVD (zawał serca, udar mózgu, zatory) umiera co druga kobieta, podczas gdy na raka sutka jedna na 26 kobiet. Problemem są bowiem również **czynniki ryzyka wystąpienia CVD** (w tym czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylniej i tętniczej), na tyle powszechne w okresie menopauzy, że zawsze należy je brać pod uwagę, szacując potencjalne plusy i minusy leczenia za pomocą MHT. Według *International Menopause Society (IMS)*, do najistotniej-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Grzegorz Stachowiak**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

szych, modyfikowalnych (!) czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe w trakcie leczenia hormonalnego należą: 1) podwyższone ciśnienie tętnicze, 2) zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2, 3) zwiększony wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), 4) mała aktywność ruchowa, 5) nieprawidłowa dieta.

2. Tak zwaną **indywidualizację terapii** – to szerokie pojęcie, obejmujące zarówno eliminację czynników ryzyka chorób towarzyszących (wraz z ewentualnym leczeniem istniejących już schorzeń), wybór właściwej drogi podania hormonu, jak i stosowanie niskich dawek leków hormonalnych oraz (co bardzo ważne) wybór właściwego progestagenu.

Właśnie „uszyta na miarę” danej pacjentki terapia (*tailored therapy*) ma być leczeniem spełniającym warunki dla wysoko postawionej poprzeczki bezpieczeństwa terapeutycznego:

1. **Eliminacja czynników ryzyka chorób towarzyszących** winna być jednym z podstawowych elementów monitorowania i kwalifikacji do MHT. Badacze koncentrują się obecnie przede wszystkim na CVD – w przypadku ich istnienia kluczowe jest zastosowanie nie tylko odpowiedniej terapii, ale i modyfikacja stylu życia. Natomiast spośród chorób towarzyszących największe znaczenie dla bezpieczeństwa MHT wydaje się mieć właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i dyslipidemii [5].
2. **Wybór drogi podania MHT** jest ważny ze względu na gospodarkę węglowodanową i lipidową, BMI, przeciwwskazania ze strony współistniejących chorób dla danej drogi stosowania hormonów oraz preferencje pacjentki. Zarówno droga doustna, jak i przezskórna ma tu swoje plusy i minusy. I tak np. u kobiet z cukrzycą, hiperinsulinemią czy dyslipidemią większe korzyści może przynieść doustna MHT. Natomiast w przypadku młodych, zdrowych osób po menopauzie na wybór drogi podania MHT winny mieć wpływ przede wszystkim osobiste preferencje danej pacjentki [6–7].
3. **Niskodawkowa MHT** gwarantuje wysoką skuteczność leczenia objawów zespołu klimakterycznego, wywołując (jednocześnie) mniej objawów ubocznych niż MHT w standardowych dawkach. Niższe dawki estrogenów wymagają mniejszych dawek progestagenów, co redukuje częstość progestagenowych objawów ubocznych (szczególnie niekorzystnych dla układu krążenia). Niskodawkowa MHT korzystnie wpływa na śródbłonek naczyniowy, poprawia profil lipidowy, w mniejszym stopniu modyfikuje stężenia białka S i winna być terapią pierwszego rzutu w przypadku konieczności minimalizowania niepożądanych objawów krążeniowych [8–10].
4. **Nowoczesny progestagen** winien cechować się silnym powinowactwem do receptora progesteronowego, brakiem powinowactwa do receptora estrogenowego, brakiem aktywności androgennej, gluko- i mineralokortykoidowej oraz posiadać aktywność an-

tyminalokortykoidową. Niewątpliwie sztandarym przykładem takiego progestagenu jest drospirenon (DRSP). Dostępny od kilku lat w Polsce, DRSP wydaje się być pod wieloma względami progestagenem optymalnym dla kobiet menopauzalnych.

Drospirenon

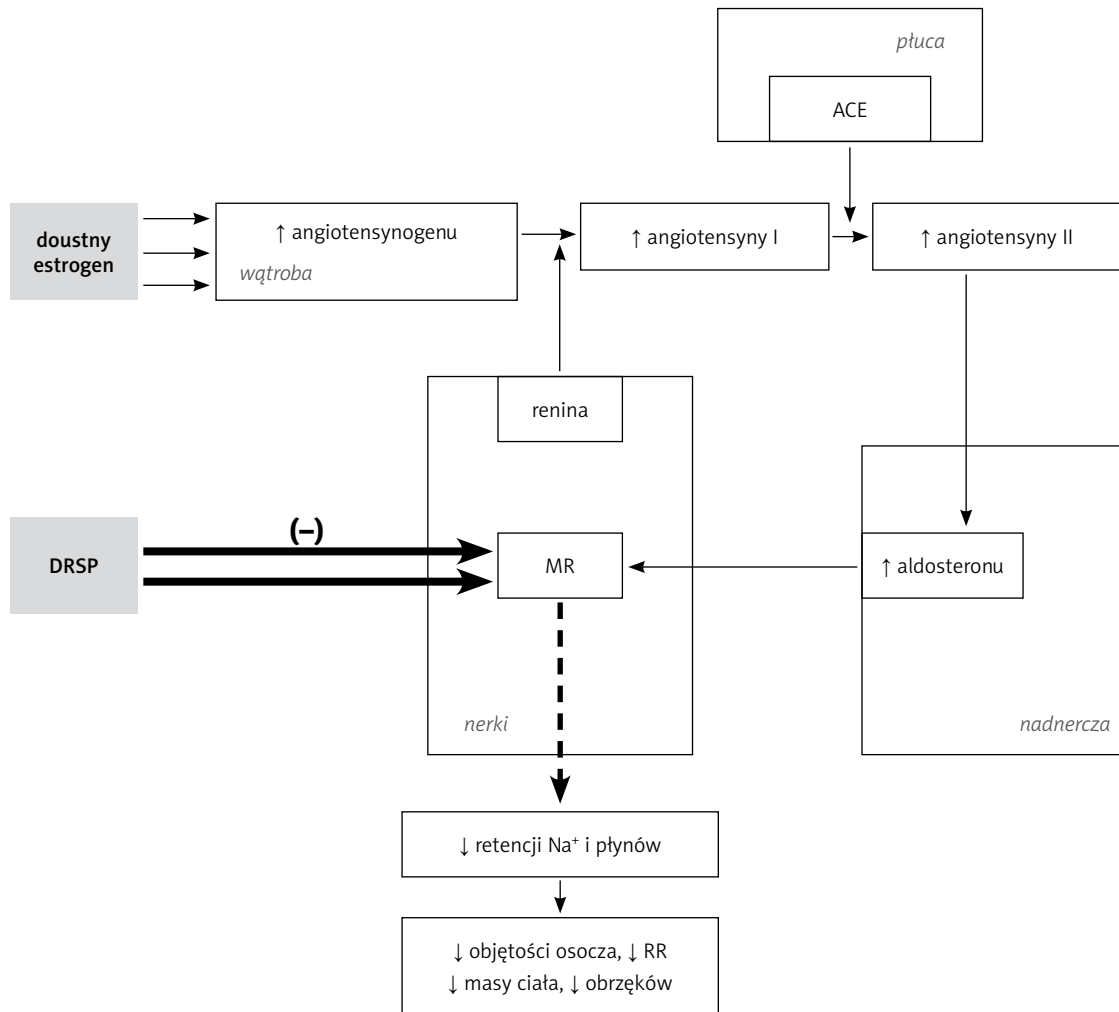
Drospirenon ma długi okres półtrwania wynoszący 27–33 godz., a jednorazowa dawka 2 mg/dobę zapewnia stabilne stężenie w surowicy, wynoszące 60 ng/ml. Łączy się z albuminami, nie wykazując powinowactwa zarówno do SHBG, jak i do CBG. Brak działania glikokortykoidowego DRSP to m.in. brak niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, natomiast brak działania androgenowego skutkuje brakiem niekorzystnego wpływu na profil lipidowy. Drospirenon, wykazując wyraźny efekt antyandrogenowy, korzystnie wpływa na stan skóry i jej przydatków u kobiet [11–12].

Wybierając określony progestagen do MHT, mamy wpływ na ryzyko powikłań w układzie krążenia, a dobrze dobrany progestagen to bezpieczna terapia hormonalna okresu menopauzy. *In vitro* DRSP wykazuje korzystny – przeciwmiażdżycowy – wpływ na układ krążenia, powodując zmniejszenie stężeń E-selektyny i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1) oraz hamując wywołany aldosteronem wzrost monocytarnego chemotaktycznego czynnika białkowego 1 (*monocyte chemotactic protein-1* – MCP-1) [13]. Drospirenon powoduje też wzrost aktywności syntazy tlenku azotu w komórkach endotelium (eNOS) [14]. Powinno to wpłynąć na redukcję częstości powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie MHT.

Drospirenon – pochodna spironolaktonu – ma unikatową wśród progestagenów aktywność antyminalokortykoidową. Dzięki temu na poziomie nerek DRSP antagonizuje działanie aldosteronu, hamuje aktywność układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAA), a zmniejszając retencję Na⁺ i płynów w organizmie, prowadzi do spadku objętości osocza, obniżenia ciśnienia tętniczego, zmniejszenia masy ciała i redukcji obrzęków [15]. Cechą charakterystyczną DRSP jest zdolność obniżania ciśnienia tętniczego – można go uznać za progestagen z wyboru dla menopauzalnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym, wymagających stosowania MHT [16]. Korzystny, hipotensyjny wpływ MHT z DRSP przedstawiono na rycinie 1.

Mając na uwadze przytoczone do tej pory dane, nie dziwi, że na rynku MHT musiała w końcu pojawić się tabletki zawierająca niską dawkę naturalnego 17β-estadiolu (1 mg) i właśnie ten progestagen – DRSP (2 mg):

- MHT z DRSP powoduje szybkie i skuteczne zniwelowanie objawów wypadowych (głównie uderzeń gorąca i zlewnych potów, szczególnie nocnych): w ciągu 4 mies. terapii zaobserwowano ich spadek o 84,4% w grupie z 1 mg E₂ + 2 mg DRSP w porównaniu



↑ – wzrost; ↓ – spadek; ACE – enzym konwertujący angiotensynę; DRSP – drospirenon; MR – receptor mineralokortykoidowy; RR – ciśnienie tętnicze

Ryc. 1. Hamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron podczas stosowania terapii hormonalnej okresu menopauzy z drospirenonem

- z 48,1-procentowym spadkiem w grupie otrzymującej placebo [17];
 - w klinicznych badaniach kontrolowanych placebo stosowanie 1 mg E₂ w połączeniu z 2 mg DRSP spowodowało znamienne statystycznie (średnio o 1,5 kg) spadek masy ciała kobiet po menopauzie już po 6 mies. terapii ($p < 0,001$) [18];
 - w 2-letnim, duńskim badaniu z randomizacją MHT złożona z 1 mg E₂ i DRSP (w dobowych dawkach 1 mg, 2 mg lub 3 mg) spowodowała zamiennie statystycznie wzrost gęstości mineralnej kości oraz zmniejszenie ilości markerów obrotu kostnego (*bone turnover*) u kobiet po menopauzie [19];
 - DRSP stosowany w połączeniu z 17β-E₂ korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe) kobiet po menopauzie leczonych enalaprylem z powodu HA (*hypertonia arterialis*) [20];
 - DRSP działa synergistycznie z diuretykami tiazydowymi oraz z antagonistami receptora (I typu) angiotensyny II; najmniejsza efektywna hipotensyjna dawka DRSP to 2 mg/dobę [21];
 - stosowanie E₂/DRSP spowodowało w ciągu dwóch lat znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (odpowiednio o 8% i 13%, $p < 0,001$); stężenia cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów pozostały niezmiennymi [22];
 - kilkumiesięczna MHT (E₂/DRSP) nie wywarła niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową kobiet menopauzalnych – stężenia glukozy na czczo i stężenia insuliny nie uległy zmianom (jednocześnie doszło do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL; brak było natomiast zmian w stężeniu fibrynogenu, CRP, endoteliny 1) [23]. Ten typ MHT można polecać kobietom z cukrzycą typu 2.
- Co bardzo ważne, niskodawkowa MHT zawierająca DRSP wypada korzystnie również na tle innych niskodawkowych form doustnej MHT:

- w niemieckim badaniu porównującym dwa typy MHT: 1 mg E₂/2 mg DRSP i 1 mg E₂/0,5 mg NETA (octanu noretisteronu) stwierdzono (nieznacznie) korzystniejszy wpływ E₂/DRSP na krzepnięcie i fibrynolizę: w grupie E₂/DRSP stężenie D-dimerów wzrosło (tylko) o 9,1% (przy wzroście o 15,1% w grupie E₂/NETA), a stężenie t-PA zmniejszyło się (tylko) o 1,9% (przy spadku o 24,2% w grupie E₂/NETA); grupa otrzymująca E₂/DRSP charakteryzowała się również lepszym profilem krwawień niż pacjentki stosujące E₂/NETA: średnia liczba dni z plamieniem/krwawieniem macicznym była mniejsza w grupie E₂/DRSP (odpowiednio 5,2 i 8,2), a odsetek pacjentek z *amenorrhoea* był większy i wyniósł 68% (w stosunku do 62% w grupie E₂/NETA); oczywiście DRSP wywarł korzystniejszy wpływ na ciśnienie tętnicze niż NETA – w grupie E₂/DRSP zaobserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 6,4 mm Hg, podczas gdy w grupie E₂/NETA jedynie 0,1 mm Hg [24];
 - po 12 mies. leczenia kobiet po menopauzie (*n* = 81) niskodawkową MHT (1 mg E₂/2 mg DRSP lub 1 mg E₂/0,5 mg NETA) stwierdzono, że mammograficzna gęstość piersi wzrosła u 16,3% kobiet z grupy E₂/NETA i tylko u 7,9% z grupy E₂/DRSP [25]. Wyniki te sugerują, że progestageny o różnych profilach farmakologicznych mogą wywierać odmienny wpływ na sutek i ryzyko wystąpienia raka tego narządu.
- W przeglądowym artykule Archera (z 2007 r.) zbierającym dane z klinicznych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa E₂/DRSP stosowanych u kobiet po menopauzie stwierdzono, że ten typ niskodawkowej, doustnej MHT: 1) jest skuteczny w znoszeniu objawów wazomotorycznych i objawów atrofii urogenitalnej; 2) zapobiega rozrostom endometrium; 3) zmniejsza ryzyko osteoporozy; 4) ma korzystny wpływ na profil lipidowy; 5) zmniejsza ciśnienie tętnicze u kobiet z HA [26].
- Istotne jest również, że terapia ta (1 mg 17β-estradolu + 2 mg DRSP) zwiększa jakość życia kobiet, co oceniano przy użyciu *Women's Health Questionnaire* (poprawa była większa niż w przypadku stosowania samego estradiolu) [27].
- Mając korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa terapeutycznego, E₂ + DRSP stosowane u kobiet po menopauzie mogą przynieść długoterminowe korzyści zdrowotne, będąc jednocześnie dobrą opcją efektywnej opieki menopauzalnej.

Piśmiennictwo

1. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
2. Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Estrogen-regulated developmental neuronal apoptosis is determined by estrogen receptor subtype and the Fas/Fas ligand system. *J Neurobiol* 2000; 43: 64-78.
3. Pertyński T. Kobieta w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. *Medycyna po Dyplomie* 1997; 6: 13-9.
4. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
5. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
6. Pertyński T, Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Prz Menopauz* 2006; 5: 323-8.
7. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 36: 1227-31.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861-6.
9. Pertyński T, Stachowiak G. Niskie dawki w terapii hormonalnej okresu menopauzy. *Prz Menopauz* 2006; 4: 223-7.
10. Collins P, Flather M, Lees B, et al. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2046-53.
11. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996; 51: 188-215.
12. Huber J. Drospirenone; A newer category of progestogen in oral contraception. *Gynecology Forum* 2002; 7: 13-7.
13. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12: 80-7.
14. Simoncini T, Fu XD, Caruso A, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod* 2007; 22: 2325-34.
15. Oelkers W. Drospirenone: a new progestogen with antiminerlocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive. *Gynecology Forum* 2002; 7: 6-12.
16. Pertyński T, Stachowiak G. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2008; 2: 96-101.
17. Lee BS, Kang BM, Yoon BK, et al. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas* 2007; 57: 361-9.
18. Foidart JM, Faustmann T. Advances in hormone replacement therapy: weight benefits of drospirenone, a 17alpha-spirolactone-derived progestogen. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 692-9.
19. Christiansen C. Effects of drospirenone/estrogen combinations on bone metabolism. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 3): 35-41.
20. Preston R, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone /17beta-estradiol in hypertension in postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-22.
21. Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. *Drugs Aging* 2007; 24: 453-66.
22. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103-11.
23. Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril* 2009; 92: 605-12.
24. 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.
25. Panoulis C, Lambrinoukaki I, Vourtsi A, et al. Progestin may modify the effect of low-dose hormone therapy on mammographic breast density. *Climacteric* 2009; 12: 240-7.
26. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl. 1): 3-10.
27. Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 3): 28-34.