

Przezskórna terapia okresu menopauzy – *state of the art in 2010*

Transdermal hormone therapy of the menopausal period – state of the art in 2010

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

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

Przeгляд Menopausalny 2010; 2: 71–77

Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący przezskórnej terapii hormonalnej okresu menopauzy (MHT). Brak efektu pierwszego przejścia, skuteczność w zwalczaniu całej gamy dolegliwości menopauzalnych oraz wysoki poziom bezpieczeństwa terapeutycznego sprawiają, że przezskórna MHT jest leczeniem z wyboru dla wielu kobiet.

Słowa kluczowe: menopauza, przezskórna MHT, plastry, estradiol, NETA.

Summary

In this article some up-to-date information on transdermal hormone therapy is presented. Lack of first-pass effect, therapeutic efficacy and safety make transdermal MHT a therapy of the first choice for many menopausal subjects.

Key words: menopause, transdermal MHT, patches, oestradiol, NETA.

Wstęp

Istnieje wiele dróg parenteralnego podawania steroidów płciowych kobietom. Należą do nich: droga przezskórna (plastry, żele), droga wziewna (inhalacje donosowe), droga dopochwowa (globulki, tabletki i kremy dopochwowe, pierścienie pochwowe), iniekcje domięśniowe, implanty podskórne, droga domaciczna (*Intra Uterine Device* – IUD – uwalniające hormony). Spośród nich najpopularniejszą formą terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) pozostaje od lat droga przezskórna w postaci plastrów.

Przypomnijmy, że parenteralna podaż hormonów w ramach MHT niesie ze sobą odmienne – niż doustna MHT – skutki metaboliczne. Lek hormonalny podany doustnie, zanim dostanie się do krążenia ogólnego i osiągnie narząd docelowy, musi być wchłonięty w przewodzie pokarmowym, dostać się do krążenia wrotnego, a następnie do wątroby, by tam z jednej strony ulec częściowo przemianom metabolicznym (do krążenia ogólnego przechodzi tylko niewielka część podanej dawki), z drugiej zaś wpłynąć na zmiany metabolizmu komórek wątrobowych. Ten tzw. efekt pierwszego przejścia estrogenów (i progestagenów) przez wątrobę

skutkuje szeregiem zmian metabolicznych, co sprawia, że doustna i przezskórna MHT są (w zasadzie) dwiema odrębnymi metodami terapii.

Do skutków pierwszego przejścia hormonu przez wątrobę zalicza się przede wszystkim [1]:

- wzrost produkcji angiotensynogenu,
- zwiększenie stężenia E_1 ,
- zwiększenie stężenia SHBG (*sex hormone binding globulin*),
- zwiększenie stężenia CBG (*corticosteroid-binding globulin*),
- zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego,
- zmniejszenie stężenia LDL (*low-density lipoproteins*),
- zwiększenie stężenia HDL (*high-density lipoproteins*),
- zwiększenie stężenia triglicerydów,
- zwiększenie stężeń szeregu czynników krzepnięcia (m.in. czynnika VII, IX),
- zwiększenie stężenia CRP (*C-reactive protein*).

Estradiol podawany doustnie, po zmetabolizowaniu w przewodzie pokarmowym i wątrobie, dostaje się do krążenia ogólnego głównie jako E_1 i jego siarczan.

Wzrost stężenia SHBG po doustnym podaniu MHT to kolejne ograniczenie biodostępności krążącego E_2 . Jest to szczególnie widoczne podczas doustnej tera-

Adres do korespondencji:

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

pii za pomocą skoniugowanych estrogenów końskich (*conjugated equine estrogens* – CEE), znacznie silniej niż $17\beta\text{-E}_2$, indukujących wzrost stężeń tego białka wiążącego [2]. Schemat przemian E_2 po podaniu doustnym przedstawiono na rycinie 1.

Przezskórna droga podawania estrogenów w postaci plastrów powoduje, że E_2 osiąga określony narząd docelowy z pominięciem krążenia wrotnego. Dzięki uniknięciu efektu ‘pierwszego przejścia’ dobową dawkę leku zostaje wyraźnie zredukowana (ok. 40 razy!), a metabolizm hepatocytów ulega minimalnym zmianom w porównaniu z doustną MHT. Ma to swoje określone konsekwencje metaboliczne [4].

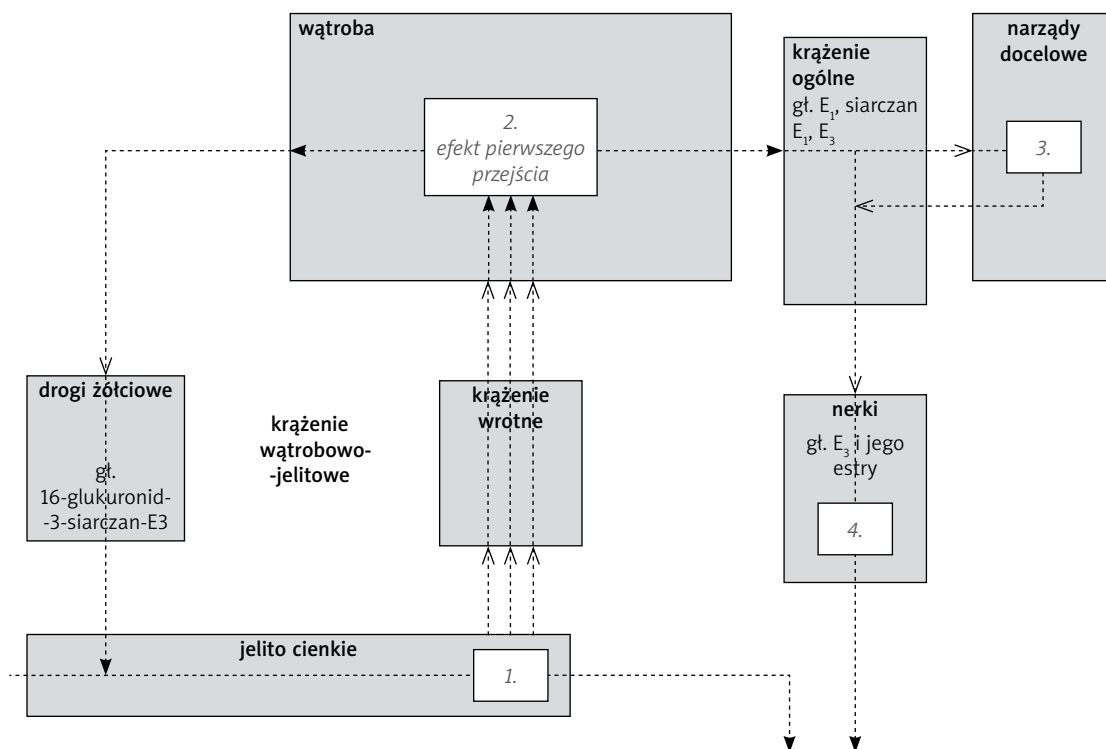
W przypadku doustnej MHT znacząca część E_2 zostaje zmetabolizowana w wątrobie do mało aktywnego E_1 , co powoduje, że stosunek E_1/E_2 przy tej terapii wzrasta do 5 : 1, podczas gdy przezskórna utrzymuje go na poziomie 1 : 1, co jest wartością charakterystyczną dla kobiet przed menopauzą [5]. Stąd też niewielkie dobowe dawki E_2 uwalniane z plastra wystarczają w zupełności do leczenia objawów wypadowych, a redukcja dolegliwości menopauzalnych następuje szybko, bo już w trakcie pierwszego miesiąca stosowania MHT i jest utrzymywana na wystarczającym poziomie w kolejnych cyklach leczniczych [6].

Stosowanie plastrów zapewnia utrzymanie stałego poziomu steroidów płciowych, bez tak charakterystycznych dla doustnej MHT wahań w stężeniach przyjmowanych hormonów (szybki wzrost, tzw. pik, z następowym szybkim spadkiem stężenia podawanego leku). Istnieje wiele sytuacji klinicznych, gdzie stosowanie przezskórnej i doustnej MHT daje różne efekty końcowe, a w wielu z nich plastry wykazują przewagę nad tabletkami hormonalnymi. Oto najważniejsze z nich:

1. Schorzenia układu tętniczego: Średnia wartość ciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem, a proces ten ulega szczególnemu nasileniu w okresie menopauzalnym, np. w badaniach Framingham stwierdzono, że pomiędzy 30. a 65. r.ż. ciśnienie skurczowe u kobiet wzrasta średnio o 20 mm Hg, a rozkurczowe o 10 mm Hg [7].

Mimo że w znaczącym odsetku przyczyną nadciśnienia tętniczego pozostaje nieznana, za ważny w patogenezie tego schorzenia uznaje się układ renina–angiotensyna–aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS). Zwiększenie ekspresji receptora AT_1 tego układu w okresie menopauzy niekorzystnie odbija się na funkcji RAAS, co ma wpływ na wzrost liczby incydentów sercowo-naczyniowych w tym okresie [8].

Uważa się, że angiotensyna II (jeden z produktów aktywacji RAAS), poza wpływem na hemodynamikę



1, 2, 3, 4 – metabolizm E_2 , m.in. sprężanie z kwasem siarkowym i/lub glukuronowym, przemiana w E_3 (gt. wątroba)

Ryc. 1. Metabolizm estradiolu – doustna droga podania [3]

(powoduje silny skurcz naczyń), ma również – poprzez swe działanie mitogenne, prozakrzepowe czy nasilające stres oksydacyjny – uszkadzający wpływ na ścianę naczyniową, odgrywa więc ważną rolę w procesach aterosklerozy [9].

Doustne estrogeny poprzez efekt ‘pierwszego przejścia’ przez wątrobę mogą nasilać syntezę angiotensynogenu, co w konsekwencji zwiększa aktywność RAAS (wzrost aktywności reninowej osocza, wzrost stężenia angiotensyny II i aldosteronu). Natomiast estradiol podawany przezskórnie nie zwiększa aktywności RAAS, a wywierając działanie wazodylatacyjne, może nawet obniżyć ciśnienie tętnicze [10].

Ciśnienie tętnicze obniżyło się w czasie przezskórnej MHT w 11 na 13 badań, podczas gdy przy stosowaniu doustnej MHT obniżenie ciśnienia uzyskano tylko w 4 na 11 przeprowadzonych badań [11]. Wszystko to świadczy o tym, że dla wielu kobiet będących w okresie menopauzalnym i mających podwyższone ciśnienie tętnicze przezskórna MHT może być optymalną opcją leczenia hormonalnego.

Wiele z dostępnych danych świadczy o tym, że przezskórna MHT korzystniej niż doustna MHT wpływa na szereg czynników mających wpływ na ryzyko rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca (*ischaemic heart disease – IHD*) [12]. Podczas stosowania przezskórnej MHT obserwuje się m.in. spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, zmniejszenie stężenia PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*), fragmentów 1+2 protrombiny, TXB₂, poziomów E-selektyny, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) i ACE (*angiotensin converting enzyme*). Nie wpływa ona na stężenie CRP, korzystniej niż tabletki oddziałuje na profil lipidowy oraz gospodarkę węglowodanową (co omówiono poniżej), natomiast doustna MHT może podwyższać surowicze stężenia czynnika VII i IX krzepnięcia oraz stężenie białka C-reaktywnego i amyloidu A (podobnie jak przezskórna MHT wpływa na PAI-1 i molekuly adhezyjne) [13, 14].

Sekwencyjna, przezskórna MHT (E₂ + NETA) powoduje większy, niż doustna MHT, wzrost stężeń NO, a wiadomo, że niski poziom NO to uznany czynnik ryzyka chorób serca i naczyń [15]. Można więc wnioskować, że MHT również w przypadku obecności czynników ryzyka IHD lub samej IHD będzie terapią pierwszego rzutu dla kobiet wymagających leczenia hormonalnego.

2. Schorzenia układu żylnego: Coraz więcej wiemy również o różnicach pomiędzy przezskórnią MHT a doustną MHT co do ich wpływu na hemostazę w układzie żylnym. Jest to szczególnie ważne w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych w tym układzie, obserwowanych w trakcie leczenia hormonalnego. Z jednej strony bowiem aktywny proces zakrzepowo-zatorowy jest jednym z zasadniczych przeciwwskazań do MHT, z drugiej zaś lęk przed ewentualną zakrzepicą żył głębokich i zatorami płuc to jedna z głównych przyczyn niestosowania MHT w okresie menopauzalnym. Z wyników coraz

liczniejszych badań wiemy natomiast, że przezskórna terapia korzystniej niż doustna MHT wpływa na poszczególne elementy hemostazy żylną, co powinno predysponować ją do bycia postępowaniem z wyboru dla kobiet w okresie menopauzy, u których występują czynniki ryzyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism – VTE*), takie jak np. żyłaki kończyn dolnych i przewlekła niewydolność żylna, przebyta zakrzepica żył głębokich, otyłość czy wrodzone trombofilie [16]. Oto przykłady ww. badań:

- porównując wpływ różnych dróg podania hormonów na układy krzepnięcia i fibrynolizy, stwierdzono, że niekorzystne zmiany w koagulogramie, w tym zwiększenie stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F₁₊₂ i D-dimerów czy zmniejszenie stężenia t-PA, występują tylko w przypadku doustnej MHT. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w badanych parametrach u kobiet stosujących przezskórnią MHT, co potwierdza fakt, że ominięcie krążenia wrotnego przy tej terapii ma korzystny wpływ na wątrobową syntezę białek biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy [17];
- doustna MHT powoduje wystąpienie oporności na aktywowane białko C (*activated protein C resistance – APCR*), czego nie obserwuje się w przypadku przezskórnej MHT [18];
- przezskórna MHT w postaci plastrów u kobiet po menopauzie nie powoduje zmian w aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia, takich jak PS czy AT III, co jest obserwowane często w trakcie doustnej MHT [19].

Również NETA, główny progestagen w przezskórnej MHT, wykazuje korzystny profil, jeśli chodzi o ryzyko zakrzepowo-zatorowe – przy braku aktywności glikokortykoidowej nie powoduje bowiem indukcji biosyntezy receptorów trombiny PAR-1 [20].

3. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej: Wykazano, że estrogeny stosowane u kobiet z cukrzycą typu 2 (*diabetes mellitus type 2 – DM-II*) zmniejszają stężenia wolnego testosteronu oraz powodują zwiększenie stężeń SHBG, co poprawia homeostazę glukozy. Ostatnie doniesienia mówią wyraźnie o możliwej roli pomenopauzalnego hypoestrogenizmu w rozwoju cukrzycy insulinoniezależnej, a MHT, szczególnie przezskórna, zaczyna się uważać za efektywny środek w zapobieganiu DM-II. Obliczono na przykład, że stosowanie przezskórnego E₂ u zdrowych, nieotyłych kobiet po menopauzie powoduje znaczącą redukcję, bo aż o 60%, częstości tego typu cukrzycy [21]. Również w badaniach HERS i WHI, gdzie stosowano doustną estrogenoterapię (*estrogen therapy – ET*), zaobserwowano (znamienną, choć mniejszą niż w przypadku przezskórnej) redukcję częstości występowania DM-II, odpowiednio o 35% i 21% [22]. Podczas gdy przezskórna ET korzystnie wpływa na wydzielanie insuliny przez trzustkę w początkowej fazie oraz na eliminację insuliny (czego

efektem jest zmniejszenie jej stężenia oraz pozytywny wpływ na insulinooporność), doustna ET może pogarszać tolerancję glukozy – związane jest to z nasiloną wątrobową eliminacją insuliny oraz równoczesnym brakiem wyrównawczego wzrostu jej wydzielania przez trzustkę w fazie początkowej. Warto również dodać, że różne progestageny w odmienny sposób wpływają na insulinooporność – i tak np. progesteron i lewonorgestrel mają nań wpływ niekorzystny, natomiast noretysteron nie wykazuje tu ujemnego działania [23].

4. Dyslipidemie: Stosowanie MHT odwraca szereg z ww. zmian, powodując m.in. wzrost HDL (zwłaszcza HDL₂), zmniejszenie stężenia LDL i lipoproteiny (a) [Lp(a)]. Niekorzystne jest natomiast zwiększenie stężenia triglicerydów obserwowane w trakcie doustnej MHT. Przeszkórna MHT zmniejsza stężenie triglicerydów oraz korzystnie wpływa na wielkość cząsteczki LDL, co predestynuje ją do stosowania u kobiet zarówno z izolowaną hipertriglicerydemią, jak i hipertriglicerydemią połączoną z hipercholesterolemią [24].

5. Schorzenia układu pokarmowego: Stosowanie doustnej MHT z oczywistych względów wiąże się z większą, niż ma to miejsce w przypadku przeskórnej MHT, ilością niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych (m.in. wzdęcia, nudności, wymioty, bóle brzucha), a schorzenia przewodu pokarmowego związane z upośledzonym wchłanianiem (np. stany zapalne trzustki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy) wymagają innych, parenteralnych dróg podania hormonów. **Przeszkórna MHT, w przeciwieństwie do doustnej MHT, nie ma wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolu i rozwój (oraz naturalny przebieg) kamicy żółciowej.** Omijając krążenie wrotne, przeskórna MHT w znacznie mniejszym stopniu

niż doustna MHT wpływa na metabolizm hepatocytów – jest więc z oczywistych względów terapią z wyboru dla pacjentek z umiarkowanie zaburzoną funkcją komórki wątrobowej (np. stany po wirusowym, toksycznym lub jatrogennym uszkodzeniu wątroby), a pozytywne efekty działania estrogenów są zachowane również u kobiet palących tytoń [25].

6. Otyłość brzuszna, zespół polimetaboliczny: Po menopauzie zwiększa się częstość występowania zespołu polimetabolicznego. Jest to spowodowane głównie redystrybucją tkanki tłuszczowej i pojawieniem się zwiększonej ilości tzw. tłuszczu wisceralnego. Adipocyty tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej produkują szereg substancji mających wpływ na reakcje zapalne, insulinooporność oraz ryzyko chorób układu krążenia. Należą do nich adipocytokiny, wśród których wyróżnia się m.in. leptynę, adiponektynę, rezystynę oraz grelinę. Kobiety pomenopauzalne charakteryzują się podwyższonymi poziomami leptyny i rezystyny oraz zmniejszonymi stężeniami adiponektyny i greliny („wysoka” leptyna + „niska” adiponektyna wykazują dodatnią korelację z markerami insulinooporności). Zastosowanie doustnej ET w grupie kobiet pomenopauzalnych z zespołem polimetabolicznym powoduje zwiększenie stężenia leptyny i rezystyny oraz zmniejszenia stężenia greliny. W przypadku przeskórnej ET dochodzi natomiast do wzrostu stężenia adiponektyny i spadku stężenia greliny (przy braku wpływu na leptynę i indeks masy ciała – *body mass index* – BMI), co może świadczyć o jej korzystniejszym oddziaływaniu na parametry zespołu polimetabolicznego kobiet po menopauzie [26].

7. Rak sutka: Dostępne wyniki dużych badań, mówiące o wzroście częstości raka sutka podczas MHT, dotyczą przede wszystkim doustnej drogi podania. Stosowano w nich MPA, a należy pamiętać, że wybór właściwego progestagenu ma dla rozwoju raka sutka bardzo duże znaczenie. Ważnym parametrem obrazującym ryzyko raka sutka w trakcie MHT jest oznaczenie jego gęstości mammograficznej. Dane dotyczące wpływu drogi podania hormonów na mammograficzną gęstość sutka (MGS) są nieliczne. W jednym z takich badań (z roku 2005) stwierdzono, że terapia przeskórna powoduje mniejszy wzrost (o 38,4%) MGS niż terapia doustna (wzrost o 46,9%) [27].

Główne różnice w metabolicznych efektach działania przeskórnej i doustnej MHT przedstawiono w tabeli I.

Tab. I. Przeszkórna vs doustna terapia hormonalna okresu menopauzalnego (MHT)

	Przeszkórna MHT	Doustna MHT
E ₁ /E ₂	1 : 1	5 : 1
aktywacja RAAS	-	↑
angiotensynogen	-	↑
czynnik VII krzepnięcia	↓	↑
PS	-	↓
AT III	-	↓
APCR	-	↑
PAI-1	↓	↓↓
F ₁₊₂	↓	↑
D-dimery	-	↑
CRP	-	↑
NO	↓↓	↓

Badania własne

Z badań przeprowadzonych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) w Łodzi na grupie 1790 kobiet (wiek: 51,92 ± 4,52 roku), wynika, że stosowanie MHT w postaci plastrów typu *matrix* z 17β-estradiolem cechuje się wysokim poziomem skuteczności (ponad 90%) i bezpieczeństwa w leczeniu objawów klimakterycznych u kobiet

w wieku menopauzalnym. Obserwowana bolesność piersi i niewielki wzrost masy ciała to typowe objawy „startowe” przeskórnej MHT, dotyczące mniej niż połowy pacjentek. Plastry typu *matrix* charakteryzowały się dobrym przyleganiem do skóry i małym odsetkiem miejscowych oraz ogólnych reakcji alergicznych. Pacjentki bardzo wysoko oceniły zastosowaną terapię, co miało również swe odbicie w dużym i wzrastającym odsetku kobiet chcących kontynuować leczenie hormonalne. Pojawienie się w terapii przeskórnej plastrów typu *matrix* (główne zalety: 1) cieńsze od plastrów typu *reservoir*; 2) niezawierające alkoholu) spowodowało lepsze przyleganie do skóry (niewielki odsetek odklejania się plastrów) oraz mały odsetek miejscowych reakcji alergicznych, co zaobserwowano w przeprowadzonym badaniu. Bolesność piersi (typowy objaw „startowy” hormonoterapii, który może zniechęcać część pacjentek do MHT) jest największa w pierwszych 2 mies. leczenia hormonalnego, a od 3. cyklu ulega stopniowej redukcji. Dotyczy ona ok. 1/5 pacjentek. Bardzo charakterystyczne jest także to, że kobiety, które rozpoczynają terapię hormonalną po raz kolejny, rzadziej (od kobiet stosujących MHT po raz pierwszy w życiu) zgłaszają ten objaw swoim lekarzom. Ważne więc jest, by każdą kobietę (szczególnie w przypadku jej pierwszego kontaktu z hormonami) uprzedzić o możliwości wystąpienia tej przejściowej dolegliwości, co spowoduje, że nie zrezygnuje ona pochopnie z leczenia w przypadku (ewentualnego) pojawienia się tego objawu. Częstą obawą kobiet przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego jest możliwość zwiększenia się masy ciała w trakcie MHT. Trzeba jednak powiedzieć, że u większości z nich (55%) w trakcie opisywanego w niniejszej pracy badania masa ciała nie uległa zmianie lub nawet zmniejszyła się. Należy także zaznaczyć, że średni przyrost masy ciała o 2,2–2,6 kg w ciągu pierwszego miesiąca terapii uległ zmniejszeniu w kolejnych dwóch cyklach (miesiącach) leczenia hormonalnego. Jest to więc kolejny objaw „startowy” MHT i nie należy go demonizować. Zastosowanie plastrów typu *matrix* w ogólnym rozrachunku nie wpłynęło niekorzystnie na ciśnienie tętnicze pacjentek: u większości z nich (70,6%) nie odnotowano żadnych zmian w parametrach ciśnienia tętniczego, a grupa, w której doszło do jego wzrostu (12% kobiet) była mniej liczna niż ta, w której ciśnienie się obniżyło (17,4% kobiet) [6].

Najnowsze badania

Przeskórne podawanie E_2 w postaci plastrów (36 μg /dobę) nawet z cyklicznie stosowanym MPA (2,5 mg/dobę) w ciągu 2 lat spowodowało u zdrowych kobiet po menopauzie obniżenie rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego, zmniejszenie stężenia bradykininy bez wpływu na składowe RAAS. Badacze sugerują, że przeskórna droga podania estrogenów może być optymalną dla utrzymania właściwych parametrów ciśnienia tętniczego i dla

zapobiegania wzrostowi ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet [28].

W badaniu przeprowadzonym w Irlandii (na ponad 300 kobietach po menopauzie) stwierdzono, że niskodawkowa, przeskórna MHT w postaci plastrów złożonych z E_2 (25 μg /dobę) i NETA (125 μg /dobę) miała mniejszy wpływ na zmiany w parametrach układu krzepnięcia niż doustna MHT (1 mg E_2 + 0,5 mg NETA), która w trakcie 6 mies. wywołała zmniejszenie stężenia fibrynogenu ($p < 0,003$), czynnika VII ($p < 0,00001$) i AT III ($p < 0,005$). Przeskórna MHT miała mniejszy wpływ na fibrynolizę niż doustna MHT. Co ważne, nie zaobserwowano również zmian w stężeniach fragmentów protrombiny 1+2 oraz w oporności na APCR w trakcie stosowania obydwu typów niskodawkowych MHT [29].

Z kolei w Niemczech – stosując identyczne (jak w poprzednim badaniu) typy przeskórnej i doustnej niskodawkowej MHT – stwierdzono, że obydwa typy terapii zmniejszyły stężenia P-selektyny, ICAM-1 i homocysteiny, a wzrost metaloproteinazy matriksu (MMP-9) wystąpił tylko pod wpływem terapii doustnej, co może świadczyć o nieco lepszym przeciwzapalnym, farmakologicznym profilu naczyniowym plastrów niż tabletek [30].

Z badania amerykańskiego wynika, że wpływ plastrów na naczynia (i stan śródbłónka) zależy przede wszystkim od wieku kobiet, a nie od istniejącej już choroby wieńcowej serca (*coronary heart disease* – CHD). Stosując plastry w grupie kobiet w wieku 50–80 lat stwierdzono bowiem, że korzystny wpływ na stan naczyń (poprawa FMD oraz odpowiedzi naczyniowej na podanie nitratów) występuje jedynie w grupie kobiet pięćdziesięcio(kilku)letnich, a pozytywna reakcja naczyniowa zanika po 60. r.ż. i nie ma związku z występowaniem CHD [31].

Szwedzi stosując plastry (25 μg E_2 + 125 μg NETA/dobę) u ponad 500 kobiet menopauzalnych, stwierdzili duży stopień bezpieczeństwa tej terapii w stosunku do endometrium: w czasie 1. roku obserwacji nie wystąpił żaden przypadek hiperplazji bądź raka endometrium, poziom *amenorrhoea* był wysoki, a sama terapia była dobrze tolerowana przez pacjentki (np. mniejsza niż w przypadku terapii doustnej tkliwość piersi – odpowiednio u 19,9% i 28,4%) [32].

Korzystniejszy profil farmakologiczny terapii przeskórnej w porównaniu z terapią doustną wykazują również badacze słoweńscy, którzy zaobserwowali, że tylko pod wpływem plastrów (E_2 + NETA) doszło do spadku stężenia triglicerydów, a stężenia AT III i CRP nie uległy niekorzystnym zmianom, co obserwowano podczas terapii doustnej [1] zmniejszenie stężenia AT III to wzrost ryzyka zakrzepowego w układzie żylnym, 2) zwiększenie stężenia CRP to niekorzystny prozapalny efekt doustnej MHT, 3) nie stwierdzono korzystnego wpływu na stężenie TG] [33].

Ubiegłoroczne badanie japońskie potwierdza korzystny przeciwzapalny efekt działania przeskórnej MHT u ko-

biet menopauzalnych. Spośród badanych markerów zapalenia w grupie kobiet stosujących plastry zaobserwowano zmniejszenie stężeń IL-7 (interleukiny 7), IL-8, MCP-1 oraz MIP-1 β (*macrophage inflammatory protein-1beta*), podczas gdy w tym samym czasie (12 mies.) doustna MHT spowodowała jedynie zmniejszenie stężeń IL-7 [34].

Badacze wykazują skuteczność przezskórnej MHT również w niskich i ultraniskich dawkach:

- Stosowanie przezskórnego E₂ w dawce 0,014 mg/dobę spowodowało w ciągu 2 lat terapii wzrost BMD kręgosłupa o 2,4% [35].
- W wielośrodkowym badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w Hongkongu stwierdzono po 12 tyg. terapii, że podawany przezskórnie E₂ w dawce 0,014 mg/dobę wykazał skuteczność w zwalczaniu objawów wazomotorycznych – redukcja uderzeń gorąca o 55% w stosunku do 40% w grupie przyjmującej placebo (co było widoczne już po 4 tyg. leczenia) [36].

Podsumowanie

Dotychczasowe – w tym również najnowsze – badania dotyczące przezskórnej MHT wyraźnie wskazują na to, że jest to wysoce skuteczna i cechująca się wysokim stopniem bezpieczeństwa terapia dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy. Jej niewątpliwe zalety spowodowały na przestrzeni lat, że stała się ona ważnym rodzajem leczenia hormonalnego dla kobiet menopauzalnych – mieszkanki Unii Europejskiej [37]. Przezskórną MHT winno się preferować przede wszystkim w celu minimalizowania ryzyka zakrzepowo-zatorowego, szczególnie ryzyka VTE [38]. I choć konieczne są dalsze badania nad tym typem terapii, już w chwili obecnej można powiedzieć, że estrogenowo-progestagenowe plastry stosowane jako MHT są terapią z wyboru (inaczej pierwszego rzutu) dla dużej populacji kobiet z dolegliwościami okresu klimakterium [39].

Piśmiennictwo

1. Bahvanani B. Pharmacology of hormonal therapeutic agents in the menopause comprehensive management. Eskin BA (ed.). The Parthenon Publishing Group, New York 2000.
2. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 46: 245-53.
3. Lievertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1289-93.
4. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38: 79-91.
5. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. Pharmacokinetic characterization of 7-day 17 β -estradiol transdermal delivery system in healthy postmenopausal women. *Pharm Res* 1993; 10: S332.
6. Pertyński T, Stachowiak G. Przezskórne podawanie 17 β -estradiolu. Postęp w hormonalnej terapii zastępczej? *Prz Menopauz* 2004; 3: 41-8.
7. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Supl. 5): 13-8.
8. Nickenig G, Stablein A, Wassmann S, et al. Acute effects of ACE inhibition on coronary endothelial function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 361-4.
9. Nicholls MG, Robertson JL. The renin-angiotensin system in the year 2000. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 649-66.
10. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, et al. Double-blind randomized placebo controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1000-8.
11. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203.
12. Pertyński T, Stachowiak G. Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry? *Prz Menopauz* 2006; 5: 323-8.
13. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 37-51.
14. Persico N, Mancini F, Artini PG, et al. Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 651-7.
15. Kurtay G, Ozmen B, Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus noretisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 32-8.
16. Nicolaoiades AN. Zakrzepica żył głębokich. *Chir Współcz* 1993; 1: 151-2.
17. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
18. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
19. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
20. 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.
21. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
22. 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.
23. Godsland IF, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
24. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, et al. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause* 2004; 11: 331-6.
25. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45-54.
26. Cagnacci A, Malmusi S, Aragino S, et al. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 65-71.
27. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, et al. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005; 8: 185-92.
28. Ichikawa A, Sumino H, Ogawa T, et al. Effects of long-term transdermal hormone replacement therapy on the renin-angiotensin-aldosterone system, plasma bradykinin levels and blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2008; 8: 259-64.
29. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in postmenopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb Haemost* 2007; 97: 558-65.
30. Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, et al. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause* 2007; 14: 978-84.
31. Sherwood A, Bower JK, McFetridge-Durdle J, et al. Age moderates the short-term effects of transdermal 17beta-estradiol on endothelium-

- dependent vascular function in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1782-7.
32. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, et al. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 57: 171-81.
 33. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 643-50.
 34. Yasui T, Saijo A, Uemura H, et al. Effects of oral and transdermal estrogen therapies on circulating cytokines and chemokines in postmenopausal women with hysterectomy. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 267-73.
 35. Schaefers M, Muysers C, Alexandersen P, Christiansen C. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009; 16: 559-65.
 36. Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefers M. Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flushes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric* 2009; 12: 419-26.
 37. Carroll N. A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 47-55.
 38. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
 39. Pertyński T, Stachowiak G, Stetkiewicz T. Rola ginekologa w okresie pre- i okołomenopauzalnym. *Prz Menopauz* 2007; 2: 63-9.