

# Ultraniśkawkowa doustna menopauzalna terapia hormonalna – niezrealizowane marzenie czy wreszcie rzeczywistość?

## *Ultra low dose oral menopausal hormone therapy – unrealized dream or reality?*

Grzegorz Stachowiak<sup>1</sup>, Tomasz Pertyński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi;

Przeгляд Menopauzalny 2011; 4: 271–274

### Streszczenie

Redukcja dawek estrogenów i progestagenów to jeden z głównych trendów w doustnej terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT). Badania nad ultraniśkawkową doustną MHT – złożoną z 0,5 mg estradiolu w połączeniu ze zredukowanymi dawkami różnych progestagenów (np. octan noretisteronu, dydrogesteronu) – wykazały nie tylko wysoki profil bezpieczeństwa, ale przede wszystkim skuteczność tej terapii w znoszeniu wielu dolegliwości okresu menopauzy.

**Słowa kluczowe:** terapia hormonalna, ultraniśkie dawki, menopauza, octan noretisteronu, dydrogesteron.

### Summary

Reduction of estrogen and progestogen doses is one of the main trends in oral menopausal hormone therapy (MHT). Studies on ultra low oral MHT, composed of 0,5 mg estradiol plus reduced doses of various progestoagens (e.g. norethisterone acetate, dydrogesterone), revealed both its high safety profile as well as therapeutic efficacy in alleviating of numerous ailments of the menopausal period.

**Key words:** hormone therapy, ultra low doses, menopause, norethisterone acetate, dydrogesterone.

Terapia hormonalna okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT), podobnie jak każdy inny rodzaj leczenia, podlega nieustannym zmianom. Dotyczą one wprowadzania nowych rodzajów hormonów (naturalnego 17β-estradiolu, nowoczesnych progestagenów), stosowania alternatywnych dróg podania oraz redukcji dawek leków hormonalnych. Trend, by zredukować dobowe dawki estrogenów (i progestagenów), jest wyraźnie widoczny w MHT już od ponad 20 lat.

Tak zwana niskodawkowa MHT to obecnie doustne tabletki zawierające 1 mg estradiolu lub 0,3 mg skoniurowanych estrogenów końskich (w Polsce mało popularne) oraz plastry dostarczające przezskórnie 25 μg estradiolu na dobę.

Pierwsze pilotażowe badania dotyczące niskodawkowej MHT zostały zaprezentowane na 6. Międzynarodowym Kongresie Menopauzy w Bangkoku w roku 1990 – wykazano wówczas, że kobiety otrzymujące niż-

szą dawkę estrogenów lepiej tolerują leczenie i rzadziej mają epizody krwawień [1].

W późniejszych latach udowodniono, że niskodawkowa MHT jest bezpieczna dla endometrium, ma pozytywny wpływ na układ kostny (znajdując miejsce w profilaktyce osteoporozy, szczególnie u starszych kobiet, u których niska dawka jest pożądana w celu zminimalizowania objawów ubocznych), korzystnie oddziałuje na śluzówkę pochwy (zmniejszając atrofię jej nabłonka), nie wpływa na zwiększenie masy ciała kobiet, jest dobrze tolerowana i daje mniejszy odsetek objawów niepożądanych (w tym obrzęków i napięcia piersi), a co najważniejsze – pozostaje skuteczna w zwalczaniu objawów wazomotorycznych [2–6].

Za główne wskazania do stosowania niskich dawek MHT uznano: starszy wiek pacjentek, leczenie objawów wypadowych u kobiet po menopauzie bez cech osteoporozy, obecność atrofii urogenitalnej, współistnienie

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

mięśniaków macicy, endometriozy, łagodnych zmian w gruczołach piersiowych oraz występowanie bolesnego napięcia piersi (i innych objawów ubocznych) przy standardowych dawkach hormonalnych [7].

Wprowadzenie do terapii okresu menopauzy niskodawkowej MHT wiąże się z poszukiwaniem terapii idealnej, która będąc maksymalnie bezpieczną dla pacjentki (praktycznie bez objawów ubocznych, w tym zwiększenia masy ciała czy nieprawidłowych krwawień macicznych), winna zachowywać skuteczność MHT w standardowych dawkach – dotyczy to nie tylko leczenia objawów wypadowych, lecz również działań profilaktycznych w zakresie osteoporozy i chorób sercowo-naczyniowych, co będzie skutkowało poprawą jakości życia kobiet menopauzalnych. Nadmienić należy tylko, że taka idealna MHT winna być dogodną formą terapii, z możliwością zmiany dawki, łatwością monitorowania, jak również nie obciążać zbyt finansów kobiet, co przełoży się na wysoki stopień akceptowania jej przez pacjentki.

Na przestrzeni lat niskodawkowa MHT potwierdziła swoje zalety, stając się coraz popularniejszą formą leczenia hormonalnego kobiet w okresie menopauzy. Jest obecnie zalecana przy rozpoczynaniu leczenia hormonalnego, jak również rekomendowana dla kobiet ze zwiększonym ryzykiem powikłań, przede wszystkim sercowo-naczyniowych i onkologicznych (oczywiście przy istnieniu wskazań i braku bezwzględnych przeciwwskazań do MHT).

Podjęto więc próbę dalszej redukcji dawek w MHT, dążąc do wprowadzenia ultraniskodawkowej MHT (*ultra low dose menopausal hormone therapy* – uldMHT) – nie od dzisiaj wiadomo bowiem, że pomimo iż MHT (w tym jej postać niskodawkowa) jest terapią bezpieczną, to stosowanie estrogenów i progestagenów u kobiet w okresie menopauzy może nieść ze sobą szereg poważnych zagrożeń (do najpoważniejszych należą rak sutka, rak endometrium oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe w układzie krążenia), co jest pozytywnie skorelowane z dawkami przyjmowanych hormonów [8].

Redukcja dawek hormonalnych w przypadku uldMHT wyniosła kolejne 50% (w stosunku do niskodawkowej MHT), tak więc ultraniskie, dobowe dawki estrogenów to 0,5 mg estradiolu w tabletkach i 12,5 µg estradiolu uwalnianie z plastra.

Wprowadzenie uldMHT ma szczególne znaczenie dla doustnej drogi podawania hormonów, gdyż właśnie ten sposób podaży hormonów jest obwiniany (często niesłusznie) za większość powikłań związanych z hormonoterapią menopauzalną (m.in. zawał serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) – dostępne wyniki dużych badań z randomizacją, np. amerykańskie WHI (*Women's Health Initiative*), dotyczą przede wszystkim doustnej MHT [9].

Wiadomo bowiem, że szereg powikłań MHT, szczególnie tych dotyczących układu krążenia, jest wyraźnie zależnych od dawki hormonów (głównie estrogenów). Pamiętać należy, że prozakrzepowo mogą działać rów-

nież progestageny (np. octan medroksyprogesteronu), gdyż np. aktywacja receptora trombinowego (*protease-activated receptors 1* – PAR-1) jest pochodną ich aktywności glukokortykoidowej, a część progestagenów, np. octan noretysteronu takowej nie ma, co z punktu ryzyka zakrzepowo-zatorowego jest oczywiście korzystne [10].

Z tego też względu najbardziej logicznym krokiem w kierunku uczynienia MHT terapią jak najbezpieczniejszą jest właśnie redukcja dawek hormonalnych, a pojawienie się w końcu doustnej uldMHT wydawać się może wręcz nieuniknione. Jednakże pod jednym warunkiem – że działanie uldMHT będzie lepsze od efektu placebo, z utrzymaną funkcją leczniczą w stosunku do objawów wypadowych, urogenitalnych czy kostnych.

Pierwsze wyniki pilotażowych badań nad doustną uldMHT zostały opublikowane 6 lat temu, w 2005 r. Wynikało z nich, że jest ona nie tylko bezpieczna, lecz również skuteczna w leczeniu kobiet menopauzalnych [11–15]:

- Stosowanie doustnej uldMHT złożonej z estradiolu (0,5 mg/dobę) i octanu noretysteronu (0,25 lub 0,1 mg/dobę) prowadzi do znaczącej i szybkiej (pierwsze tygodnie) redukcji częstości i nasilenia uderzeń gorąca (*Green Climacteric Scale* i *Hot Flush Weekly Weighted Score*), przy bardzo dobrej tolerancji terapii (objawy uboczne – 1% kobiet).
- 0,5 mg estradiolu na dobę prowadzi do znaczącego zwiększenia gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) – o 3,3–4,6% w ciągu 2 lat w stosunku do placebo, a dodanie octanu noretysteronu wzmacnia ten korzystny efekt – doustna uldMHT to dobra alternatywa dla wyższych dawek w profilaktyce osteoporozy pomenopauzalnej (zwiększenie BMD uzyskano również przy dawce estradiolu 0,25 mg na dobę).
- Doustna uldMHT (estradiol – 0,5 mg na dobę; octan noretysteronu – 0,25, ewentualnie 0,1 mg na dobę) powoduje bardzo mało niepożądanych krwawień i plamień w trakcie leczenia, z odsetkiem *amenorrhoea* w pierwszych 6 cyklach wahającym się pomiędzy 85% a 89% dla estradiolu z niższą dawką octanu noretysteronu i 90–95% dla estradiolu z wyższą dawką octanu noretysteronu (wynik lepszy niż w przypadku niskodawkowej MHT, z 1 mg estradiolu na dobę). Miało to niewątpliwie korzystny wpływ na *compliance* pacjentek, bez niepotrzebnego, zbyt wczesnego odstawienia leczenia.
- Stwierdzono, że odsetek niepożądanych objawów sercowo-naczyniowych w grupie kobiet stosujących doustną uldMHT (0,5 mg estradiolu + 0,1 mg octanu noretysteronu) jest bardzo niski, niższy niż w grupie stosującej placebo (odpowiednio 4% i 6%). Dobra tolerancja tej uldMHT przejawiała się również brakiem zwiększenia masy ciała i podwyższenia ciśnienia tętniczego oraz niskim (3%, takim jak w grupie placebo) odsetkiem dolegliwości ze strony gruczołów sutkowych (dyskomfort, napięcie, tkliwość, ból). Terapia miała ponadto korzystny bądź neutralny wpływ na

gospodarkę węglowodanową, lipidy, krzepnięcie i fibrynolizę.

- Ze wstępnych badań wynika, że kombinacja estradiolu (0,5 mg na dobę) i octanu noretysteronu (0,1 mg na dobę) w doustnej uldMHT ma, odmiennie niż inne złożone preparaty MHT, bardzo niewielki (lub żaden) wpływ na mammograficzną gęstość sutka (MGS; zwiększona to uznany czynnik ryzyka raka tego narządu).

Przez kilka kolejnych lat o terapii tej było cicho, a na krajowym rynku farmaceutycznym nie pojawił się do tej pory ani jeden preparat doustnej uldMHT.

Sytuacja ta może się zmienić wraz z ukazaniem się w ostatnim czasie szeregu wartościowych publikacji dotyczących doustnej uldMHT.

Pierwsze z nich (z roku 2010) dotyczyło leczenia objawów wazomotorycznych. W tym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą wzięło udział 313 kobiet z umiarkowanymi lub nasilonymi uderzeniami gorąca (50 lub więcej uderzeń odnotowanych w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania), które zostały następnie przydzielone losowo do 3 grup:

- grupa I – stosująca uldMHT (0,5 mg 17 $\beta$ -estradiolu/2,5 mg dydrogesteronu);
- grupa II – z niskodawkową MHT (1 mg 17 $\beta$ -estradiolu/5 mg dydrogesteronu);
- grupa III – grupa placebo, w której po 13 tygodniach zaczęto stosować (przez kolejne 39 tygodni) uldMHT (0,5 mg 17 $\beta$ -estradiolu/2,5 mg dydrogesteronu), podczas gdy w tym samym czasie terapia w pozostałych dwóch grupach nie uległa zmianie. Po 13 tygodniach stwierdzono, że redukcja liczby umiarkowanych bądź silnych uderzeń gorąca była w grupie uldMHT większa niż w grupie placebo (odpowiednio o 6,4 i 4,9;  $p < 0,001$ ) i porównywalna z redukcją uderzeń w grupie z niskodawkową MHT (średnio o 6,3 uderzeń mniej). Co ważne, uldMHT korzystnie wpłynęła na jakość życia kobiet (znacząca poprawa w całkowitej punktacji *Menopause Rating Scale*) i cechowała się dobrym profilem tolerancji. Odsetek *amenorrhoea* podczas terapii był w grupie z uldMHT wysoki (ogólnie 81%, wzrost po 10–12 miesiącach do 91%), a liczba krwawień/plamień niższa niż w grupie z niskodawkową MHT [16].

Drugie z powyższych badań (również z roku 2010) było ukierunkowane na protekcję endometrium i profil krwawień podczas ciągłej doustnej uldMHT (złożonej z 0,5 mg 17 $\beta$ -estradiolu i 2,5 mg dydrogesteronu). Do tego wieloośrodkowego badania zakwalifikowano 446 zdrowych kobiet po menopauzie z objawami niedoboru estrogenowego. W celu oceny stanu błony śluzowej trzonu macicy u każdej kobiety przed rozpoczęciem badania oraz po roku terapii wykonano aspiracyjną biopsję endometrium – tylko w jednym przypadku uzyskano nieprawidłowy wynik w postaci *hyperplasia simplex* [obliczona częstość – 0,27%; 95-procentowy przedział ufności (95% *confidence interval* – CI) 0,01–1,48%]. Odsetek *amonorrhoea* pod koniec badania (10–12 miesięcy) wyniósł 88%, a liczba obserwowanych krwawień/

plamień malała w trakcie terapii (średnia liczba dni z plamieniami/krwawieniami – 5,8, podczas gdy średnia dni z *amenorrhoea* to 358,2!). Oceniono, że ten typ uldMHT daje efektywną osłonę endometrium kobietom menopauzalnym (z wysokim odsetkiem *amenorrhoea* i dobrą tolerancją leczenia) [17].

Również w dużym brytyjskim badaniu z 2008 r. – prospektywnym, z randomizacją, kontrolowanym placebo badaniu CHOICE (*The Clinical study on Hormone dose Optimisation In Climacteric symptoms Evaluation*) z udziałem 575 kobiet – dotyczącym wpływu innego typu uldMHT (0,5 mg estradiolu + octanu noretysteronu w dawce 0,1 lub 0,25 mg na dobę) na endometrium stwierdzono bardzo wysoki poziom *amenorrhoea* (85–89%) oraz brak zmian w grubości endometrium (średnio < 5 mm), podczas 6 miesięcy terapii. Także ten typ doustnej uldMHT (inny progestagen) okazał się bezpiecznym dla błony śluzowej trzonu macicy, co skutkowało wysokim poziomem *compliance* pacjentek [18]. Ostatnie dane pochodzące z tego badania świadczą o tym, że oba typy doustnej uldMHT są neutralne dla parametrów hemostatycznych, lipidowych oraz dla gospodarki węglowodanowej u zdrowych kobiet po menopauzie (zarówno po 12, jak i 24 tygodniach terapii) [19].

Dodać należy, że doustna uldMHT (0,5 mg 17 $\beta$ -estradiolu + 0,25 mg octanu noretysteronu) stosowana w połączeniu z 1000 mg wapnia dziennie w grupie młodych kobiet po menopauzie spowodowała w ciągu 2 lat zwiększenie BMD kręgosłupa i szyjki kości udowej (odpowiednio o 2,0  $\pm$  0,3% i 1,8  $\pm$  0,3%). W porównaniu z grupą kontrolną, w której przez 2 lata stosowano jedynie 1000 mg wapnia dziennie (i odnotowano zmniejszenie BMD zarówno w kręgosłupie, jak i w szyjce kości udowej – odpowiednio o 2,8  $\pm$  0,2% i 2,8  $\pm$  0,7%), zwiększenie to było znamienne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Doustna uldMHT okazała się więc skuteczna w zapobieganiu pomenopauzalnemu zmniejszeniu BMD, czyli w profilaktyce osteopenii i osteoporozy [20].

Podsumowując, doustna uldMHT to skuteczna i bezpieczna forma leczenia dolegliwości okresu menopauzy. Należy mieć tylko nadzieję, że tym razem za pozytywnymi (dla uldMHT) publikacjami pójdą kroki praktyczne i na rynku pojawi się cała gama nowych preparatów z 0,5 mg estradiolu w tabletkach. Wypełnią one lukę dotyczącą stosowania ultraniskich dawek hormonów w doustnej MHT. Czy jednak tak będzie, najbliższy czas pokaże.

## Piśmiennictwo

1. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1539-42.
2. Stevenson JC. Optimising delivery systems for HRT. *Maturitas* 1999; 33 Suppl. 1: S31-8.
3. Sharp CA, Evans SF, Risteli L, et al. Effects of low- and conventional-dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 763-71.

4. Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997; 27: 69-76.
5. Moyer DL, Felix JC. The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation. *Contraception* 1998; 57: 399-403.
6. Gambacciani M, Spielmann D, Genazzani AR. Efficacy on climacteric symptoms of a continuous combined regimen of 1 mg 17beta-estradiol and trimegestone versus two regimens combining 1 or 2 mg 17beta-estradiol and norethisterone acetate. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 65-73.
7. Pertyński T, Stachowiak G. Niskie dawki w terapii hormonalnej okresu menopauzy. *Przeegl Menopauz* 2006; 4: 223-7.
8. Stachowiak G, Pertyński T. 17β-estradiol (1 mg) i drospirenon (2 mg) w terapii hormonalnej okresu pomenopauzalnego. *Przeegl Menopauz* 2010; 1: 1-4.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
10. Wiegratz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 277-85.
11. Gambacciani M, Cappagli B, Genazzani AR, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: additional benefit for the bones. *Climacteric* 2005; 8 Suppl. 2: 229.
12. Sturdee D, Archer D, Lang E, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: further reduction in unwanted bleeding. *Climacteric* 2005; 8 Suppl. 2: 227-8.
13. Samsioe G, Schönberg L, Lang E, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: optimizing tolerability and safety? *Climacteric* 2005; 8 Suppl. 2: 228.
14. Panay N, Ylikorkala O, Archer D, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120-31.
15. von Schoultz B, Lundström E, Bygdeson M, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: is a neutral effect on the breast possible? *Climacteric* 2005; 8 Suppl. 2: 228-9.
16. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67: 227-32.
17. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66: 201-5.
18. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E; CHOICE Study Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63-73.
19. Samsioe G, Hruska J; CHOICE Study Investigators. Optimal tolerability of ultra-low-dose continuous combined 17beta-estradiol and norethisterone acetate: laboratory and safety results. *Climacteric* 2010; 13: 34-44.
20. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59: 2-6.