

Kliniczna ocena tolerancji doustnej ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej (Activelle)

Clinical efficacy and tolerance of oral low-dose continuous estrogen-progestin therapy (Activelle)

Grzegorz Surkont, Edyta Wlaźlak, Jacek Suzin

W pracy przedstawiono ocenę nowej terapeutycznej opcji hormonalnej terapii zastępczej – doustnej niskodawkowej ciągłej terapii złożonej estrogenowo-gestagenowej z użyciem 1 mg estradiolu i 0,5 mg octanu norethisteronu. Stwierdzono, że preparat Activelle (Novo Nordisk) jest skuteczny w leczeniu objawów menopauzalnych. Lek ten był dobrze tolerowany przez kobiety w wieku pomenopauzalnym. Częstość objawów ubocznych była niska. Plamienie/krwawienie stwierdzano u 22,6% pacjentek w 1. mies. HRT i u 6,9% leczonych po 6 mies.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalne leczenie zastępcze niskimi dawkami

(Przegląd Menopauzalny 2002; 4: 35–38)

Większość kobiet (76–81%) stosujących hormonalne leczenie zastępcze (HLZ) rezygnuje z terapii w ciągu pierwszych 3 lat. Ma to niekorzystny wpływ na uzyskanie efektów profilaktycznych późnych następstw niedoboru hormonów płciowych, jak i na jakość życia [6, 8, 9]. Krwawienia z dróg rodnych oraz objawy złej tolerancji hormonów zalicza się do podstawowych przyczyn występowania tego zjawiska [5, 6]. Naturalną konsekwencją jest więc poszukiwanie takich sposobów leczenia, które nie będą wywoływały krwawień oraz innych objawów ubocznych, bez zmniejszenia ich korzystnego oddziaływania na organizm kobiety. Jednym z kroków w tym kierunku jest ciągła terapia estrogenowo-progestagenowa niskimi dawkami. Polega ona na podawaniu estradiolu w dawkach 1 miligram doustnie lub 25 mikrogramów przezskórnie, lub 0,3 mg estrogenów skoniugo-

wanych *p.o.* Dawka progestagenu jest również zwykle niższa niż w przypadku standardowych dawek estrogenów. U kobiet z zachowaną macicą ciągłą terapię estrogenowo-progestagenową rozpoczyna się przynajmniej rok po menopauzie. Wcześniejsze podawanie leków jest przyczyną częstszego występowania nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, zwiększenia odsetka inwazyjnych zabiegów diagnostycznych, podniesienia kosztów opieki medycznej, jak i wzrostu częstości przedwczesnych rezygnacji z terapii (obserwacje własne).

Cel badania

1. Ocena przydatności preparatu Activelle (Novo Nordisk) do leczenia objawów wypadowych u kobiet po menopauzie.

I Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Instytutu Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin



2. Ocena skuteczności leczenia objawów wypadowych preparatem Activelle (Novo Nordisk).

Material i metody

Badaniami objęto 31 kobiet w wieku 47–73 lata (średnia wieku 54,7 lat), będących minimum 12 mies. po menopauzie (1–21 lat, średnio 4,9), z poziomem FSH > 30 IU/L i BMI < 33 kg/m². Pacjentkę włączano do badania, gdy w obrazie ultrasonograficznym głowicą przezpochwową uwidoczono jednorodne endometrium o szerokości ≤ 5 mm.

Podstawowe kryteria wyłączenia wymienione są poniżej:

- stan po amputacji nadpochwowej macicy lub po histerektomii,
- nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych,
- rak sutka,
- mięśniaki o średnicy powyżej 5 cm,
- cholestaza ciężarnych w wywiadzie,
- choroba zakrzepowo-zatorowa w momencie włączania do badania lub w przeszłości,
- nieprawidłowości koagulologiczne, np. niedobór AT – III, białka C i S,
- stan po zawale serca,
- przewlekłe choroby wątroby, nerek,
- HLZ w okresie krótszym niż 3 mies. od włączenia do badania.

Pacjentki leczone były preparatem Activelle firmy Novo Nordisk, zawierającym 1 mg estradiolu i 0,5 mg octanu noretisteronu podawanym doustnie raz dziennie po 1 tabl.

Przed rozpoczęciem terapii, po 3 i po 6 mies. terapii oceniano nasilenie objawów menopauzalnych za pomocą skali Greena oraz tolerancję leku przy pomocy specjalnie przygotowanej ankiety.

Wyniki

Plamienia z dróg rodnych pojawiły się u 7 pacjentek (22,6%) w czasie pierwszego mies. terapii. Z tego powodu 2 kobiety (6,5%) zrezygnowały z HLZ. Z czasem trwania terapii zmniejszała się częstotliwość i nasilenie plamień. Po 3 mies. ich występowanie podawa-

ło 5 z 29 kobiet (17,2%). Po 6 mies. objaw ten występował tylko u 2 pacjentek (6,9%). Pomimo iż obraz USG endometrium był u nich prawidłowy, wykonano inwazyjną diagnostykę jamy macicy. W badaniu histoskopowym, jak i histopatologicznym wyskrobin stwierdzono zanik błony śluzowej jamy macicy. Inne objawy uboczne występowały tylko na początku terapii (tab. I.) i nie stanowiły dla pacjentek większego problemu.

Już po 3 mies. leczenia uzyskano znaczną poprawę w zakresie objawów zespołu klimakterycznego ocenianego za pomocą skali Greena, zarówno w zakresie objawów wazomotorycznych, psychologicznych, jak i somatycznych (ryc. 1.). U 2 z 29 pacjentek (6,9%) po 6 mies. terapii ze względu na niesatysfakcjonujące efekty leczenia zastosowano zwiększoną dawkę hormonów, tj. 2 mg 17beta-estradiolu i 1 mg octanu noretisteronu (Kliogest, Novo Nordisk). Dawka ta po kolejnych 3 mies. okazała się być wystarczającą.

Wnioski

1. Niskodawkowe doustne HLZ w postaci 1 mg zmikronizowanego 17-beta-estradiolu i 0,5 mg octanu noretisteronu (Activelle, Novo Nordisk) jest dobrze tolerowane przez kobiety po menopauzie.
2. Terapia ta skutecznie leczy objawy związane z niedoborami hormonalnymi okresu pomenopauzalnego u większości pacjentek.

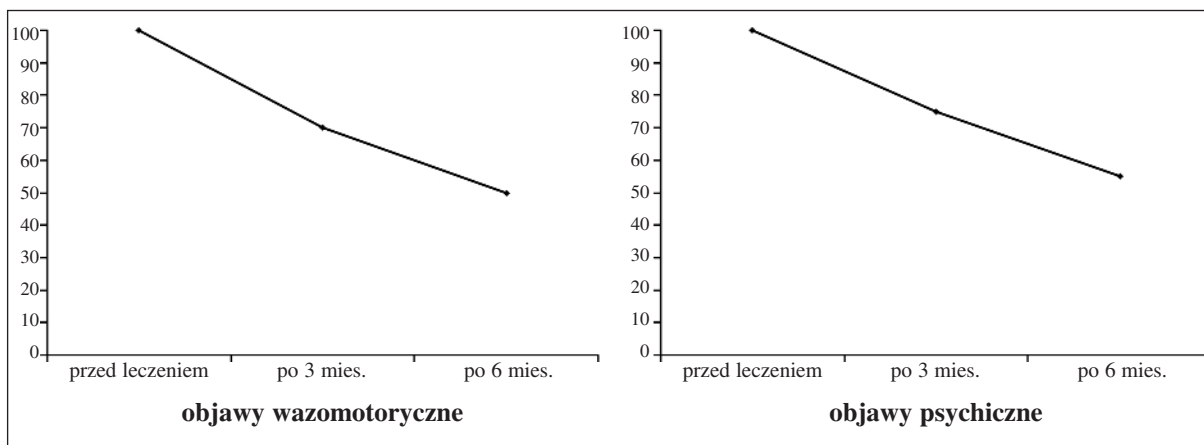
Dyskusja

Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności leczenia objawów zespołu klimakterycznego, jak i tolerancji doustnej niskodawkowej estrogenowo-progestagenowej terapii są zgodne z wynikami innych autorów. Ten sposób terapii charakteryzuje się niskim odsetkiem rezygnacji nawet po dłuższym stosowaniu [10, 11, 13]. Jest on również bezpieczny w zakresie błony śluzowej jamy macicy [1]. Okazuje się, że u większości pacjentek HLZ niskimi dawkami jest skuteczna nie tylko w zakresie objawów wypadowych, ale także ma pozytywny wpływ na gęstość kości oraz na układ lipidowy [7, 10, 11, 13, 15, 16]. Jednocześnie w porównaniu do

Tab. I. Częstość występowania objawów ubocznych w czasie stosowania Activelle

Objawy uboczne	Częstość występowania (%) – przy liczbie pacjentek poddanych analizie = 29
plamienia z dróg rodnych	17,2%
tkliwość sutków	10,3%
wzdęcia, uczucie pełności, nudności	10,3%
bóle, skurcze nóg	6,9%





Ryc. 1. Skala Greena – ocena objawów zespołu menopauzalnego w czasie HLZ preparatem Activelle (Novo Nordisk)

terapii dawkami standardowymi rzadziej wywołuje objawy niepożądane, w tym plamienia [1, 2]. Należy pamiętać, że w zakresie metabolizmu kostnego u kobiet palących dawka 1 mg estradiolu *p.o.* jest niewystarczająca [3].

Z naszych doświadczeń, jak i z danych z piśmiennictwa wynika, że u pacjentek będących po menopauzie, u których planuje się zastosowanie standartowych

dawek estrogenów: 2 mg estradiolu *p.o.* lub 50 µg estradiolu przezskórnie w ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej, leczenie powinno się rozpoczynać od wstępnego, kilkumiesięcznego stosowania niskich dawek estrogenów, tj. 1 mg estradiolu *p.o.* lub 25 µg estradiolu przezskórnie. Tak prowadzona terapia jest lepiej tolerowana, co powoduje, że wyższy odsetek pacjentek kontynuuje leczenie w porównaniu z terapią rozpoczynaną od razu od dawek standardowych [4, 14].

Summary

New therapeutical option for hrt – oral low-dose continuous estrogen-progestin therapy with the use of 1 mg estradiol and 0.5 mg norethisterone acetate was evaluated in the article. We find Activelle (Novo Nordisk) effective in the treatment of menopausal symptoms. This drug is well tolerated by postmenopausal women. The frequency of side effects is low. The most common is spotting/bleeding: 22.6% patients in the first month of hrt, 6.9% treated women after 6 months.

Key words: menopause, low-dose hrt

Piśmiennictwo

1. Archer DF, et al. Norethindrone acetate does dependently minimizes bleeding during continuous-combined HRT with 1 mg 17beta-estradiol. Poster presented at NAMS, Toronto, 1998.
2. Barentsen R., et al. Women's opinion on withdrawal bleeding with hrt. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 203.
3. Bjameson J, et al. Clin Endocr Metabol 2000,
4. Brockie J. Acceptability and Continuanace on HRT. In: Menopause. Update. Excerpta Medica UK Oxford, 1999.
5. Christiansen C, Bente JR. 17beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. J Clin Endocr Metabol 1990; 71,4: 836.
6. Doren M, et al. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1995; 173,5: 1446.
7. Evans SF, Davie MW. Low dose and conventional dose transdermal estradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all postmenopausal ages. Clin Endocrinol 1996; 44 (1): 79-84.



8. Karlberg I, et al. *A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy*, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 367.
9. Limouzin-Lamothe MA, et al. *Quality of life after menopause: influence of hormonal replacement therapy*. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 618.
10. Mizunuma H, 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 (1): 69-76.
11. Notelovitz M, et al. *Norethindrone acetate at 0,5 mg dose adds to the efficacy of 1 mg 17beta-estradiol on vasomotor relief*. *IMS World Congress on the Menopause*, Yokohama 1999.
12. Pertyński T, Sobczuk A. *Niskie dawki estrogenów – postęp w HTZ?* Symposium Menopauza 2000 Łódź ICZMP Monografia 2000; III: 11-20.
13. Stadberg E, et al. *17-beta estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy*. *Maturitas* 1996; 23: 31.
14. Surkont G, Rubersz-Adamska G, Suzin J. *Porównanie tolerancji ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej prowadzonej z zastosowaniem wzrastających dawek i stałych dawek estrogenów*. *Ginekologia Praktyczna* 2000; 2: 43.
15. Yano T, et al. *Continuous-combined 17beta-estradiol and norethisterone acetate increase bone mineral density in Japanese women with osteopenia and osteoporosis*. *Climacteric* 1999 vol. 2 suppl. 1.
16. Wolfe BM, et al. *Low-dosage hrt complements dietary treatment of moderately hypercholesterolemic postmenopausal women*. *Clin Invest Med* 1995; 18: 362-9.

Adres do korespondencji

Instytut Ginekologii i Położnictwa AM w Łodzi
ul. Wileńska 37
94-029 Łódź

