

Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej – nowe perspektywy

Progestins in hormonal replacement therapy – new perspectives

Włodzimierz Baranowski^{1,2}, Jacek Tomaszewski¹

W ciągu ostatniej dekady wprowadzono do zastosowania klinicznego kilka nowych substancji progestagenowych. Niektóre z tych preparatów, zwłaszcza pochodne 19-norprogesteronu, zostały zbadane pod kątem ich wykorzystania w hormonalnej terapii zastępczej.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, progestageny

(Przegląd Menopauzalny 2003; 2:12–17)

Progestageny są grupą syntetycznych związków, które w ustroju kobiety mogą wykazywać różnorodne efekty biologiczne – od działania agonistycznego do antagonistycznego w stosunku do receptora progesteronowego (PR) [1].

U podstaw eliminacji działań niepożądanych związków z przyjmowaniem progestagenów leży zmniejszenie ich powinowactwa względnie do receptora androgenowego (AR), mineralokortykoidowego (MR), glikokortykoidowego (GR), co stanowi cechę niepożądaną, a zwiększenie wiązania z PR (cecha pożądana), co warunkuje tzw. selektywność związku [2–5]. Syntetyczny *idealny*, a więc nieistniejący jeszcze, progestagen powinien charakteryzować się:

- silnym działaniem progestagenowym;
- nie wykazywać lub posiadać jedynie minimalny efekt:
 - estrogenowy,
 - androgenowy (pożądany wpływ jedynie na metabolizm tkanki kostnej oraz *libido*),
 - antyandrogenowy,

- glikokortykosteroidowy,
- mineralokortykosteroidowy;
- nie powodować aktywacji receptora dla trombiny typu PAR-1 (poprzez aktywność glikokortykosteroidową);
- aktywność biologiczna progestagenu nie powinna podlegać lub być jedynie nieznacznie modyfikowana przez efekt pierwszego przejścia;
- być aktywną formą leku metabolizowaną w wątrobie do nieaktywnych pochodnych;
- długim okresem półtrwania;
- niskimi kosztami terapii.

Testowane ostatnio nowe progestageny lub nowe kompozycje estrogenowo-progestagenowe po części spełniają te postulaty, jednak w dalszym ciągu jesteśmy dalecy od stworzenia *idealnego* progestagenu.

W literaturze tematu opisywana jest możliwość zastosowań progestagenów dotychczas nieużywanych w HTZ. Wysoki profil bezpieczeństwa tych związków sprawia, że substancje te są atrakcyjne dla przyszłego rozwoju, zarówno antykoncepcji, jak i hormonalnej terapii zastępczej.

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakowicki

² Klinika Ginekologiczno-Położnicza, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski



Dienogest

Dienogest jest progestagenem, łączącym cechy progestagenów pochodnych progesteronu i 19-nortestosteronu. Dienogest posiada umiarkowane powinowactwo do receptora progesteronowego (ok. 10% w porównaniu do progesteronu), nie wykazuje działania androgennego, a posiada właściwości antyandrogenne. W stosunku do receptora estrogenowego wykazuje jedynie minimalną aktywność. Analogiczne właściwości wykazuje w stosunku do receptorów dla glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Dienogest wykazuje unikalne, w stosunku do innych progestagenów, właściwości antyproliferacyjne w zakresie endometrium i komórek gruczołu piersiowego i to niezależnie od stanu hormonalnego nowotworów wywodzących się z tych komórek. Substancja ta nie wpływa na stężenie prolaktyny, CBG, SHBG i reniny w surowicy krwi. Dienogest w HTZ jest stosowany najczęściej w dawce 2 mg, rzadziej 1 mg w zestawieniu z 2 (1) mg walerianianu estradiolu [2–9].

Norgestimat

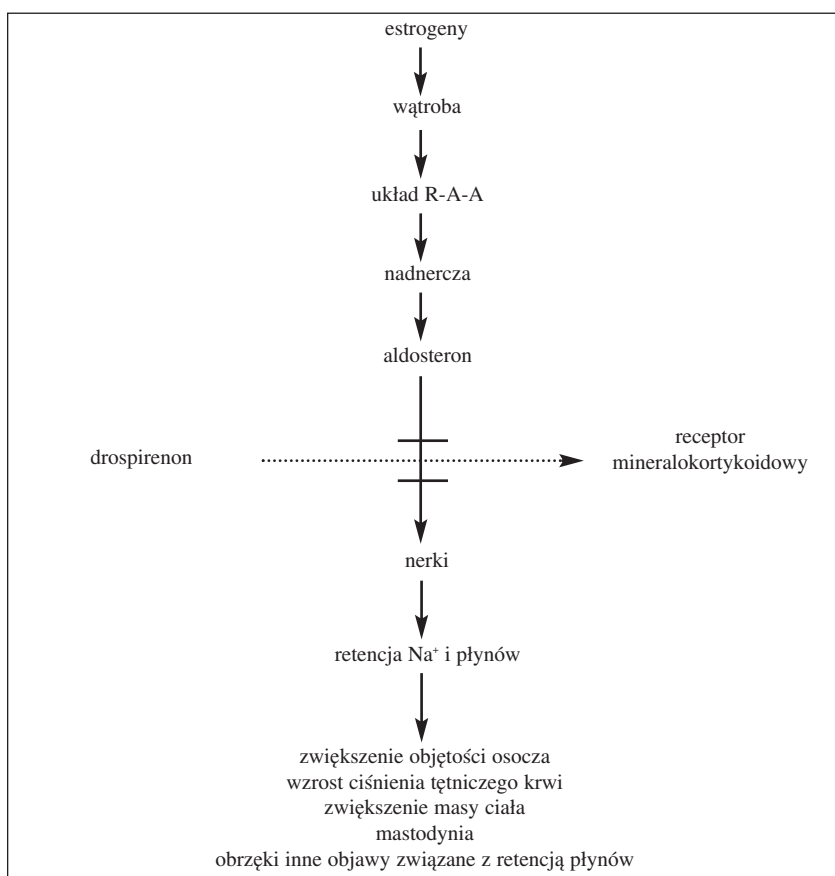
Norgestimat jest pochodną 19-nortestosteronu. Norgestimat i jego 17-deacylowane pochodne (norelgestromin) wykazują wysokie powinowactwo (zbliżone do progesteronu) do receptorów progesteronowych i jednocześnie bardzo niskie w stosunku do receptora androgenowego, nie powodują więc żadnych zmian w stężeniu SHBG. Norgestimat i jego pochodne nie posiadają powinowactwa do receptorów estrogenowych, a wywierają efekt antyestrogenowy poprzez hamowanie biosyntezy receptorów dla estrogenów [2, 10–12].

Obok zastosowania w antykoncepcji hormonalnej, w chwili obecnej stosuje się kombinację stałej (codziennej) dawki 1 mg estradiolu z 3-dniową wstawką norgestimatu (90 µg/dobę) i 3-dniową przerwą w przyjmowaniu tego progestagenu – jest to tzw. przerywana metoda stosowania progestagenu (ang. *intermittent progestin HRT*) [13]. Ten sposób terapii jest bardzo dobrze tolerowany, daje niewielki odsetek krwawień acyklicznych z dobrą ochroną endometrium, wykazuje działanie protekcyjne na kość

i wysoki odsetek redukcji objawów klimakterycznych [14]. Wpływ tej kombinacji leków wymaga jednak wieloletnich badań w zakresie wpływu na gruczoł piersiowy i możliwość powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Drospirenon

Antymineralokortykoidowy efekt progesteronu (ryc. 1.) związany jest z działaniem antagonistycznym w stosunku do aldosteronu na poziomie receptora aldosteronowego w nerkach. Substancją, która wykazuje zbliżony do naturalnego progesteronu wpływ na gospodarkę mineralokortykoidową jest drospirenon [15]. Związek ten jest reprezentantem nowej klasy preparatów, pochodną 17α-spirolaktanu i w odróżnieniu od innych nowoczesnych progestagenów, jedyną substancją tego typu działającą jako antagonistą receptora dla mineralokortykoidów. Drospirenon jako słaby diuretyk, redukuje lub znosi niekorzystne objawy związane z działaniem estrogenów na organizm kobiety: wzrost masy ciała, retencję płynów i obrzęki. Nie wpływa na parametry gospodarki elektrolitowej. Drospirenon wykazuje silne działanie antygonadotropowe. U kobiet stosujących drospirenon nie obserwuje się androgenizacji, przeciwnie, substancja ta wywiera łagodny efekt antyandrogenny, co jest szczególnie ważne dla pacjentek, którym zależy



Ryc. 1. Mechanizm antymineralokortykoidowego działania drospirenonu



na dodatkowym działaniu kosmetycznym terapii (skóra, owłosienie). Brak działania androgenowego chroni pacjentki przed niekorzystnymi zmianami w profilu lipidowym surowicy krwi. Drospirenon nie wykazuje powinowactwa do receptora glikokortykoidowego i nie wywiera istotnego wpływu na gospodarkę węglowodanową. Pojedyncza dobową dawką 2–3 mg drospirenonu zapewnia po kilku dniach ciągłego stosowania stabilne stężenie leku w surowicy krwi (60 ng/ml) z okresem półtrwania wynoszącym 27–33 godz. Drospirenon w surowicy krwi wykazuje powinowactwo do albumin, nie łącząc się z SHBG i CBG [2, 8, 15–17].

Niezwykle obiecujące są doniesienia o korzystnym wpływie hormonalnej terapii zastępczej z użyciem drospirenonu i 17- β -estradiolu na obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentek po menopauzie leczonych enalapilem z powodu choroby nadciśnieniowej [18].

Promegeston

Promegeston nie wykazuje powinowactwa do receptorów: estrogenowego, androgenowego, mineralokortykoidowego i glikokortykoidowego. Związek wykazuje silne działanie antyestrogenowe. Zmniejsza aktywność uterotropową estrogenów *in vitro* i *in vivo*. W wysokich dawkach wykazuje działanie antygonadotropowe. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, ale ma stosunkowo krótki okres półtrwania. Z tego powodu jego zastosowanie kliniczne jest ograniczone, głównie do leczenia cykli bezowulacyjnych i zaburzeń miesiączkowania [3, 4, 11, 17, 19–21].

Trimegeston

Trimegeston jest aktywnym metabolitem promegestonu, a zarazem silnym gestagenem, pozbawionym działania androgenowego. Substancja ta jest intensywnie badana w kierunku klinicznego zastosowania pod kątem terapii menopauzalnej. Trimegeston charakteryzuje się niezwykle korzystnym profilem działania farmakologicznego. Silnie wiąże się z receptorem progesteronowym, co warunkuje jego wysoką aktywność progestagenową. Nie wykazuje działania androgenowego, mineralokortykoidowego i glikokortykoidowego. Nie pobudza receptora estrogenowego (działanie antyuterotropowe). Dobowa dawka rzędu 0,1 mg powoduje transformację sekrecyjną endometrium. Ciągła terapia z zastosowaniem trimegestonu (0,25–4,0 mg) i 17- β -estradiolu (1–2 mg) zapewniała u zwierząt laboratoryjnych wysoką skuteczność ochrony endometrium, przy korzystnym oddziaływaniu na procesy resorpcji i odbudowy tkanki kostnej [14, 21–24].

Okres półtrwania trimegestonu wynosi ok. 14 godz. i dlatego preparat przeznaczony jest do stosowania raz dziennie. U zdrowych kobiet po menopauzie trimege-

ston zastosowany doustnie w jednorazowej dawce dobowej od 0,5 do 4,0 mg wykazywał wysoką skuteczność kliniczną i zadowalający profil tolerancji farmakologicznej. W hormonalnej terapii zastępczej proponowany jest schemat leczenia postaciami doustnymi lub przezskórnymi, w których dzienna dawka trimegestonu i 17- β -estradiolu wynosi odpowiednio: 0,25–0,5 mg i 2 mg na dobę [3, 22, 24].

Octan nomegestrolu

Octan nomegestrolu (NomAc) jest pochodną 17 α -hydroksy-19-norprogesteronu. Wśród pochodnych progesteronu NomAc jest jednym z najsilniejszych progestagenów [14]. Aktywność gestagenna po doustnym podaniu NomAc jest 4-krotnie większa w porównaniu do octanu medroksyprogesteronu (MPA). Powinowactwo NomAc do receptora progesteronowego jest wyższe niż progesteronu, octanu medroksyprogesteronu i chlormadinonu [25]. Związek ten pozbawiony jest aktywności androgenowej, glikokortykosteroidowej, mineralokortykosteroidowej i estrogenowej. Nie powoduje retencji sodu oraz nie wykazuje działania antydiuretycznego [17, 20, 21]. Aktywność antygonadotropowa octanu nomegestrolu jest stosunkowo słaba, ale dobową dawką 1,25 mg jest wystarczającą do zahamowania owulacji u ludzi [19]. U kobiet po menopauzie stosujących estrogenową terapię zastępczą NomAc powoduje obniżenie częstości pulsacji LH, który to fenomen zbliżony jest do zaobserwowanego po zastosowaniu octanu noretisteronu (NETA) [26]. Posiada dość długi (ok. 35–50 godz.), w porównaniu do MPA (24 godz.) czy NETA (20 godz.), półokres rozpadu. Ze względu na profil powinowactwa do receptora progesteronowego, wydaje się być dobrym kandydatem jako składowa w kombinowanej HTZ. U kobiet stosujących ETZ w formie implantów estrogenowych octan nomegestrolu już w dawce dobowej 0,5 mg indukuje przekształcenie wydzielnicze endometrium. NomAc nie wywiera niekorzystnego działania na gospodarkę węglowodanową oraz stężenia lipidów. Terapia z zastosowaniem octanu nomegestrolu nie znosi korzystnego efektu wazodilacyjnego estrogenów na naczynia wieńcowe [3, 4].

Nestoron

Nestoron (ST 1435) posiada kilka cech, które czynią go idealnym preparatem zarówno do stosowania w hormonalnej terapii zastępczej, jak i antykoncepcji. Niestety, substancja ta wykazuje niewielką aktywność po podaniu doustnym (5–10 mg), natomiast działa bardzo skutecznie przy parenteralnej drodze stosowania (5–10 μ g), zwłaszcza w postaciach o przedłużonym działaniu [11]. Podany w ten sposób nestoron jest od 10 do 100 razy silniejszym gestagenem od progesteronu. Aktualnie stosowany jest w formie krążków dopochwowych, implantów



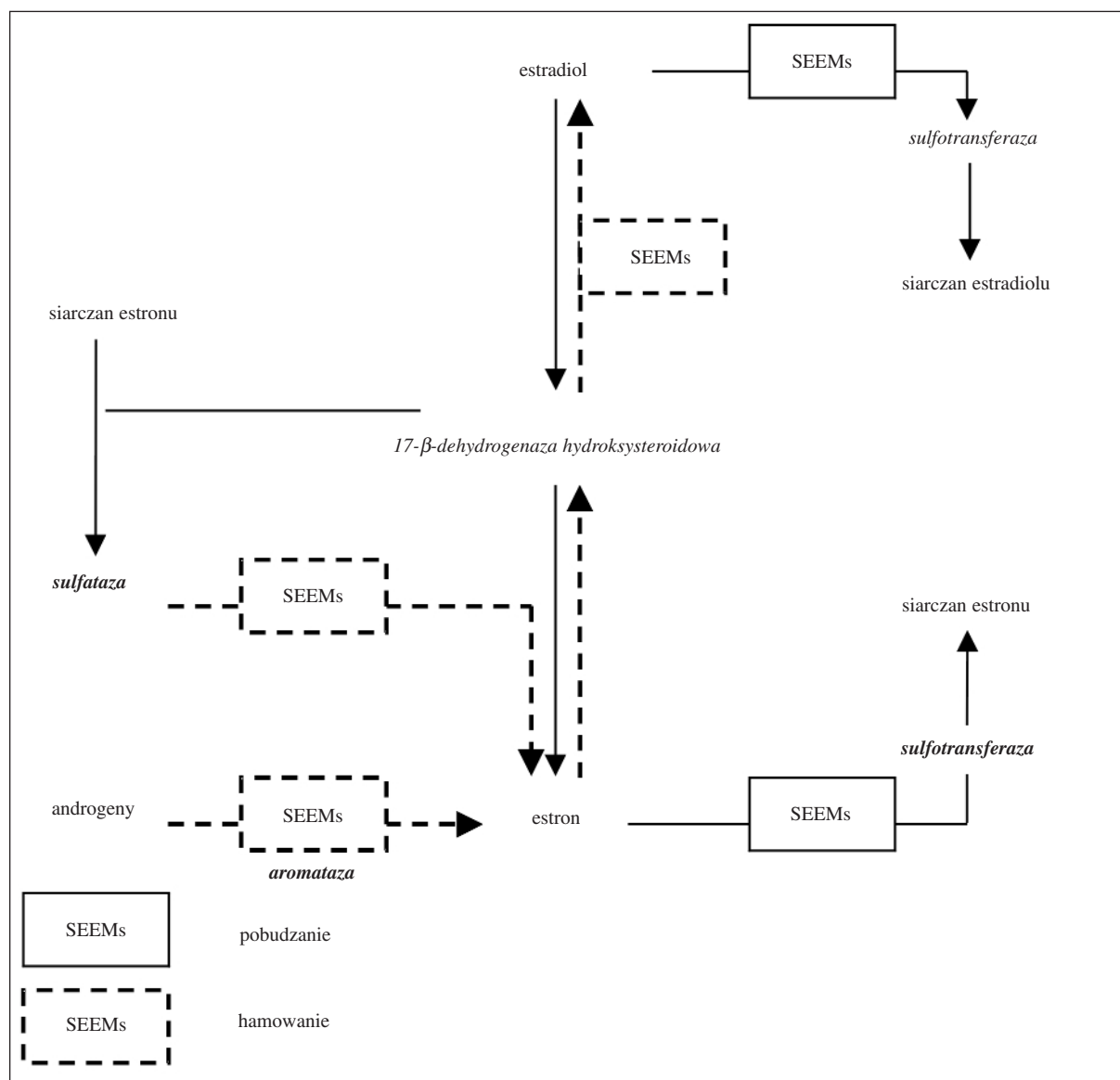
podskórnych albo systemu uwalniania przekórnego. Nestoron nie wiąże się z SHBG, co powoduje jego szybką eliminację z ustroju [11, 27].

U kobiet po menopauzie stała przezskórna aplikacja 17- β -estradiolu oraz nestoronu (1 mg/dobę) zapewnia stabilny poziom progestagenu w surowicy krwi, rzędu 200–250 pmol/l, wystarczający do skutecznej ochrony endometrium. U pacjentek stosujących nestoron nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w profilu lipidowym surowicy krwi. Nestoron nie wykazuje działania androgenowego, uterotropowego i antyestrogenowego. Odnotowano nieznaczne powinowactwo progestagenu do receptora glikokortykoidowego, ale bez wyraźnego wzrostu aktywności glikokortykoidowej. Działanie anty-

gonadotropowe nestoronu zbliżone jest do zaobserwowanego po zastosowaniu lewonorgestrelu. Bezpieczeństwo stosowania oraz wysoka skuteczność kliniczna to dodatkowe cechy charakteryzujące nowoczesny progestagen, jakim jest nestoron [17, 27, 28, 29].

TX525

Nowy, obiecujący progestagen, pochodna 19-norprogesteronu o budowie zbliżonej do nomegestrolu, będący w fazie badań doświadczalnych. Wykazuje silne działanie antygonadotropowe. Jest 10-krotnie silniejszym gestagenem od MPA. Aktywność antyandrogenowa wynosi 50% obserwowanej dla octanu cyproteronu [3, 4].



Ryc. 2. Wpływ selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (SEEMs) na aktywność szlaków enzymatycznych biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów w tkance gruczołu sutkowego



Niezwykle istotnym jest fakt, że większość z powyżej prezentowanych progestagenów zalicza się do grupy tzw. selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (SEEMs). Grupa badaczy pod kierunkiem Pasqualiniego uzyskała niezwykle obiecujące dane, dotyczące wpływu progestagenów z grupy SEEMs na aktywność układów enzymatycznych biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów w tkance gruczołu sutkowego (ryc. 2.). Octan nomegestrolu, promegeston, medrogeston, TX 525 oraz tibolon pobudzają

aktywność sulfotransferazy, a hamują aktywność aromatazy, sulfatazy i 17- β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej. Konsekwencją takiego działania jest zmniejszenie puli aktywnych kancerogennie estrogenów lokalnie w tkance sutka [23].

Świadomość przedstawionych powyżej faktów pozwala, już na etapie wizyty kwalifikującej do HTZ, na racjonalny, indywidualny dobór terapii (*tailored therapy*), zapewniając jednocześnie wysoką akceptację i poczucie bezpieczeństwa leczenia ze strony pacjentki.

Summary

In the last years there has been an extraordinary development in the synthesis of new progestins. The action of progestins is a function of many factors: its structure, activity, affinity to the progesterone or to the other steroids receptors, the target tissue considered, dose, and metabolic transformation. Several risks are attributed to progestins as a class-effect; however, progestogens used in hormonal replacement therapy have varying pharmacological properties and do not induce the same side effects. Newly synthesized progestins (19-norprogesterone and 18 α -spironolactone derivatives) do not bind to the androgen receptor and do not exert an androgenic side effect. Selection molecules having no estrogenic, androgenic or glucocorticoid effects should allow a larger use of the progestins in HRT without any major drawback.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, progestins

Piśmiennictwo

1. Plaino L, Fabiani G, Santuz M, et al. Octan noretisteronu (NETA): bezpieczeństwo i tolerancja. In: red. Nappi C. Noretisteron w HTZ – renesans NETA. Zeszyty Novo Nordisk, Warszawa 2000: 8-13.
2. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs 1996; 51: 188-215.
3. Sitruk-Ware R. Hormonal Replacement Therapy. Rev Endocr Metab Disord 2002; 3: 243-56.
4. Sitruk-Ware R. Pharmacology of oral contraceptives. Rev Prat 1995; 45: 2401-6.
5. Skouby S. The rationale for a wider range of progestogens. Climacteric 2000; 3 (suppl 2): 14-20.
6. Graser T, Koytchev R, Muller A. Comparison of the efficacy and endometrial safety of two estradiol valerate/dienogest combination and Kliogest for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. Climacteric 2000; 3: 109-18.
7. Graser T, Romer T, Wiedey K, et al. Climodien (estradiol valerate 2 mg plus dienogest 2 mg) is safe and effective in the treatment of postmenopausal complaints. Climacteric 2001; 4: 332-42.
8. Huber J. Drospirenone: a new category of progestogen in oral contraception. Gynaecology Forum 2002; 7: 13-7.
9. Wellington K, Perry C. Estradiol valerate/dienogest. Drugs 2002; 62: 491-504.
10. Corson S. Norgestimate. Clin Obstet Gynecol 1995; 38: 841-8.
11. Couthino E. Clinical experience with implant contraception. Contraception 1978; 18: 411-27.
12. Lippman J, Shangold G. A review of post-marketing safety and surveillance data for oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol. Int J Fertil 1997; 42: 230-9.
13. Casper R. Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. Maturitas 2000; 15: 97-108.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakowicki
II Katedra i Klinika Ginekologii
Akademii Medycznej w Lublinie SPSK4
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski
Klinika Ginekologiczno-Położnicza
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa



14. Lepescheux L, Secchi J, Gaillard-Kelly M, et al. *Effects of 17 β -estradiol and trimegestone alone, and in combination, on the bone and uterus of ovariectomized rats.* Gynecol Endocrinol 2001; 15: 312-20.
15. Oelkers W. *Drospirenone: a new progestogen with antimineralocorticoid properties in a monophasic oral contraceptive.* Gynaecology Forum 2002; 7: 6-12.
16. Blode H. *Pharmacokinetics of drospirenone.* Gynaecology Forum 2002; 7: 18-22.
17. Botella J, Porthe-Nibelle J, Paris J, et al. *Interaction of new 19-norprogesterone derivatives with progestagen, mineralocorticoid and glucocorticoid cytosole receptors.* J Pharmacol 1986; 17: 699-706.
18. 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.
19. Barnhart K, Devoto L, Pommer R, et al. *Neuroendocrine mechanism of anovulation in users of contraceptive subdermal implant of nomegestrol acetate (Uniplant).* Fertil Steril 1997; 67: 250-5.
20. Botella J, Duranti E, Viader V, et al. *Lack of estrogens potential of progesterone or 19-norprogesterone derived progestins as opposes to testosterone or 19-nortestosterone derivatives on endometrial Ishikawa cells.* J Steroid Biochem Molec Biol 1995; 55: 77-84.
21. Paris J, Botella J, Fournau P, et al. *Extinction of mineralocorticoid effects in 19-norprogesterone derivatives: structure-activity relationship.* J Pharmacol Exp Ther 1987; 243: 288-91.
22. Meuwissen J, Beujers-De Bie L, Vihtamaki T, et al. *A 1-year comparison of the efficacy and clinical tolerance in postmenopausal women of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone.* Gynecol Endocrinol 2001; 15: 349-58.
23. Pasqualini J, Paris J, Sitruk-Ware R. *Progestins and breast cancer.* J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 65: 225-35.
24. Philibert D, Bouchoux F, Degryse M, et al. *The pharmacological profile of a novel norpregnane progestin (trimegestone).* Gynecol Endocrinol 1999; 13: 316-26.
25. Duc I, Botella J, Delansorne R, et al. *Interaction of (³H) nomegestrol acetate with cytosolic progesterone receptors from the rat uterus.* Steroids 1991; 56: 325-8.
26. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, et al. *Effect of nomegestrol acetate, a new 19-norprogesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women.* Br J Obstet Gynecol 1987; 94: 1199-204.
27. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Jackanicz T, et al. *Evaluation of four different contraceptive vaginal rings: steroid serum levels, luteal activity, bleeding control and lipid profiles.* Contraception 1992; 46: 387-98.
28. Noe G, Salvatierra A, Heikinheimo O, et al. *Pharmacokinetics and bioavailability of ST-1435 administred by different routes.* Contraception 1993; 48: 548-56.
29. Robbins A, Bardin W. *Nestorone progestin. The ideal progestin for use in controlled relase delivery systems.* Ann N Y Acad Sci 1997; 828: 38-46.

