

Komentarz redaktora naczelnego dotyczący aktualnych problemów hormonoterapii menopauzalnej

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

Choć wskazania do terapii hormonalnej okresu menopauzy (*hormone therapy* – HT) nie są już tak szerokie, jak choćby 10 lat temu, to jednak nadal uważa się, że HT ma zasadnicze znaczenie w leczeniu objawów menopauzalnych, takich jak uderzenia gorąca, nagłe poty, zaburzenia snu, nerwowość, drażliwość, zmęczenie ogólne, czy kołatania serca. HT stosuje się również w leczeniu zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym (suchość pochwy, dyspareunia, częstomocz, parcia naglące), w osteopenii i osteoporozie, oraz w przypadku przedwczesnej menopauzy. Głównym wskazaniem do HT pozostaje nadal zespół klimakteryczny, a pomimo licznych prób wprowadzenia do terapii menopauzy różnych leków typu fitoestrogenów, agonistów receptora adrenergicznego alfa, gabapentyny, czy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, nie stanowią one dobrej alternatywy dla estrogenów.

Obserwowany w ostatnim czasie *odwrót* od HT jest spowodowany doniesieniami o wzroście powikłań zakrzepowo-zatorowych (zarówno w układzie żylnym, jak i tętniczym) oraz ryzyku raka sutka w wyniku hormonoterapii. Podkreśla się jednak również fakt, że rozwój procesów miażdżycowych u kobiet w okresie menopauzalnym zależy od czasu trwania niedoboru estrogenów, a estrogeny korzystnie oddziałują na stan naczyń, które nie są jeszcze zmienione miażdżycowo (problem odpowiednio wczesnego rozpoczynania HT oraz jej znaczenie w pierwotnej profilaktyce choroby wieńcowej serca). Z drugiej strony do HT próbuje się wprowadzać nowe, bezpieczniejsze progestageny: 1. o niskiej (lub zerowej) aktywności glikokortykosteroidowej (wpływ na PAR-1 i ryzyko zakrzepowe) lub 2. mające cechy selektywnych modulatorów metabolizmu estrogenów (korzystny wpływ na aktywność enzymów tkanek sutka, co skutkuje zmniejszeniem generacji kancerogennej puli hormonów *in situ*).

Inną drogą na zmniejszenie częstości objawów ubocznych związanych z HT jest redukcja dawki hormonów i wprowadzenie do terapii możliwie najmniejszych dawek estrogenów (i progestagenów). Problem terapii niskodawkowej jest poruszany w prasie medycznej od co najmniej 5 lat. Do tej pory za niskie dawki w HT uważano m.in.:

- 1 mg estradiolu doustnie,
- 1 mg estradiolu w żelu,
- 25 lub 37,5 mcg estradiolu w plastrach.

Zaleca się obecnie, by HT zaczynać właśnie od niskich dawek hormonów, a po 8–12 tygodniach leczenia dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Informacje te zawarte są w rekomendacjach przygotowanych przez *Global Experts Team* (GET), które zostały opublikowane przez czasopismo *Climacteric* w jednym z ubiegłorocznych numerów (*Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond*. *Climacteric* 2004; 7: 8-11.). Rekomendacje GET są w pełni zgodne ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, o czym można dowiedzieć się z broszury zatytułowanej: *Praktyczne zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej 2004*. Wynika z niej, że ok. 10% (tylko?) pacjentek, u których rozpoczęto niskodawkową HT będzie wymagało zwiększenia dawek hormonów po początkowych 2–3 mies. leczenia. Z broszury dowiadujemy się również, że zalecane dawki początkowe HT to również 0,5 mg estradiolu doustnie i 0,5 mg estradiolu w żelu (o połowę niższe od wymienionych powyżej, czy będzie nią również 12,5 mcg estradiolu w plastrze?). W tym miejscu nasuwa się pytanie o skuteczność tak niskich dawek hormonów. Należy sądzić także, że konstruując w ten sposób HT, nie tylko zwiększamy bezpieczeństwo terapii, lecz prawdopodobnie zmniejszamy efekt metaboliczny stosowanych hormonów.

Warto więc w tym miejscu przypomnieć choć niektóre (zarówno korzystne, jak i niekorzystne) z metabolicznych skutków działania HT u kobiet w okresie menopauzy:

- prozakrzepowe zmiany w hemostazie, m.in. spadek endogennych inhibitorów krzepnięcia, aktywacja PAR-1 (gł. terapia doustna);
- wzrost stężenia białka C-reaktywnego (terapia doustna);
- spadek stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost HDL, spadek LDL (terapia doustna);
- wzrost stosunku E_1/E_2 w surowicy krwi (terapia doustna);
- wzrost stężenia SHBG (*sex hormone-binding globulin*): jest to białko nośnikowe dla steroidów płciowych, a jego stężenie w osoczu reguluje poziomy wolnej frakcji androgenów i estradiolu oraz dostęp tych hormonów do tkanek docelowych. Niski stopień wiązania E_2 z SHBG jest związany ze wzrostem częstości raka sutka u kobiet po menopauzie. SHBG łączy się również z komórkami tkanek estrogenozależnych, a poprzez aktywację

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



cAMP, hamuje indukowaną estradiolem proliferację komórek w estrogenozależnym raku sutka. SHBG można uznać za *czynnik spustowy*, który aktywuje antyestrogenową ścieżkę metaboliczną w organizmie. Na jego stężenie ma wpływ estrogenoterapia doustna, która stymuluje (efekt pierwszego przejścia) produkcję SHBG w wątrobie, natomiast $17\beta\text{-E}_2$ podawany przezskórnie nie powoduje wzrostu stężeń tego białka;

- spadek stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (*insuline-like growth factor-1*: IGF-1). Jest to peptyd strukturalnie i czynnościowo podobny do insuliny. Jego większość w krążeniu jest pochodzenia wątrobowego, a synteza stymulowana przez hormon wzrostu (*growth hormone*: GH). Pomiędzy IGF-1 a GH występuje mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, a wiele badań dowodzi, że osłabiona hormonalna IGF-1/GH ma związek z ryzykiem raka sutka: IGF-1 jest uważany za silny mitogen dla komórek raka sutka, a jego wysokie poziomy w krążeniu są związane ze zwiększonym ryzykiem tego nowotworu u kobiet w okresie premenopauzy. Biodostępność IGF-1 w tkankach jest regulowana przez peptydy wiążące IGF – IGFBPs (*IGF-binding proteins*). Uważa się, że połączony efekt działania E_2 i IGF-1 może stymulować proliferację prawidłowych komórek nabłonkowych i prowadzić do wzrostu ryzyka raka sutka. Estrogenoterapia zmniejsza aktywność krążącego IGF-1 poprzez hamowanie jego syntezy w wątrobie oraz zwiększenie poziomów białka IGFBP-1. HT doustna obniża poziom IGF-1 (niezależnie od jego poziomów wyjściowych), czego nie obserwuje się w trakcie hormonoterapii przezskórnej.

Reasumując, HT doustna w zdecydowanie większym stopniu niż droga przezskórna wywiera wpływ na różnorakie aspekty metabolizmu kobiet w okresie menopauzy. A odgrywając rolę *advocatus diaboli* w stosunku do niskodawkowej HT można by zaryzykować twierdzenie, że tak popularna obecnie filozofia niskich dawek dotyczy głównie doustnej, a nie przezskórnej formy hormonoterapii.

HT przezskórna już 15 lat temu była drugą pod względem częstości stosowania formą leczenia hormonalnego w wysoko rozwiniętych krajach Zachodu, a w naszym kraju zaczęła zyskiwać na popularności w połowie lat 90. ubiegłego stulecia.

Pod wieloma względami HT przezskórna ma przewagę nad drogą doustną:

- brak wyraźnego, prozakrzepowego wpływu na układ krzepnięcia, co bywa obserwowane w trakcie doustnej HT (wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F_{1+2} i D-dimerów, spadek stężenia t-PA, wzrost stężenia białka C-reaktywnego);
- brak wzrostu stężenia trójglicerydów w trakcie przezskórnej HT;
- brak wpływu na stężenie angiotensynogenu (substrat reniny) – wzrost podczas doustnej HT;

– brak wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterollem, co jest charakterystyczne dla drogi doustnej.

Przezskórny typ HT powinno się więc preferować u kobiet z podwyższonym poziomem trójglicerydów, żyłakami kończyn dolnych, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, czy kamicą żółciową – a jest to duża grupa pacjentek wśród kobiet po menopauzie (w kontekście tym nie należy oczywiście zapominać o zdrowych kobietach menopauzalnych, dla których HT przezskórna pozostaje nadal jedną z podstawowych opcji terapeutycznych).

Z punktu widzenia pacjentki najważniejszą rzeczą jest jednak, poza bezpieczeństwem leczenia (= brak objawów ubocznych), skuteczność zastosowanej terapii, która w przypadku HT powinna manifestować się głównie poprzez zniesienie lub znaczącą redukcję szeregu dolegliwości klimakterycznych. Obserwowana w przypadku HT przezskórnej wysoka skuteczność, przy niskim odsetku objawów niepożądanych, skutkuje dobrą akceptacją leczenia wśród kobiet menopauzalnych oraz chęcią powrotu do tego typu terapii po dłuższej lub krótszej przerwie.

Przezskórna droga podawania estrogenów w postaci plastrów powoduje, że 17β -estradiol osiąga określony narząd docelowego działania (np. pochwę, kość, czy ośrodkowy układ nerwowy) z pominięciem krążenia wrotnego, co pozwala uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia hormonu przez wątrobę, a metabolizm komórek wątrobowych podlega zmianom w znacznie mniejszym stopniu, niż ma to miejsce w przypadku HT doustnej. HT przezskórna jest uważana za bardziej fizjologiczną, niż droga doustna, sposób podawania hormonów, który umożliwia precyzyjną regulację stężenia E_2 na stałym, przewidywalnym poziomie w surowicy krwi. Choć w obydwu typach terapii objawy niepożądane mają podobny charakter, to wiele kobiet (np. z bólami głowy i wymiotami podczas HT doustnej) lepiej toleruje przezskórną formę hormonoterapii. Kobiety menopauzalne w mniejszym procencie nie przestrzegają zaleceń lekarskich, jeśli stosują HT przezskórną (3,7%), a nie doustną (9,2%). HT przezskórna charakteryzuje się również wyższym odsetkiem kontynuacji – po roku terapii stosuje ją o 25% więcej kobiet niż ma to miejsce w przypadku terapii doustnej, a ponad 70% kobiet biorących udział w badaniach klinicznych woli stosować plastry niż wcześniej przyjmowane tabletki. Powyższe dane dotyczą standardowej dla HT przezskórnej dawki hormonu, jaką jest 50 mcg E_2 /dobę.

Mając to wszystko na uwadze podkreślmy raz jeszcze, że stale postępująca redukcja dawek estrogenów w ramach HT okresu menopauzy powinna dotyczyć przede wszystkim doustnej, a nie przezskórnej formy tej terapii.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź

