

Wpływ przezskórnej terapii hormonalnej na ryzyko zakrzepowo-zatorowe u kobiet w okresie menopauzy

The influence of transdermal hormone therapy on thromboembolic risk of women at menopausal period

Tomasz Pertyński¹, Grzegorz Stachowiak¹, Tomasz Stetkiewicz¹, Urszula Faflik²

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

Przeгляд Menopauzalny 2006; 2: 92–95

Streszczenie

Niniejszy artykuł stanowi przegląd aktualnych doniesień na temat wpływu przezskórnej terapii hormonalnej (HT) na elementy hemostazy odpowiedzialne za wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych – jednych z groźniejszych objawów ubocznych leczenia hormonalnego kobiet w okresie menopauzy. Przezskórna HT, w znacznie mniejszym stopniu niż czyni to doustna postać tej terapii, modyfikuje (=nasila) ryzyko wystąpienia zakrzepów w świetle naczyń, dlatego też powinna być terapią z wyboru dla kobiet mających zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie krążenia.

Słowa kluczowe: ryzyko zakrzepowo-zatorowe, przezskórna terapia hormonalna, krzepnięcie, fibrynoliza, menopauza

Summary

The present article is a short review of up-to-date reports on the influence of hormone therapy (HT) on the hemostatic elements responsible for thromboembolic complications, being one of the most threatening side effect of HT administration in women at menopausal period. Transdermal HT, in a far less degree than the oral type of this therapy does it, modifies (=increases) the vascular risk of thromboembolic events. Hence it should be a therapy of the first choice for women at increased risk of thromboembolic complications in circulatory system.

Key words: thromboembolic risk, transdermal hormone therapy, coagulation, fibrinolysis, menopause

W terapii przezskórnej dany lek osiąga narząd docelowy z pominięciem krążenia wrotnego. Pozwala to uniknąć efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz wyeliminować szereg (związanych z nim) objawów ubocznych. Leki ulegające efektowi pierwszego przejścia są w znacznej mierze metabolizowane w wątrobie już w czasie pierwszego przepływu z krwią przez ten narząd, a tylko niewielka ich ilość dostaje się do krążenia ogólnego. Z klinicznego punktu widzenia ma to następujące implikacje:

- ▶ występują duże różnice indywidualne w sile działania danego leku, gdyż szybkość prawidłowego metabolizmu wątrobowego cechuje duża zmienność osobnicza;
- ▶ u osób z uszkodzeniem wątroby i niewydolnością tego narządu dochodzi do zdecydowanie większego stopnia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego do krążenia ogólnego, co sprawia, że dany lek działa znacznie silniej i może wywołać zatrucie;
- ▶ istnieje także bardzo duża różnica w dawkowaniu leków drogą doustną i pozajelitową (w tym i przezskórna).

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 042 271 15 07

Najbardziej znanymi przykładami leków podlegających efektowi *pierwszego przejścia* są kwas acetylosalicylowy, paracetamol, morfina, nitraty, propranolol. Lekami ulegającymi silnemu metabolizmowi w wątrobie są również steroidy płciowe – estrogeny i progestageny. I tak np. dawką równoważną dla 2 mg 17beta-estradolu doustnie jest dawka 50 mcg przezskórnie, co innymi słowy oznacza, że doustna dawka dobową 17β-E₂ musi być, by osiągnąć ten sam efekt leczniczy, ok. 40 (!) razy większa od dawki przezskórnej. Dzięki temu metabolizm komórek wątrobowych w trakcie terapii przezskórnej podlega zmianom w znacznie mniejszym stopniu, co ma swoje określone konsekwencje metaboliczne i jest równocześnie przyczyną różnic w działaniu przezskórnej i doustnej terapii hormonalnej (ang. *hormone therapy* – HT) [1].

Dlatego też niewielkie dobowe dawki 17β-E₂ (przebieg 25–100 mcg) uwalniane z plastra wystarczają w zupełności do leczenia objawów zespołu klimakterycznego: redukcja dolegliwości zachodzi szybko w trakcie pierwszego miesiąca HT i jest utrzymywana na wystarczającym poziomie w kolejnych cyklach leczniczych. Przezskórne podawanie estrogenów w ramach HT jest równie skuteczne, co droga doustna, zarówno w leczeniu objawów klimakterycznych, jak i w zapobieganiu osteoporozie. Stwierdzono, że podczas 3-letniej HT oba typy terapii zwiększają gęstość mineralną kości o 4% w obrębie kręgosłupa i o 2% w obrębie szyjki kości udowej [2].

Przezskórna HT jest uważana za bardziej fizjologiczny, niż droga doustna, sposób podawania hormonów, który umożliwia precyzyjną regulację stężenia estradiolu we krwi [3]. W przypadku terapii doustnej znacząca część estradiolu jest metabolizowana w wątrobie do mało aktywnego estronu – stosunek estron/estradol przy terapii doustnej wzrasta do 5:1, podczas gdy terapia przezskórna utrzymuje go na poziomie 1:1, co jest wartością charakterystyczną dla kobiet przed menopauzą [4].

Choć występowanie objawów niepożądanych podczas obu typów terapii ma podobny charakter i jest wyraźnie zależne od dawki leku, to wiele kobiet (np. z bólami głowy i wymiotami podczas doustnej HT) lepiej toleruje przezskórną formę HT [5].

Problem ten dotyczy również układu krążenia, gdzie dużo elementów hemostazy, np. białkowych składowych układów krzepnięcia i fibrynolizy, jest produkowanych w wątrobie [6]. Badania opisujące wzrost powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas HT dotyczą przede wszystkim terapii doustnej. W zamkniętym w 2002 r. ramieniu E + P badania *Women's Health Initiative* (WHI) (5,2 lat stosowania doustnej HT złożonej ze skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu) odnotowano 2-krotny wzrost częstości żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE), wzrost wylewów o 41%, wzrost częstości chorób naczyń i serca o 22% [7].

Wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F1+2 i D-dimerów, spadek stężenia t-PA i wzrost stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) to znane, prozakrzepowe cechy doustnej HT [8].

Wyniki coraz liczniejszych badań świadczą o tym, że przezskórna HT korzystnie wpływa na poszczególne elementy hemostazy, a zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest związane głównie z doustną, a nie z przezskórną formą HT:

1. W otwartym, prospektywnym badaniu u 30 pomenopauzalnych kobiet po histerektomii stosowano przez 3 mies. przezskórną ET (plastry, 50 µg E₂/dzień; grupa kontrolna – 29 kobiet). Wyjściowe poziomy kompleksu czynnika VII (VIIa-rTF), fibrynogenu i aktywatora inhibitora plazminogenu 1 (PAI-1) uległy znaczącemu spadkowi w wyniku zastosowanej terapii (p<0,01), natomiast poziomy tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) wzrosły (p<0,01). Aktywność białka C (PC), białka S (PS), plazminogenu (PLG) i antytrombiny III (ATIII) nie uległy zmianom w trakcie leczenia. U żadnej z uczestniczek nie odnotowano epizodu zakrzepowo-zatorowego. ET wywołała spadek biomarkerów krwi zaangażowanych w aktywację krzepnięcia, a także korzystnie wpłynęła na aktywność fibrynolityczną osocza. Sugeruje to, że przezskórna droga podania estradiolu nie wpływa na zwiększenie ryzyka zakrzepowego [9].
2. Przezskórna HT w ciągu 6 mies. spowodowała spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, stężenia PAI-1, fragmentów 1+2 protrombiny, poziomów E-selektyny, ACE. Doszło również do korzystnych zmian w profilu lipidowym (m.in. spadek stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, apolipoproteiny AII i B) i gospodarcie węglowodanowej (spadek poziomów insuliny na czczo) [10];
3. Doustna HT wywołuje oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C resistance* –APCR), wzrost surowiczych poziomów czynnika VII i IX krzepnięcia oraz CRP, czego nie obserwuje się w przypadku przezskórnej HT [11];
4. W zakończonym w 2004 r. francuskim badaniu obliczono, że OR (ang. *odds ratio*) dla VTE u kobiet po menopauzie aktualnie stosujących i niestosujących HT wynosi odpowiednio 4,9 (CI: 2,9-8,2) i 1,2 (CI: 0,8-1,7). Natomiast, gdy wzięto pod uwagę tylko kobiety z przezskórną HT, OR dla stosujących i niestosujących hormony było znacząco niższe, wynosząc 0,9 (CI: 0,4-2,0) i 1,0 (CI: 0,6-1,8) [12].
5. Badając wpływ różnych dróg podania hormonów na krzepnięcie i fibrynolizę stwierdzono niekorzystne zmiany w koagulogramie, m.in. wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F₁₊₂ i D-dimerów, spadek stężenia t-PA, tylko w przypadku doustnej HT. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w badanych parametrach w przypadku przezskórnej HT, co z jednej strony potwierdza fakt, że ominięcie krążenia wrot-

nego i efektu pierwszego przejścia przy terapii przezskórnej ma znaczenie dla wątrobowej syntezy białek biorących w udział procesach krzepnięcia i fibrynolizy, z drugiej zaś jest wskazówką, by kobietom z grupy zwiększonego ryzyka VTE przepisywać ten (przezskórny) typ terapii [8].

W projekcie przeprowadzonym przez *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group* badano wpływ drogi podania estrogenów na związek pomiędzy prozakrzepowymi mutacjami, takimi jak czynnik V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A a ryzykiem VTE. Było to badanie wieloośrodkowe, przeprowadzone w latach 1999–2004 wśród pomenopauzalnych kobiet w 7 centrach klinicznych we Francji. Zrekrutowano 235 pacjentek z udokumentowanym epizodem VTE; 554 kobiet stanowiło grupę kontrolną. Obecność czynnika V Leiden była związana z 3,4-krotnym wzrostem ryzyka VTE (CI: 2,0-5,8), a mutacja genu protrombiny z 4,8-krotnym wzrostem ryzyka VTE (CI: 2,5-9,4). Doustna, lecz nie przezskórna ET, związana była ze zwiększonym ryzykiem VTE: odpowiednio OR – 4,3 i 95% CI: 2,6-7,2 (doustna ET) oraz OR – 1,2 i 95% CI: 0,8-1,7 (przezskórna ET). Po wyeliminowaniu czynników mylących, kombinacja zarówno czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G20210A i doustnej ET powodowała 25-krotny (!) wzrost ryzyka VTE w porównaniu do niestosujących ET i bez ww. mutacji (95% CI: 6,9-95,0). Ryzyko zakrzepowe u kobiet z mutacjami, które stosowały tET było podobne do tego u kobiet z mutacjami, niestosujących estrogenów (odpowiednio – OR: 4,4; 95% CI, 2,0-9,9 i OR, 4,1; 95% CI, 2,3-7,4). Wyciągnięto wniosek, że doustna ET, ale nie przezskórna ET, generuje dodatkowe ryzyko zakrzepowe u kobiet będących nosicielkami ww. prozakrzepowych mutacji [13].

Jednym z czynników, które wpływają na ryzyko zakrzepowo-zatorowe HT jest jej składowa progestagen. Progestageny wywierają szereg różnorodnych działań, z których poza jednym – wywoływaniem zmian sekrecyjnych w endometrium – reszta to skutki niezamierzone, takie jak np. 1. objawy zatrzymania wody poprzez wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) po stymulacji receptorów mineralokortykoidowych; 2. trądzik i hirsutyzm będące następstwem androgennych efektów progestagenów – pochodnych testosteronu (aktywacja receptora androgenowego); 3. zmiany nastroju i objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS) jako skutek pobudzenia receptorów progesteronowych w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniu WHI wykazano zwiększone ryzyko raka sutka u kobiet stosujących terapię E-P (estrogenowo-progestagenową) w stosunku do stosujących same estrogeny [7]. Co zaś tyczy się ryzyka zakrzepowo-zatorowego HT, jest ono głównie pochodną aktywności glukokortykoidowej, będącej różną dla poszczególnych proge-

stagenów (wpływ na receptor trombiny – PAR-1) i wynoszącą w porównaniu z deksametazonem (100%) odpowiednio: 1% dla lewonorgestrelu, 10% dla norgestimatu, 14% dla dezogestrelu, 27% dla gestodenu i 29% dla MPA [14]. Niekorzystne, prozakrzepowe działanie progestagenów wynika także z: 1. ich relaksacyjnego wpływu na ścianę naczyń żylnych, co spowalnia przepływ krwi (zjawisko to występuje przy wysokich stężeniach progestagenów, dlatego też istotnym jest, by podawać możliwie najniższą, ale klinicznie skuteczną dawkę hormonu) oraz 2. ze zmniejszania korzystnego wpływu, jaki estrogeny wywierają na fibrynolizę ustrojową – PAI-1, Lp (a) [15]. Stąd też wyęzione działania w poszukiwaniu nowych rodzajów i dróg podania progestagenów w celu zminimalizowania m.in. ryzyka raka sutka i powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie krążenia [16].

W chwili obecnej jedynym progestagenem podawanym przezskórnie w ramach HT jest octan noretysteronu – NETA. Jest to pochodna 19-nortestosteronu, która potencjalizuje antyosteoporotyczne działanie estrogenów oraz obniża stężenie trójglicerydów w surowicy krwi. NETA wywołuje silny efekt sekrecyjny w endometrium (równoważenie wpływu estrogenów na endometrium odbywa się przy udziale co najmniej dwóch mechanizmów: progestagen obniża zawartość receptorów estrogenowych w gruczołach endometrium oraz nasila transformację estradiolu w tkankach endometrium w znacznie mniej aktywny biologicznie estron). Ma słaby efekt antygonadotropowy, dość wyraźne działanie antyestrogenowe ze śladowym działaniem estrogenowym. Działa anabolizująco, przy braku efektu antyandrogenowego, mineralokortykoidowego i (co bardzo ważne!) glikokortykoidowego. Może też powodować niewielkie objawy wirylizacji [17]. Brak aktywności glikokortykoidowej u NETA to brak indukcji biosyntezy receptorów dla trombiny, co stawia ten progestagen w korzystnym świetle, jeśli chodzi o jego wpływ na ryzyko zakrzepowo-zatorowe HT [18].

Pod wieloma względami (lecz trzeba uczciwie przyznać, że nie we wszystkich przypadkach) przezskórna HT ma przewagę nad terapią doustną. Te sytuacje to:

- ▶ 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 cholesterolem, co jest charakterystyczne dla terapii doustnej [13, 19, 20]. Przezskórna HT powinna być preferowana u pacjentek z (umiarkowanym) uszkodzeniem funkcji komórki wątrobowej.

Podsumowując dotychczasowe rozważania należy podkreślić, że przezskórna droga podawania hormonów u kobiet menopauzalnych charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Piśmiennictwo

1. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38 (2): 79-91.
2. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsch MS, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4 (6): 341-48.
3. Connell EB. Przeszkórne leczenie estrogenami. *Med Dopl* 1998; 3: 45-52.
4. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. Characterization of a 7 day 17 beta-estradiol transdermal delivery system: pharmacokinetics in healthy postmenopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1996; 17 (6): 459-70.
5. Evans MP, Fleming KC, Evans MJ. Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (8): 800-5.
6. Łopaciuk S. Zakrzepy i zatory. *Wyd Lek PZWL, Warszawa* 2002.
7. 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.
8. 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 (4): 619-25.
9. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50 (1): 39-43.
10. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004; 124 (6): 802-8.
11. 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 (2): 550-56.
12. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of progestogens. The ESTHER study. *Climacteric* 2005; 8 Suppl.2: 125.
13. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112 (22): 3495-500.
14. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104 (23): 2826-31.
15. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91 (7): 1952-89.
16. Panay N. Problems with progestins. *Climacteric* 2005; 8 Suppl. 2: 140-1.
17. Schindler AE. Role of progestins in the premenopausal climacteric. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 Suppl. 6: 35-40.
18. Herkert O, Kuhl H, Busse R, et al. Thrombin receptor up-regulation by progestogens in cultured vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 1999; 94: 301.
19. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100 (2): 482-88.
20. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101 (7): 571-81.