

Miejscowe stosowanie estrogenów

Local estrogens administration

Włodzimierz Baranowski

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 178–181

Streszczenie

W pracy przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące miejscowego stosowania estrogenów. Omówiono podstawy molekularne oddziaływań estrogenów na poziomie receptorowym i mechanizmy pozareceptorowe, ze szczególnym uwzględnieniem estrogenów stosowanych miejscowo. W oparciu o współczesne piśmiennictwo zweryfikowano dawne i przedstawiono aktualne dane na temat wskazań, przeciwwskazań, zalet, wad, metod leczenia oraz rodzajów preparatów estrogenowych stosowanych w terapii miejscowej.

Słowa kluczowe: miejscowe stosowanie estrogenów, atrofia pochwy, uroginekologia

Summary

Updated data on topical oestrogen treatment are presented. Basic molecular mechanisms (receptor and extrareceptor activities) of oestrogens action, particularly in local (urogynaecological) treatment are described. Current papers on indications, contraindications, advantages and disadvantages, different treatment regimens, as well as different medical formulas of oestrogens are reviewed.

Key words: topical estrogens, vaginal atrophy, urogynaecology

Opublikowane dotychczas wyniki badań, dotyczące systemowego stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), zwróciły uwagę nie tylko na korzyści, ale również na możliwe zagrożenia tego rodzaju działania medycznego [1]. W związku z powyższym, klinicyści w leczeniu i profilaktyce zaburzeń urogenitalnych u kobiet coraz chętniej i częściej stosują estrogeny miejscowo, co w praktyce oznacza podawanie preparatów zawierających naturalne lub syntetyczne estrogeny drogą przezpochwową. Ideą tego leczenia, w odróżnieniu do systemowej HTZ, jest miejscowe (urogenitalne) działanie leków hormonalnych, jedynie z minimalnym efektem ogólnoustrojowym [2].

Klinicznym celem miejscowego stosowania estrogenów jest profilaktyka i leczenie zmian zanikowych śluzówki pochwy, wzmożenie napięcia mięśni i wzmocnienie powięzi dna miednicy oraz zmian atroficznych związanych ze starzeniem się dolnego odcinka układu

moczowego. Zmiany te najczęściej manifestują się dopiero po 10 latach od ostatniego krwawienia miesięcznego i, wg różnych danych, dotyczą od 10 do 40% populacji kobiet po menopauzie [3]. Niestety, jedynie ok. 25% kobiet z tymi zaburzeniami stosuje miejscową terapię hormonalną przez dłuższy lub krótszy okres [4].

Miejscowe leczenie preparatami estrogenowymi stosuje się:

- u pacjentek, które nie chcą stosować lub nie mają wskazań do systemowej HTZ;
- jako uzupełnienie systemowej niskodawkowej HTZ u pacjentek z objawami atrofii urogenitalnej – dotyczy to ok. 10–25% kobiet przyjmujących systemową HTZ [5];
- miejscowa terapia estrogenowa jest szeroko stosowana u pacjentek kwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu zaburzeń statyki dna miednicy jako przygotowanie przedoperacyjne (ok. 4 tyg. przed operacją) i leczenie uzupełniające po operacji naprawczej [6];

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Włodzimierz Baranowski**, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

- odrębną grupę pacjentek – kandydatek do stosowania miejscowej terapii estrogenami stanowią kobiety z zanikowymi zmianami urogenitalnymi po leczeniu hormonozależnych nowotworów gruczołów piersiowych.

Do chwili obecnej kontrowersyjny i nie do końca udowodniony jest korzystny wpływ miejscowej terapii estrogenowej na różne formy nietrzymania moczu kobiet.

Istotną, z punktu widzenia lekarza, jak i pacjentki, zasadą miejscowego stosowania estrogenów jest bardzo długi, praktycznie do końca życia, okres stosowania terapii, z uwagi na nieuchronny nawrót objawów związanych z atrofią urogenitalną po zakończeniu leczenia.

Preparaty i postacie recepturowe estrogenów stosowanych w terapii miejscowej

Preparaty stosowane w leczeniu miejscowym i podawane drogą dopochwową zawierają najczęściej estradiol albo 17-beta-estradiol. Znacznie mniej popularne w Europie są preparaty zawierające skoniugowane końskie estrogeny (CEE), siarczan estronu sprzężony z piperazyną lub dienestrol. Leki te podaje się w postaci kremów, globulek, tabletek dopochwowych, krążków dopochwowych i pessariów.

Farmakokinetyka preparatów estrogenowych podawanych miejscowo

W badaniach farmakokinetyki preparatów estrogenowych podawanych miejscowo stwierdzono, że charakterystycznym zjawiskiem u kobiet z atrofią urogenitalną, rozpoczynających kurację preparatami estrogenowymi jest nieznaczny, ale utrzymujący się w granicach stężeń pomenopauzalnych, wzrost stężenia estrogenów w surowicy krwi. Zjawisko to dotyczy zarówno estrogenów wolnych (estriolu i estradiolu), jak i skoniugowanych (siarczan estronu, CEE). Po 2 tyg. kuracji stężenia te powracają do wartości wyjściowych i nie różnią się od wartości stężeń przy stosowaniu *placebo* [7]. Dowodem na to, obok badań bezpośredniego stężenia we krwi, są pomiary stężeń FSH, które nie ulegają żadnym zmianom w trakcie kuracji. Morfologicznym dowodem braku stymulacji estrogenowej u kobiet przyjmujących preparaty estrogenowe miejscowo jest neutralny wpływ na endometrium – grubość i struktura morfologiczna endometrium w trakcie kuracji estrogenami (w tym również estradiolem) pozostaje niezmienną. Dotyczy to również kobiet przyjmujących preparaty estradiolu w formie tabletek dopochwowych przez kilka lat, bez stosowania jakiegokolwiek przerwy [8]. Dowodem czynnościowym braku efektu proliferacyjnego estrogenów stosowanych miejscowo jest ujemna próba progesteronowa w tej grupie leczonych.

Zmiany morfologiczne, indukowane przez estrogeny polegają na wzroście grubości nabłonka pochwy, co indu-

kuje zmiany w resorpcji i/lub w metabolizmie tych steroidów przez komórki nabłonka pochwy. W eksperymentach na zwierzętach stwierdzono, że nawet wysokie dawki estrogenów podawane drogą dopochwową powodują wzmożoną proliferację nabłonka pochwy, ale bez jednoczesnej stymulacji błony śluzowej macicy. Praktyczną implikacją tych obserwacji jest akceptowane powszechnie bezpieczeństwo stosowania preparatów estrogenów (w tym również estradiolu) u kobiet po leczeniu nowotworów hormonozależnych, w tym raka piersi.

Receptory estrogenowe w tkankach pochwy

Po absorpcji przez komórki nabłonka pochwy estrogeny wywierają efekt metaboliczny i morfologiczny poprzez receptory swoiste dla estrogenów (ang. *estrogen receptor* – ER). Metodami immunohistochemicznymi i autoradiograficznymi stwierdzono obecność ER zarówno w podścielisku, jak i w nabłonku pochwy u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym. W nabłonku pochwy ER występują w warstwie podstawnej i przypodstawnej – obecności ER nie stwierdzono w komórkach warstwy powierzchniowej. U kobiet miesiączkujących stwierdzono fluktuacje zawartości ER w trakcie cyklu z najwyższymi wartościami w fazie folikularnej cyklu, jednakże zarówno gęstość ER, jak i wahania tej gęstości są mniej wyraźne niż w przypadku ER w endometrium [9].

W komórkach podścieliska pochwy gęstość ER jest stała i nie zmienia się w trakcie cyklu płciowego. Rola komórek podścieliska pochwy jest o tyle istotna, że jest to zasadnicze miejsce biosyntezy kolagenu miednicy mniejszej. Włókna mięśni gładkich pochwy także zawierają ER, w związku z tym podawanie estrogenów, poprzez mechanizm receptorowy, powoduje wzrost zawartości noradrenaliny – stymulatora receptorów alfa i beta-adrenergicznych. Estrogeny wzmagają wrażliwość na substancje z grupy agonistów receptora alfa-adrenergicznego. W końcowym efekcie estrogeny wywierają znaczący efekt na układ neuromięśniowy w pochwie, warunkując prawidłowe napięcie i kurczliwość tego narządu, co jest niezwykle istotne dla reakcji psychoseksualnych, jak również dla mechanizmów utrzymujących prawidłowe odruchy mikcyjne, w tym utrzymania moczu.

Pozornie paradoksalnie, w relacji do dystrybucji ER w pochwie przedstawia się, unikalny dla tego narządu, typ odpowiedzi na estrogeny. Estrogeny typu estradiol lub estriol wywierają wyraźny efekt metaboliczny na tkanki pochwy, natomiast *bardzo silne* estrogeny (17-alfa etynylestradiol) wykazują znacznie większe powinowactwo do tkanek macicy niż do tkanek pochwy, tym samym efekt metaboliczny tego rodzaju estrogenów jest narządowo swoisty. Różnica ta nie wynika z innego powinowactwa ligandu (ang. *ligand affinity*), niezależnie od tego czy jest to estriol czy estradiol, do ER w pochwie czy w macicy [10]. Nie wynika również ze zmienionego wychwytu

i/lub retencji poszczególnych estrogenów przez tkanki pochwy czy macicy, ani też z istnienia w pochwie *specyficznych receptorów estrogenowych*. Prawdopodobnie różnice w reakcji pochwy na estrogeny wynikają z tkankowo i narządowo specyficznej dystrybucji receptorów estrogenowych typu alfa i beta, obecności w różnej proporcji izoform tych receptorów, obecności swoistych narządowo białek o charakterze koaktywatorów i korepresorów – brak jednoznacznych wyników przeprowadzonych dotychczas nielicznych badań uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie [11].

Estrogeny a układ naczyniowy pochwy

Estrogeny wpływają znacząco na przepływ krwi w tkankach pochwy. Stwierdzono, że u kobiet po menopauzie przepływ krwi w pochwie redukuje się poprzez zanik drobnych naczyń oraz redukcję średnicy tętnic pochwy. Zmniejszeniu ulega również liczba charakterystycznych dla układu naczyniowego pochwy zespołów tętniczo-żylnych oraz komórek mioepitelialnych, warunkujących przekrwienie ścian pochwy przez bodźce psychoseksualne. Daje to charakterystyczny dla okresu pomenopauzalnego błąd kolor ścian pochwy, suchość, brak pełnych doznań seksualnych i w końcowym efekcie dyspareunię. Analogiczne zmiany ukrwienia związane z niedoborem estrogenów obserwuje się w spłotach naczyniowych cewki moczowej, co jest istotnym elementem utrzymania moczu w pęcherzu, a także obrony przeciwbakteryjnej [12].

Metabolizm estrogenów w tkankach pochwy

Wykazano, że komórki nabłonka pochwy wykazują aktywność enzymów mikrosomalnych z klasy monooksygenaz związanych z cytochromem P-450. Enzymy te metabolizują związki estrogenów do aktywnych pochodnych, a ich aktywność pozostaje pod kontrolą estrogenów. W badaniach na zwierzętach w tkankach pochwy stwierdzono jedynie niską (w relacji do macicy) aktywność 17-beta-dehydrogenazy hydroksysteroidowej typu I i II, które to izoenzymy katalizują wzajemne przemiany estradiolu i estronu. Tkanki pochwy wykazują również aktywność 16-alfa hydroksylazy – enzymu katalizującego przemianę estronu do 16-alfa hydroksyestronu – związku o silnym działaniu angiogenetycznym, ale pozbawionym działania estrogennego. Inną drogą metabolizmu estrogenów w tkankach pochwy jest hydroksylacja w pozycji 2 i 4 z wytworzeniem 2-3 hydroksy- i 3-4 hydroksy-estradiolu czyli tzw. katecholesteroidów. Związki te w dalszej kolejności mogą ulegać metylacji z wytworzeniem metylowanych form katecholesteroidów, związków praktycznie pozbawionych działania estrogennego (wykazują one mniej niż 1% aktywności estradiolu). Enzymem katalizującym te przemiany jest ka-

techolo-O-metylotransferaza (COMT). Aktywność tego enzymu stwierdzono w komórkach nabłonka pochwy, co przynajmniej w części może tłumaczyć znacznie słabszy efekt estrogeny estradiolu w pochwie w relacji do efektu tego steroidu w macicy [13].

Efekty działania estradiolu podawanego w terapii miejscowej

- Zmiany zanikowe w zakresie pochwy i przedstonka pochwy powodujące suchość pochwy, ból w trakcie stosunku (dyspareunia), podrażnienia i świąd – miejscowe podawanie estrogenów stanowi najlepszy sposób leczenia objawów atrofii pochwy [14–16]. Według danych z piśmiennictwa, tabletki zawierające estradiol są najbardziej efektywne w likwidacji objawów suchości pochwy [17]. W związku z powyższym stanowi to najlepsze zabezpieczenie antyinfekcyjne, a także umożliwia powrót funkcji seksualnych. Leczenie tym preparatem powinno być zalecane zwłaszcza u pacjentek przygotowywanych do operacji rekonstrukcyjnych dna miednicy z powodu obniżenia lub wypadania ścian pochwy i obniżenia lub wypadania macicy, szczególnie przy obecności odleżyn. W tym ostatnim przypadku miejscowa terapia estrogenami znamienne skraca czas gojenia się odleżyn i umożliwia uzyskanie optymalnych warunków operacyjnych i pooperacyjnego gojenia się rany.
- Zaburzenia statyki – terapia miejscowa estrogenami poprawiając funkcję nabłonka, tkanki łącznej, mięśniówki gładkiej) polepsza dynamikę i statykę tkanek dna miednicy (mięśnie, powięź, więzadła).
- Zmiany zanikowe w zakresie dolnego odcinka układu moczowego niezwiązane z nietrzymaniem moczu – dopochwowe podawanie estrogenów, likwidując objawy atrofii tych narządów, powoduje polepszenie prawidłowej funkcji szyi pęcherza moczowego i cewki moczowej (nawracające infekcje cewki i pęcherza moczowego, częstomocz) [18]. Podawanie preparatów estrogenowych nie polepsza objawów dysurycznych, jedynie zmniejsza zapotrzebowanie na środki higieniczne (podpaski) – efekt ten zaobserwowano u kobiet przyjmujących estradiol w formie tabletek dopochwowych. Nie obserwowano go u kobiet przyjmujących globulki z estriolem [16].
- Terapia miejscowa może stanowić formę przygotowania pacjentki do zabiegu operacyjnego z powodu zaburzeń statyki dna miednicy. Miejscowe leczenie estrogenami może być stosowane w bezpośrednim i odległym okresie pooperacyjnym, skracać czas gojenia i rekonwalescencji, a także poprawiając efekt końcowy operacji [6].
- Działania uboczne stosowanych miejscowo estrogenów są bardzo nieliczne i dotyczą wszystkich preparatów stosowanych miejscowo. Najczęściej występuje pieczenie w pochwie (kilka procent leczonych). Objawem najbardziej niepokojącym pacjentki jest niewielki ból piersi, najczęściej pojawiający się w pierwszych

dwóch tygodniach kuracji i samoistnie ustępujący. Innymi rzadko występującymi objawami ubocznymi są parestezje kończyn dolnych i bóle krocza. W przypadku leczenia tabletkami dopochwowymi nie obserwowano krwawień z macicy.

- Cechą wyróżniającą tabletki dopochwowe w zakresie komfortu stosowania jest brak wydzieliny z pochwy w trakcie kuracji, co powoduje, że współczynnik akceptacji (ang. *compliance*) kuracji tym preparatem jest bardzo wysoki [16].

Piśmiennictwo

1. Writing Group of WHI 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.
2. Bachmann G. Urogenital aging: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22 Suppl.: S1-S5.
3. Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 426-36.
4. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-27.
5. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl. 1: S35-9.
6. Felding C, Mikkelsen AL, Clausen HV, et al. Preoperative treatment with estradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. *Maturitas* 1992; 15: 241-9.
7. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 556-62.
8. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose estradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991; 14: 23-31.
9. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int* 2000; 86: 32
10. Baranowski W. W: Jakowicki J (red.). Klimakterium – hormonalna terapia zastępcza. BiFolium, Lublin 2001; 103-19.
11. Chen G, Oliver R, Leung B, et al. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 1099-102.
12. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, et al. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 215-8.
13. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340-52.
14. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 137-44.
15. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, et al. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156-61.
16. Dugal R, Hesla K, Sordal T, et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-7.
17. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency—a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992; 15: 121-7.
18. Raz R, Stamm WE, et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.