

Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej

Rekomendacje w zakresie stosowania progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej opracował na posiedzeniu w dniach 14–15.07.2006r. w Gdańsku zespół ekspertów Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

prof. dr hab. Tomasz Paszkowski (Lublin) – przewodniczący Zespołu

prof. dr hab. Romuald Dębski (Warszawa)

prof. dr hab. Krzysztof Drewnowski (Poznań)

prof. dr hab. Leszek Pawelczyk (Poznań)

prof. dr hab. Tomasz Pertyński (Łódź)

prof. dr hab. Marek Spaczyński (Poznań)

W wyniku długotrwałej monoestrogenoterapii, wzrasta ryzyko występowania przerostu lub raka endometrium. Z tego względu u kobiet z zachowaną macicą istnieje bezwzględna konieczność włączenia do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) komponenty progestagennej, która zapobiega przerostowi błony śluzowej macicy oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium.

Duże badania epidemiologiczne opublikowane w ostatnich latach wskazują na potencjalne niebezpieczeństwo długotrwałego stosowania progestagenów w ramach hormonalnej terapii zastępczej. Uważa się dzisiaj, że za profil bezpieczeństwa HTZ w znacznie większym stopniu odpowiedzialna jest komponenta progestagenowa terapii, aniżeli stosowany w tej terapii estrogen. Progestageny stosowane w HTZ różnią się powinowactwem do receptorów progesteronowych, a także aktywnością androgeną, glikokortykosteroidową, estrogenową, mineralokortykoidową, czy antyestrogenową, które to składowe charakterystyki farmakologiczne tych leków stanowią również o ich profilu bezpieczeństwa.

Najważniejsze działania niepożądane progestagenów stosowanych w ramach HTZ dotyczą układu sercowo-naczyniowego oraz gruczołu piersiowego.

Wpływ różnych progestagenów na funkcję naczyń nie został w pełni wyjaśniony. Udowodniono, że zależny od progestagenów wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wynika z ich działania na:

- układ krzepnięcia,
- funkcję śródbłonna,
- właściwości wazomotoryczne naczyń,
- układ lipidowo-lipoproteinowy,
- metabolizm węglowodanów,
- ciśnienie obwodowe i centralne krwi.

Istnieją przesłanki, pochodzące z doświadczeń prowadzonych *in vitro* oraz *in vivo*, z których wynika, że progestageny posiadające znaczne powinowactwo do receptora glukokortykoidowego, poprzez indukcję syntezy receptora trombinowego (PAR-1), zwiększają naczyniową aktywność prokoagulacyjną i tym samym ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

Również niektóre gestageny, szczególnie te wykazujące aktywność androgeną, poprzez modulowanie funkcji śródbłonkowych czynników wazodylatacyjnych (NO, prostacykliny) oraz obkurczających (endotelina-1, tromboksan A₂) mogą wywoływać skurcz naczyń i przyczynić się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Wykazano ponadto, że progestageny pobudzające receptor androgenowy mogą zmniejszać korzystny efekt estrogenów w zakresie gospodarki lipidowo-lipoproteinowej, prowadząc do obniżenia HDL i podwyższenia LDL, jak również wpływać na metabolizm węglowodanów, indukując nietolerancję glukozy i hiperinsulinemię. Efekty te są silnymi czynnikami miażdżycogennymi.

Ponadto większość stosowanych progestagenów posiada aktywność mineralokortykosteroidową, w wyniku czego poprzez receptor aldosteronowy powodują zatrzymywanie jonów sodu i wody w organizmie, co może prowadzić do podwyższania centralnego i obwodowego ciśnienia krwi, a tym samym zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Brak jest randomizowanych badań klinicznych porównujących wpływ różnych gestagenów na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych podczas terapii hormonalnej u kobiet około- i pomenopauzalnych. W chwili obecnej nie mamy wśród dostępnych leków gestagenu, który charakteryzowałby się idealnym profilem bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego. Decyzja o wyborze progestagenu do ochrony endometrium u pacjentki zakwalifikowanej do HTZ powinna być indywidualizowana i poprzedzona uważną analizą korzyści do ryzyka.

Progestageny nasilają estrogenozależną proliferację tkanki gruczołu piersiowego. Niewielki wzrost zachorowalności na raka piersi, stwierdzony u kobiet przewlekłe stosujących menopauzalną terapię estrogenowo-progestagenową, w większości doniesień nie wiązał się ze wzrostem umieralności. Ramię estrogenowe badania WHI przyniosło wiele ciekawych wyników, rzucających nowe światło na rolę progestagenów w patogenezie niepożądanych efektów HTZ. Najbardziej zaskakującym wynikiem tego badania jest bliski znamienności statystycznej spadek ryzyka zachorowalności na raka piersi

u pacjentek otrzymujących estrogenosubstytucję bez gestagenu (*Hazard Ratio*=0,77). Dla porównania, w ramieniu estrogenowo-progestagenowym badania WHI miał miejsce znamieny wzrost tego ryzyka (*HR*=1,24). Sugeruje to niekorzystną rolę użytego w tym badaniu progestagenu (octan medroksyprogesteronu) w kontekście wpływu HTZ na sutek. A zatem z punktu widzenia bezpieczeństwa przewlekłej progestagenoterapii niezwykle ważne jest zastosowanie w złożonej terapii hormonalnej progestagenu o jak najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa dla gruczołu piersiowego. Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących wpływ różnych gestagenów na ryzyko raka piersi u kobiet około- i pomenopauzalnych. Istnieją jednak przesłanki wynikające z badań eksperymentalnych, wskazujące na istnienie takich różnic. Progestageny z grupy SEEM (selektywne modulatory enzymów metabolizmu estrogenów) zmniejszają miejscowe wytwarzanie w sutku estrogenów o dużej aktywności biologicznej dzięki hamowaniu sulfataz, 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej i aromatazy oraz stymulacji enzymów rozkładających estrogeny (sulfotransferaza). Ponadto w badaniach na estrogenowrażliwych liniach komórkowych raka sutka wykazano, że gestageny w połączeniu z estradiolem różnią się w zakresie aktywności proliferacyjnej i antyapoptycznej. Jedyną kombinacją estrogenowo-progestagenową, co do której wykazano w badaniach eksperymentalnych hamowanie proliferacji z jednoczesną intensyfikacją apoptozy komórek raka piersi jest zestawienie estradiolu z dydrogesteronem.

W zakresie niekorzystnego wpływu progestagenów na gruczoł piersiowy należy również pamiętać o potencjalnym wpływie na profil bezpieczeństwa progestagenoterapii takich czynników, jak dawka hormonu, droga jego podawania, czas trwania ekspozycji tkanek na hormon oraz osobniczych predyspozycji pacjentki do nowotworzenia w obrębie piersi.

Bardzo ważne jest, by progestagen zastosowany do ochrony endometrium w HTZ nie antagonizował ko-

rzystnego działania estrogenu, np. w zakresie działania osteoprotekcyjnego czy optymalizacji lipidogramu.

Poza wyborem rodzaju gestagenu ogromną rolę odgrywa jego dawka. Poprzez zastosowanie minimalnie skutecznych dawek estrogenu można jednocześnie uzyskać efektywną ochronę endometrium przy użyciu mniejszych dawek gestagenu.

Progestageny można podawać następującymi drogami:

- doustnie,
- domięśniowo,
- przezskórnie,
- przezśluzówkowo (*jama ustna, pochwa, jama macicy*).

Dla potrzeb hormonalnej terapii zastępczej najczęściej podaje się progestageny drogą doustną lub przezskórną. Domaciczne podawanie progestagenu stanowi alternatywę jego podawania systemowego w ochronie endometrium przed stymulacją estrogenową podczas HTZ.

Podczas złożonej, estrogenowo-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej rekomenduje się stosowanie gestagenów metodą sekwencyjną lub ciągłą. W okresie przejścia menopauzalnego występuje dysregulacja produkcji endogennych estrogenów i progesteronu. Aby uzyskać regularne krwawienia z odstawienia, należy stosować preparaty sekwencyjne, najlepiej z progestagenem o silnej aktywności biologicznej, co zapewnia optymalną kontrolę cyklu. W czasie leczenia sekwencyjnego należy podawać odpowiednią dawkę progestagenu przez 10 do 14 dni każdego miesiąca. W okresie pomenopauzalnym można zalecić ciągłe leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, niewywołujące krwawień.

Dane dotyczące długoterminowej ochrony endometrium za pomocą progestagenu podawanego w tzw. długim cyklu (np. przez 14 dni raz na 3 mies.) są, jak dotąd, niejednoznaczne.

Podsumowując, dla bezpieczeństwa przewlekłej progestagenoterapii kluczowe znaczenie ma wybór progestagenu, dającego jak najmniejsze ryzyko działań niepożądanych.