

Porównanie skuteczności i tolerancji dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17β -estradiolu oraz dydrogesteron lub octan noretisteronu zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych

Comparison of effectiveness and tolerability of two oral low-dose formulations containing 1 mg of 17β -estradiol and either dydrogesterone or norethisterone acetate applied as continuous combined hormonal therapy in peri- and postmenopausal women

Tomasz Paszkowski

III Katedra i Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopauzalny 2006; 6: 367–373

Streszczenie

Cel badania: Porównawcza ocena eliminacji objawów zespołu menopauzalnego oraz profilu tolerancji i wpływu na jakość życia dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17β -estradiolu oraz dydrogesteron lub octan noretisteronu, zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych.

Materiał i metody: Populację badaną stanowiło 60 kobiet w wieku 45–55 lat, kwalifikujących się do hormonalnej terapii zastępczej, które podzielono na II równe grupy otrzymujące w złożonej ciągłej terapii hormonalnej preparaty Femoston Conti[®] lub Activelle[®]. Analizie poddano różnice między grupami w zakresie następujących parametrów ocenianych podczas 3 mies. terapii: nasilenie objawów wypadowych oceniane wg skali Greene'a, występowanie stanów depresyjnych, które oceniano przy pomocy skali Becka, jakość życia seksualnego oceniana kwestionariuszem *Female Sexual Function Index*, występowanie objawów niepożądanych terapii.

Wyniki i wnioski: 1. Doustna niskodawkowa terapia hormonalna zarówno z dydrogesteronem, jak i octanem noretisteronu skutecznie i szybko eliminuje objawy wypadowe pochodzenia naczynioruchowego oraz psychogenne. 2. Zastosowanie w ramach niskodawkowej terapii hormonalnej progestagenu o silnej aktywności biologicznej, jakim jest octan noretisteronu rzadziej skutkuje nieprawidłowymi krwawieniami/plamieniami z macicy w pierwszych 12 tyg. terapii, w porównaniu z zastosowaniem w tym celu dydrogesteronu. 3. Po 3 mies. terapii niskodawkowym preparatem do złożonej ciągłej HTZ zawierającym 1 mg estradiolu oraz 0,5 mg octanu noretisteronu znamienne wzrasta zainteresowanie pacjentek aktywnością seksualną.

Słowa kluczowe: niskodawkowa hormonalna terapia zastępcza, dydrogesteron, octan noretisteronu, jakość życia, profil tolerancji

Summary

Objective: To compare the effectiveness and tolerability profile of two oral low-dose formulations containing 1 mg of 17β -estradiol and either dydrogesterone or norethisterone acetate applied as continuous combined hormonal therapy (ccHT) in peri- and postmenopausal women.

Material and methods: The studied population consisted of 60 peri- or postmenopausal women aged 45-55 qualified for the continuous combined hormonal therapy. The patients were divided in two equally numerous groups receiving either Femoston Conti[®] or Activelle[®]. The following parameters were evaluated during the

3 months observation period: menopausal symptoms (Greene Scale), depressive mood (Beck's Inventory), sexual life quality (Female Sexual Function Index) and the presence of unwanted effects.

Results and conclusions: 1. Low-dose oral hormonal therapy with the use of 1 mg estradiol and either dydrogesterone or norethisterone acetate (NETA) effectively and rapidly eliminates climacteric symptoms of both vasomotoric and psychogenic character. 2. The use of biologically strong progestagen, such as NETA, in ccHT results in better bleeding profile as compared to the use of dydrogesterone. 3. After 3 months of treatment with low dose formulation for ccHT containing 1 mg of estradiol and 0.5 mg of NETA, libido improves significantly.

Key words: low-dose hormonal replacement therapy, dydrogesterone, norethisterone acetate, quality of life, tolerability

Wstęp

Kiedy w drugiej połowie lat 40. bieżącego stulecia pojawiły się w USA pierwsze preparaty do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), zawierające skoniugowane estrogeny pochodzące z moczu ciężarnych klaczy (CEE), nikt nie przypuszczał, że w ten sposób ustalona zostanie na ok. 30 lat dawka standardowa estrogeny w terapii zastępczej na poziomie 1,25 mg CEE. Zastosowanie dawek niższych stało się możliwe po opublikowaniu w roku 1975 dowodów na efektywność działania osteoprotekcyjnego dawki 0,6 mg CEE. Prawdziwy początek ery niskich dawek w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) to rok 1990, kiedy to podczas VI Kongresu Menopauzalnego w Bangkoku temat ten był jednym z wiodących. Pojawia się wówczas w literaturze fachowej termin *compliance*, będący miarą świadomej akceptacji terapii przez pacjentkę. Termin ten jest do dnia dzisiejszego jednym z ważniejszych mierników skuteczności HTZ. Gwałtowny wzrost popularności niskodawkowej HTZ obserwujemy od ok. 7 lat – literatura przedmiotu przynosi coraz więcej dowodów na zadowalającą skuteczność i lepszą tolerancję hormonalnej terapii zastępczej, opartej na niskich dawkach steroidów [1].

Termin *niskodawkowa HTZ* odnosi się, wg współczesnych kryteriów, do schematów hormonosubstytucji zawierających następujące dawki estrogenów [2]:

- 0,5–1 mg estradiolu (E_2) doustnie,
- 0,3–0,45 mg estrogenów skoniugowanych (CEE) doustnie,
- 25–27,5 μ g E_2 transdermalnie.

Sceptyczne podejście do niskodawkowej HTZ spowodowane było na początku wątpliwościami, czy dawki estrogenów o połowę niższe od wówczas rutynowo stosowanych będą skuteczne w znoszeniu objawów wypadowych oraz w kardio- i osteoprotekcji. Opublikowano coraz więcej dowodów klinicznych wskazujących na to, że obawy te były bezpodstawne [2,3].

Okazuje się, że HTZ przy użyciu 1 mg estradiolu (E_2) doustnie czy 25 mikrogramów E_2 przezskórnie znacząco poprawia jakość życia pacjentek cierpiących z powodu objawów wypadowych. Uzyskanie tego celu w większo-

ści przypadków, nie wymaga zastosowania dużych dawek estrogeny. Po 2 tyg. podawania niskoestrogennej tabletki zawierającej 1 mg E_2 uzyskiwano znamienne obniżenie wartości indeksu Kuppermana, która to wartość jest skorelowana z nasileniem objawów wypadowych [4]. Po 4 tyg. terapii niskodawkowej odsetek kobiet, u których znamienne obniżył się indeks Kuppermana, był ponaddwukrotnie wyższy aniżeli w grupie otrzymującej *placebo* i, co ciekawsze, nie różnił się znamienne od wartości charakteryzującej grupę otrzymującą 2-krotnie wyższą dawkę estrogeny. Rośnie liczba i siła dowodowa doniesień, wskazujących na skuteczną osteoprotekcję za pomocą niskodawkowej HTZ. Po 2 latach doustnej HTZ przy użyciu 1 mg E_2 oraz 0,5 mg octanu noretisteronu (NETA) gęstość kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego wzrasta o 5,9% w porównaniu z *placebo* [5].

Po 2 latach hormonosubstytucji niską dawką estrogeny (1 mg E_2) stwierdzono wzrost BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego (o niespełna 6%), biodra (o ponad 4%) oraz dystalnego odcinka kości promieniowej (o 2%) [6]. W tym samym okresie u pacjentek otrzymujących *placebo* stwierdzono spadek gęstości masy kostnej w analogicznych odcinkach szkieletu o odpowiednio 1,2, 1,0 i 0,6%.

Również w zakresie kardioprotekcyjnego działania estrogenosubstytucji, istnieją dowody na skuteczność niskiej dawki hormonów. Samsioe i wsp. [7] stwierdzili indukowanie korzystnych, w kontekście aterogenezy, zmian lipidogramu przez niskoestrogenną doustną HTZ – zaobserwowali spadek cholesterolu całkowitego o ok. 0,6 mmol/l oraz LDL-cholesterolu o ok. 0,5 mmol/l w porównaniu z pacjentami otrzymującymi *placebo*.

Względy bezpieczeństwa, brane pod uwagę przy wyborze terapii niskodawkowej, to wg rekomendacji PTG przesłanki, wskazujące na mniejsze ryzyko raka sutka i mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz mniejsze obciążenia metabolizmu wątroby [3].

Zastosowanie niskich dawek hormonów powoduje, zgodnie z przesłankami teoretycznymi, lepszą tolerancję HTZ [3]. Jednym z najbardziej wiarygodnych, spośród opublikowanych dotychczas dowodów na poparcie tej tezy, jest doniesienie Notelovitza [8]. Autor ten porów-

nał występowanie jakichkolwiek objawów niepożądanych podczas HTZ przy użyciu doustnych dawek 2 mg i 1 mg E₂ w porównaniu do *placebo*. Niska dawka estradiolu (1 mg) powodowała, w odróżnieniu do dawki 2-krotnie wyższej, występowanie objawów ubocznych z niezamiennie różną częstością aniżeli w grupie otrzymującej *placebo*.

Przy zastosowaniu niskiej dawki estrogenu można pozwolić sobie na użycie odpowiednio zredukowanej dawki progestagenu, uzyskując zadowalającą protekcję endometrium, a jednocześnie zmniejszając zagrożenie objawami niepożądanymi HTZ, zależnymi od gestagenów. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w rekomendacji z 2006 r. zwraca uwagę na optymalny wybór progestagenu do HTZ. Poza względami bezpieczeństwa bardzo ważne jest, by progestagen zastosowany do ochrony endometrium w HTZ nie antagonizował korzystnego działania estrogenu, np. w zakresie działania osteoprotekcyjnego czy optymalizacji lipidogramu [9]. Mając na uwadze wagę tego problemu zaplanowano niniejsze badanie.

Cel badania

Celem badania była porównawcza ocena eliminacji objawów zespołu menopauzalnego oraz profilu tolerancji i wpływu na jakość życia dwóch doustnych preparatów niskodawkowych, zawierających 1 mg 17β-estradiolu oraz dydrogesteron lub octan noretisteronu, zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych.

Materiał i metody

Populację badaną stanowiło 60 kobiet w wieku 45–55 lat, kwalifikujących się do hormonalnej terapii zastępczej, które podzielono na dwie równe grupy, otrzymujące w złożonej ciągłej terapii hormonalnej preparaty Femoston Conti® (1 mg E₂ i 5 mg dydrogesteronu [DSG]; Solvay Pharma) lub Activelle® (1 mg E₂ oraz 0,5 mg octanu noretisteronu [NETA]; Novo Nordisk). Tab. I zawiera charakterystykę badanej populacji. Porównywane grupy

nie różniły się od siebie w zakresie wieku, indeksu masy ciała, liczby miesięcy od menopauzy w momencie inicjacji leczenia, rodności oraz nasilenia objawów wypadowych. Obserwacja trwała 3 mies. i obejmowała 4 wizyty.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu,
 - wiek pacjentki 45–55 lat,
 - obniżenie jakości życia w związku z występowaniem objawów wypadowych określona na podstawie skali Greene'a (wynik >30 pkt).
- W badaniu przyjęto następujące kryteria wyłączenia z badania:
- kobiety w ciąży, w połogu, kobiety w wieku rozrodczym,
 - przeciwwskazania do zastosowania złożonej ciągłej terapii hormonalnej drogą doustną,
 - przyjmowanie leków hormonalnych podczas ostatnich 3 mies.,
 - rak sutka, rak narządów płciowych,
 - nieprawidłowe krwawienie z jamy macicy o niewyjaśnionej etiologii,
 - nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych leków,
 - dodatni wywiad w kierunku alkoholizmu, narkomanii i uzależnień,
 - udział pacjentki w innym badaniu klinicznym podczas ostatnich 3 mies.,
 - stan po histerektomii lub/i obustronnej ooforektomii,
 - palenie tytoniu,
 - BMI >30,
 - nieprawidłowy wynik mammografii wymagający diagnostyki zabiegowej.

Analizie poddano różnice między grupami zaobserwowane w obserwacji 3-miesięcznej w zakresie następujących parametrów (punktów końcowych badania):

- poprawa w zakresie nasilenia objawów wypadowych ocenianego wg skali Greene'a [10],
- poprawa w zakresie stanów depresyjnych, których występowanie i nasilenie oceniano przy pomocy skali Becka [11],
- poprawa jakości życia seksualnego oceniana przy użyciu kwestionariusza *Female Sexual Function Index* (FSFI) [12],

Tab. I. Charakterystyka badanej grupy kobiet

Parametr	E2+NETA n=30	E2+DSG n=30
wiek	52 (47–56)*	51 (48–55)
BMI	27,0 (20,1–34,1)	26,7 (20,4–33,9)
liczba mies. po menopauzie	14 (2–84)	12 (4–79)
rodność	2 (0–5)	2 (0–4)
liczba punktów w badaniu skalą Greene'a	42 (31–53)	41 (32–52)

*mediana i rozstęp wartości

- profil krwawień z macicy podczas terapii analizowany w oparciu o dzienniczek pacjentki,
- występowanie innych niż krwawienia z macicy objawów niepożądanych (na podstawie analizy zapisów w dzienniczku pacjentki).

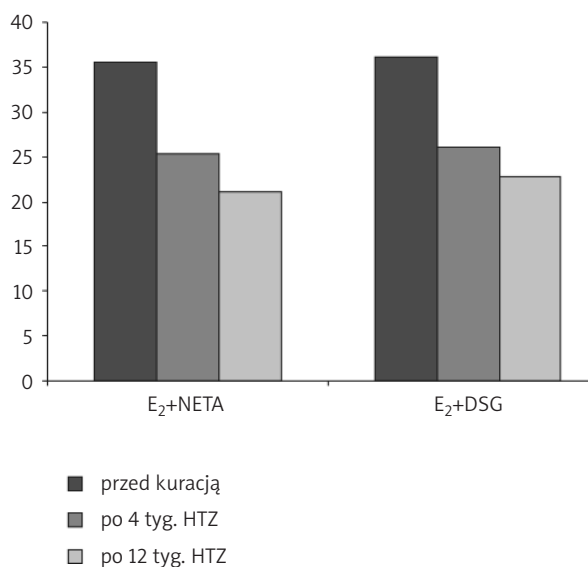
W odniesieniu do pacjentek zakwalifikowanych do badania stosowano standardowe zalecenia do wdrażania i prowadzenia hormonalnej terapii zastępczej [2, 3, 9].

Uzyskany materiał poddano analizie statystycznej przy użyciu metod nieparametrycznych, takich jak test chi-kwadrat, test Manna-Whitney'a oraz test Wilcozona. Za znamienne statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Ryc. 1. przedstawia wyniki oceny jakości życia za pomocą skali Greene'a podczas terapii porównywanymi preparatami.

W grupie otrzymującej E2+NETA po miesiącu kuracji znamienne zmniejszyło się nasilenie objawów wypadowych – wskaźnik punktowy wg skali Greene'a obniżył się średnio o 29,1%. Dalszą poprawę jakości życia zanotowano u tych pacjentek po kolejnych 2 mies. kuracji (liczba punktów w skali Greene'a spadła między 4. a 12. tyg. terapii średnio o 16,6%). Ogółem po 3 mies. terapii nasilenie objawów wypadowych mierzone skalą Greene'a zmniejszyło się w grupie kobiet otrzymujących Activelle® średnio o 40,1%. Korzystne zmiany w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą skali Greene'a w okresie pierwszych 3 mies. terapii preparatem Activelle® były istotne statystycznie ($p = 0,011$).

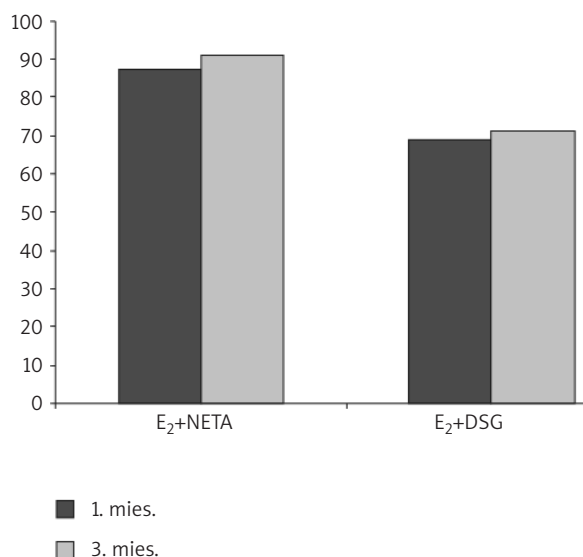


Ryc. 1. Ocena jakości życia za pomocą skali Greene'a przed wdrożeniem HTZ oraz po 1 i 3 mies. jej prowadzenia, w zależności od użytego preparatu (E₂+NETA – Activelle®; E₂+DSG – Femoston Conti®)

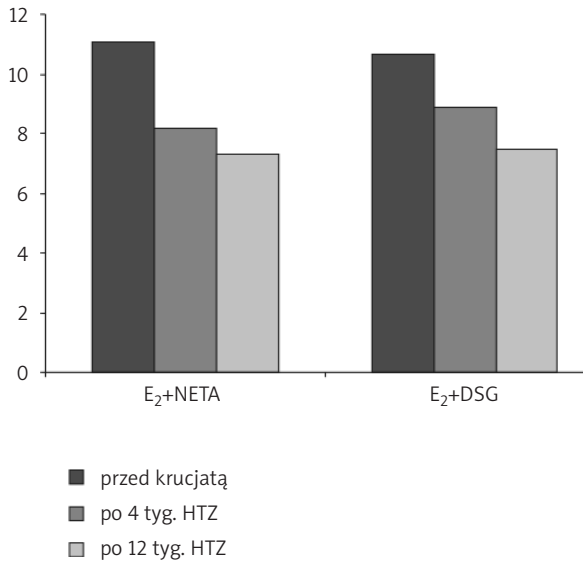
Również w przypadku pacjentek otrzymujących E₂+DSG miała miejsce znamienne poprawa jakości życia, ocenianej w oparciu o skalę Greene'a (spadek wskaźnika punktowego średnio o 36,8% w ciągu 3 mies. terapii; $p = 0,084$). Różnica między porównywanymi grupami w zakresie zmiany wskaźnika punktowego w skali Greene'a po 1 i 3 mies. terapii była losowa.

W obu porównywanych grupach pacjentek zaobserwowano znamienne poprawę w zakresie nastroju mierzoną za pomocą skali depresji Becka. Po 3 mies. terapii miał miejsce spadek indeksu punktowego skali depresji Becka w grupie otrzymującej E₂+NETA średnio o 40,8% ($p = 0,023$) zaś w grupie stosującej E₂+DSG średnio o 36,8% ($p = 0,042$). W badanej populacji kobiet zmiany w zakresie wyniku badania przy użyciu skali Becka po 4 i 12 tyg. terapii nie zależały od rodzaju zastosowanego leku (ryc. 2.).

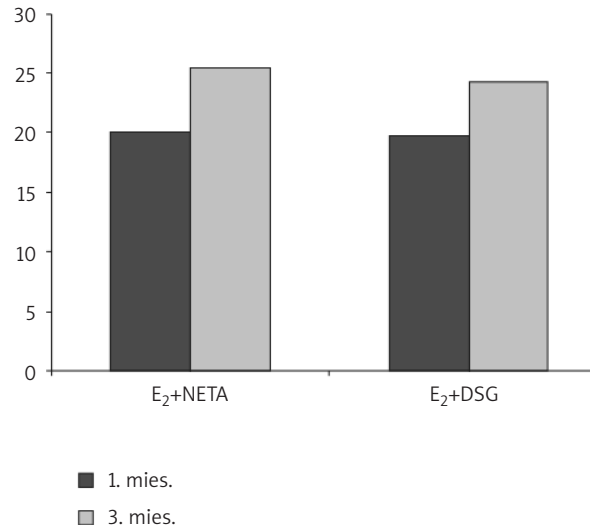
Analiza profilu krwawień z macicy wykazała znamienne różnice między porównywanymi grupami pacjentek. W grupie otrzymującej preparat z octanem noretisteronu, 87,2% pacjentek nie krwawiło/plamiło z macicy w pierwszym cyklu terapii, podczas gdy w grupie otrzymującej preparat z dydrogesteronem odsetek ten wyniósł 69,1% – różnica okazała się być znamienne statystycznie ($p = 0,011$). W 3. mies. terapii odsetki pacjentek otrzymujących Activelle® i Femoston-Conti®, u których nie występowało plamienie/krwawienie z macicy wynosiły odpowiednio 90,9 i 71,3% – różnica ta była znamienne statystycznie na poziomie $p = 0,008$. Ryc. 3. przedstawia opisane wyżej różnice.



Ryc. 2. Zmiany w zakresie nastroju oceniane za pomocą skali depresji Becka przed wdrożeniem HTZ oraz po 1 i 3 mies. jej prowadzenia, w zależności od użytego preparatu (E₂+NETA – Activelle®; E₂+DSG – Femoston Conti®)



Ryc. 3. Odsetek pacjentek bez krwawień/plamień z macicy w pierwszym i trzecim cyklu terapii w zależności od użytego preparatu (E₂+NETA – ActiVelle®; E₂+DSG – Femoston Conti®)



Ryc. 4. Wyniki badania ogólnej jakości życia seksualnego kwestionariuszem FSFI w obu grupach. odniach jej prowadzenia. E₂+NETA – ActiVelle®; E₂+DSG – Femoston Conti®

Jakość życia seksualnego, oceniana za pomocą kwestionariusza FSFI uległa w obu grupach po 3 mies. terapii poprawie. Suma punktów uzyskana w badaniu kwestionariuszem FSFI była po 3 mies. terapii wyższa średnio o 26,3% u pacjentek otrzymujących preparat z octanem noretisteronu zaś o 22,2% wyższa u kobiet przyjmujących preparat z dydrogesteronem. Zaobserwowane różnice znajdowały się na granicy znaczącości statystycznej (grupa otrzymująca ActiVelle® – $p=0,052$, grupa przyjmująca Femoston-Conti® – $p=0,058$). Ryc. 4. przedstawia wyniki badania kwestionariuszem FSFI w obu grupach pacjentek przed wdrożeniem terapii i po 12 tyg. jej prowadzenia.

W odniesieniu do całkowitej liczby punktów w badaniu kwestionariuszem FSFI różnice między grupami były niezamienne statystycznie. Po przeanalizowaniu oddzielnie 6 elementów składających się na jakość życia seksualnego, a będącym przedmiotem badania w kwestionariuszu FSFI (pożądanie seksualne/zainteresowanie aktywnością seksualną, podniecenie, nawilżenie pochwy, orgazm, satysfakcja ze współżycia i dolegliwości bólowe podczas współżycia) okazało się, że poziom znaczącości statystycznej osiągnęła różnica między stanem sprzed kuracji a stanem po 3 mies. jej prowadzenia jedynie w przypadku analizy pożądania seksualnego i tylko w odniesieniu do pacjentek otrzymujących ActiVelle®. U pacjentek tych wynik punktowy badania w jego części odnoszącej się do libido wzrósł znacząco ze średniej wartości 2,2 do wartości średniej 3,8 ($p=0,038$). W grupie przyjmującej preparat z dydrogesteronem zmiana ta nie spełniała przyjętego kryterium znaczącości statystycznej ($p=0,052$). U pacjentek otrzymują-

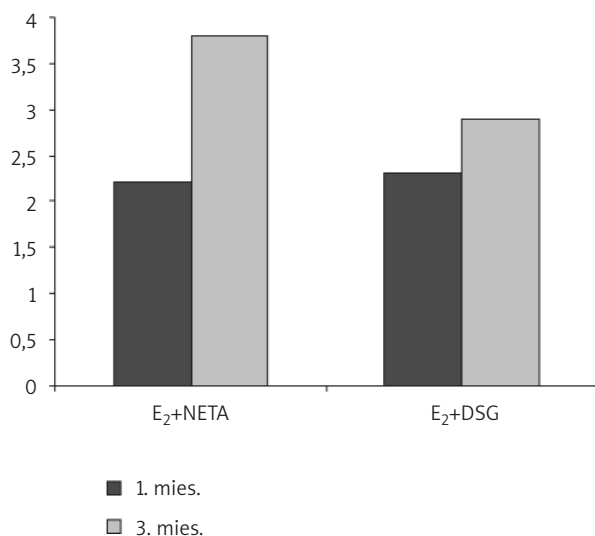
cych ActiVelle® średni wzrost zainteresowania aktywnością seksualną (oceniany jako różnica wyników badania kwestionariuszem FSFI w jego części poświęconej libido między stanem po 3 mies. prowadzenia HTZ a stanem sprzed terapii) był znacząco większy aniżeli u pacjentek przyjmujących preparat z dydrogesteronem ($p=0,044$). Ryc. 5. zawiera porównanie zmian w zakresie libido po 3 mies. terapii w obu grupach pacjentek.

Częstość występowania mastalgii w 1. mies. terapii była identyczna w obu porównywanych grupach (13,3%). W 3. cyklu terapii odsetek pacjentek odczuwających bolesność piersi był znikomy – w grupie kobiet otrzymujących ActiVelle® dolegliwość tę odczuwała tylko 1 pacjentka, podczas gdy wśród pacjentek otrzymujących Femoston-Conti® – żadna. W badanej populacji kobiet nie zaobserwowano w trakcie 3-miesięcznej obserwacji występowania innych objawów niepożądanych HTZ.

Dyskusja

Wyniki badań własnych potwierdzają skuteczność niskodawkowej terapii hormonalnej, prowadzonej drogą doustną w eliminowaniu objawów wypadowych zarówno wazomotortycznych, jak i psychogennych, pogarszających jakość życia pacjentek. Wysoce znaczącą poprawę zanotowano stosując zarówno preparat z octanem noretisteronu, jak i dydrogesteronem.

Analizując wpływ wdrożonych terapii na jakość życia seksualnego stwierdzono korzystny trend w odniesieniu do obu preparatów. Znaczącą statystycznie poprawę zarejestrowano jednak tylko w przypadku pacjentek



Ryc. 5. Wyniki badania kwestionariuszem FSFI jakości życia seksualnego w zakresie pożądania/zainteresowania aktywnością seksualną w obu grupach pacjentek przed wdrożeniem terapii i po 12 tyg. jej prowadzenia. E₂+NETA – Activelle®; E₂+DSG – Femoston Conti®

otrzymujących preparat z NETA, jeżeli chodzi o ich zainteresowanie aktywnością seksualną. Wynik ten jest zgodny z literaturą przedmiotu gdzie podnosi się korzystny wpływ aktywności androgennej octanu noretisteronu na libido [13].

Znamienne różnice na korzyść preparatu z octanem noretisteronu zaobserwowano w zakresie tolerancji terapii hormonalnej, szczególnie w odniesieniu do występowania działania niepożądanego w postaci krwawienia/plamienia z macicy.

W literaturze przedmiotu coraz częściej pojawia się pytanie: *jeżeli HTZ po menopauzie poprawia jakość życia, to dlaczego 80% kobiet, u których ją wdramy, decyduje się ją przerwać w ciągu pierwszych 2 lat jej trwania?* [14]. W poszukiwaniu odpowiedzi na to pytanie Karakoc i Erenus [15] stwierdzili, że u podłoża decyzji o zaprzestaniu HTZ w olbrzymiej większości leży występowanie objawów ubocznych terapii. Najczęstszą przyczyną dyskontynuacji HTZ jest występowanie nieprawidłowych krwawień z macicy. Z tego powodu rezygnuje z kontynuowania HTZ aż 44,8% pacjentek [15]. Skala problemu jest duża, albowiem podawane w literaturze przedmiotu odsetki kobiet, u których występują z macicy podczas pierwszych 3 mies. zcHTZ wahają się od kilkunastu do ponad 80% [16–18]. Wraz z upływem czasu odsetek ten maleje. Po upływie 3 mies. u ponad 80% kobiet otrzymujących zcHTZ nie występują krwawienia z macicy. Po 6 mies. HTZ z ciągłą progestagenoterapią atrofię endometrium stwierdzono u 70%, zaś po 18 mies. u 100% [19].

Jedną z najważniejszych przyczyn krwawień podczas zcHTZ jest zastosowanie nieoptymalnej, źle dobranej

do indywidualnego profilu pacjentki kompozycji hormonów [20]. Szczególnie dużo uwagi poświęca się w tym kontekście progestagenom. Należy pamiętać, że gestageny różnią się między sobą potencjałem antyproliferacyjnym [21]. A zatem nie tylko dawka, ale i rodzaj progestagenu wpływa na ryzyko występowania nieprawidłowych krwawień podczas HTZ. Progestageny zmniejszają liczbę receptorów estrogennych, zmniejszają syntezę DNA, modyfikują aktywność czynników wzrostu, indukują aktywność 17β-dehydrogenazy – w ten sposób zmniejszając onkogenny potencjał estrogenów w odniesieniu do tak wysoce estrogenozależnej tkanki, jaką jest śluzówka macicy [4]. Opublikowane niedawno doniesienie badaczy szwedzkich wskazuje, że ryzyko powstania procesów rozrostowych endometrium podczas złożonej HTZ jest większe, gdy stosowane są pochodne progesteronu, zaś jest ono niższe, jeżeli używa się gestagenów pochodnych testosteronu [22]. Wyniki uzyskane w tym badaniu wydają się potwierdzać tę tezę.

Jednym z najczęstszych objawów ubocznych HTZ jest bolesne obrzmienie piersi. Użycie niższych dawek estrogenów skutkuje lepszą tolerancją w zakresie tego objawu. Umiarkowana lub znacznego stopnia mastalgia występowała podczas podawania doustnej HTZ w dawce 1 mg E₂/0,5 mg NETA 7-krotnie rzadziej niż u pacjentek otrzymujących 2-krotnie wyższą dawkę hormonów (2 mg E₂ + 1 mg NETA) [23]. W materiale własnym potwierdziliśmy dobry profil tolerancji w zakresie mastalgii obu badanych preparatów niskodawkowych.

Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają zalety octanu noretisteronu w doustnej niskodawkowej terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. Dane z literatury przedmiotu wskazują na następujące korzyści zastosowania NETA jako gestagenu w hormonalnej terapii zastępczej:

- NETA powoduje już w małych dawkach skuteczne zabezpieczenie przed przerostem śluzówki macicy podczas estrogenoterapii i daje w ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej najlepszy profil krwawień [24],
- NETA zmniejsza niekorzystny wpływ doustnego estradiolu na wzrost prozapalnych markerów aterogenezy [25],
- NETA wykazuje własne, niezależne od estrogenów i synergistyczne działanie osteoprotekcyjne [26],
- NETA, w przeciwieństwie do innych progestagenów, silnie obniża poziom trójglicerydów w surowicy oraz znacząco obniża poziom lipoproteiny (a) (o blisko 20%) i apolipoproteiny B [27, 28],
- NETA, w przeciwieństwie do pochodnych progesteronowych, nie stymuluje receptora trombinowego, ponieważ nie ma własności glikokortykoidowych – wiąże się to z relatywnie niskim ryzykiem zakrzepicy zarówno żyłnej, jak i tętniczej [29],
- NETA, zwłaszcza w schemacie terapii ciągłej, zmniejsza liczbę incydentów mastodyinii i mastopatii [30],
- NETA jako pochodna 19-nortestosteronu wpływa korzystnie na nastrój i libido [13, 31],

- NETA, w przeciwieństwie do innych progestagenów, nie wpływa na tolerancję glukozy i nie upośledza insulinowrażliwości [32, 33].

Wnioski

1. Doustna niskodawkowa terapia hormonalna zarówno z dydrogesteronem, jak i octanem noretisteronu skutecznie i szybko eliminuje objawy wypadowe pochodzenia naczynioruchowego oraz psychogenne.
2. Zastosowanie w ramach niskodawkowej terapii hormonalnej progestagenu o silnej aktywności biologicznej, jakim jest octan noretisteronu, rzadziej skutkuje nieprawidłowymi krwawieniami/plamieniami z macicy w pierwszych 12 tyg. terapii w porównaniu z zastosowaniem w tym celu dydrogesteronu.
3. Po 3 mies. terapii niskodawkowym preparatem do złożonej ciągłej HTZ zawierającym 1 mg estradiolu oraz 0,5 mg octanu noretisteronu znamienne wzrasta zainteresowanie pacjentek aktywnością seksualną.

Piśmiennictwo

1. Paszkowski T, Wojewoda K. Nowe trendy w hormonalnej terapii zastępczej – czy więcej znaczy lepiej. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 2-5.
2. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; 7: 210-216.
3. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania terapii hormonalnej wieku menopauzalnego. Problem dawki HT wieku menopauzalnego. *Gin po Dypl.* Wydanie specjalne 2006: 19-20.
4. Roux C, Pelissier C, Fichtenbaum J, et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 241-8.
5. Prestwood KM et al. The effect of low dose micronized 17?-estradiol on bone turnover, sex hormone levels and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4462-9.
6. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al. A combination of low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 177-8.
7. Samsioe G et al. NAMS, Toronto 1998. Abstract book.
8. Notelovitz M. Optymalna dawka hormonów w ciągłej terapii estrogeno-gestagenowej dla łagodzenia objawów menopauzy. *Zeszyty Novo Nordisk* 1998; 12: 17-21.
9. Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej. *Ginekologia po Dyplomie.* Wydanie specjalne 2006: 21-2.
10. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31.
11. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8: 77-100.
12. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital Therapy* 2000; 26: 191-208.
13. Sherwin B. Sex hormones and psychological functioning in post menopausal women. *Exp Gerontol* 1994, 29:304, 423-430.
14. Barrett-Conor E. Evidence-based menopausal health: what's new. 4th International Symposium "Women's Health and Menopause – new Startegies; improved quality of life". Washington DC, May 19-23, 2001. Abstract Book: 29.
15. Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5: 102-6.
16. Daren M. Hormonal replacement regimens and bleeding. *Maturitas* 2000; 34 (S1); 17-23.
17. Daren M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, et al. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous estradiol and norethisterone acetate in replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 299-306.
18. Sobczuk A. Hormonalna terapia zastępcza a problem krwawień. W: *Menopauza* (red. T. Pertyński). Wyd. ADI, Łódź 2001: 99-109.
19. Magos AL, Brincat M, Studd JW, et al. Amenorrhoea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestagen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 496-9.
20. Paszkowski T. Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej – próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania. *Przeegl Menopauz* 2002; 3:26-32.
21. King RJ, Whitehead ML. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986; 46: 1062-6.
22. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.
23. von Holst T. Is sequential HRT still the standard for perimenopausal women? International Symposium "New Trends in the Treatment of the Menopause". Monte Carlo, 2001. Abstract: 4.
24. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, et al. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy? *Lancet* 1994; 344: 979-82.
25. Tugrul S, Yildirim G, Pekin O, et al. Comparison of two forms of continuous combined hormone replacement therapy with respect to metabolic. *Arch Gynecol Obstet* 2006 Oct 19; [Epub ahead of print].
26. Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, et al. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestogen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985; 2: 800-1.
27. Tonstad S, Ose L, Gorbitz O, et al. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Int Med* 238 (1995) 39-47.
28. Kwok S, Charlton-Menys V, Pemberton P, et al. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 439-446.
29. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104:2826-31.
30. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, et al. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270-277.
31. Rapa D, Paszkowski T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 6-10.
32. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 36-42.
33. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, et al. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2003; 79: 550-5.