

## Wpływ przezskórnej sekwencyjnej terapii hormonalnej na profil hormonalny i lipidowy w surowicy krwi u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

### *The influence of sequential transdermal hormone therapy on serum hormone and lipids profile in perimenopausal women*

Violetta Skrzypulec, Violetta Rozmus-Warcholińska, Dariusz Zdun

Katedra Zdrowia Kobiety Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Nauk w Katowicach;  
kierownik Katedry: dr hab. med., prof. ŚAM Violetta Skrzypulec

Przeгляд Menopauzalny 2006; 6: 374–381

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena wpływu przezskórnej sekwencyjnej hormonalnej terapii na profil hormonalny i lipidowy w surowicy krwi u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięto udział 75 zdrowych kobiet w okresie okołomenopauzalnym w wieku 48–53 lat ( $51\pm 3$ ). HT w postaci transdermalnej sekwencyjnej (przez pierwsze 2 tyg. 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50  $\mu\text{g}/24$  godz., przez kolejne 2 tyg. cyklu 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50  $\mu\text{g}/24$  godz. + noretisteron 170  $\mu\text{g}/24$  godz.) była stosowana przez 6 mies.

**Wyniki:** Po 6-miesięcznej terapii wykazano nieznamienisty wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy w stosunku do wizyty 1. o 15,4%; stężenie trójglicerydów wynosiło  $1,6\pm 0,9$  mmol/l przed badaniem w porównaniu do  $1,8\pm 1,2$  mmol/l podczas 6. wizyty. Wykazano nieznamienisty spadek stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy w o 4%; stężenie cholesterolu całkowitego –  $6\pm 0,9$  mmol/l podczas 1. wizyty w porównaniu do  $5,9\pm 1,0$  mmol/l podczas 6. wizyty. Obserwowano również nieznamienisty spadek stężenia cholesterolu LDL w surowicy o 4,6%, stężenie cholesterolu LDL wynosiło  $3,7\pm 0,8$  mmol/l (1. wizyta) w porównaniu do  $3,5\pm 0,9$  mmol/l podczas 6. wizyty. Wykazano jedynie znamienisty statystycznie spadek stężenia cholesterolu HDL w surowicy o 17,2%; stężenie cholesterolu HDL wynosiło  $1,7\pm 0,4$  mmol/l podczas wizyty 1. w porównaniu do  $1,4\pm 0,3$  mmol/l podczas 6. Po 6-miesięcznej terapii wykazano znamienisty spadek stężenia FSH w surowicy krwi (z wartości początkowej  $65\pm 33$  mIU/ml do  $46\pm 29$  mIU/ml) oraz znamienisty wzrost stężenia 17-beta-estradiolu w surowicy krwi (z wartości początkowej  $44\pm 81$  pg/ml do  $189\pm 236$  pg/ml).

**Wnioski:** Badany schemat terapii hormonalnej wydaje się spełniać kryteria skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa w zakresie profilu hormonalnego i lipidowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

**Słowa kluczowe:** menopauza, hormonalna terapia, profil hormonalny, profil lipidowy

#### Summary

**Aim of the study:** The evaluation of the effect of sequential transdermal hormone therapy on serum hormone and lipids profile in perimenopausal women.

**Material and methods:** In a six-month (6 treatment periods, 28 days each) randomized study, 75 healthy postmenopausal women aged 48-53( $51\pm 3$ ) were assigned to receive 50 micrograms/day of continuous transdermal estradiol with sequential transdermal norethisterone acetate (NETA) in daily doses of 170 micrograms for in a single transdermal patch.

**Results:** Effects on coronary heart disease risk factors, such as reductions in total cholesterol (-4%;  $6\pm 0.9$  mmol/l at baseline an  $5.9\pm 1.0$  mmol/l at the end of the study), low-density lipoprotein cholesterol (-4.6%;  $3.7\pm 0.8$  mmol/l at baseline and  $3.6\pm 0.9$  mmol/l after treatment), triglycerides (-15.4%;  $1.6\pm 0.9$  mmol/l at baseline and  $1.8\pm 1.0$  mmol/l after treatment) and significant decrease of high-density lipoprotein cholesterol levels (-17.2%;  $1.7\pm 0.4$  mmol/l at

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. ŚAM Violetta Skrzypulec, Katedra Zdrowia Kobiety Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, tel. +48 32 208 87 30

baseline and  $1.4 \pm 0.3$  mmol/l after treatment) were measured in the treatment group. Nonsignificant decrease within FSH serum levels ( $65 \pm 33$  mIU/ml at baseline and  $46 \pm 29$  mIU/ml at the end of the study) and nonsignificant rise of 17 beta-estradiol ( $44 \pm 81$  pg/ml at baseline and  $189 \pm 236$  pg/ml at the end of the study) across treatment were observed.

**Conclusions:** Sequential transdermal estrogen/progestogen hormone therapy with estradiol/NETA appears to be effective and safe for serum hormone and lipids profile in perimenopausal women.

**Key words:** menopause, hormone therapy, serum hormone profile, serum lipid profile

## Wstęp

Obecnie istnieje wiele kontrowersji dotyczących stosowania hormonalnej terapii (HT). Badania *The Nurses' Health Studies* oraz *PEPI (Effects of Estrogen and Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors)* wykazały, że terapia estrogenowo-progestagenowa wywiera ogólnie korzystny wpływ na gospodarkę lipidową ( $\uparrow$ HDL,  $\downarrow$ LDL,  $\downarrow$ TCH), tylko niewielki niekorzystny wpływ na trójglicerydy ( $\uparrow$ TG) [1, 2]. Dotąd wiązano z nią duże nadzieje co do profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednak randomizowane badania kontrolne: WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*) zrewidowały poglądy na temat HT [3–5]. Zgodnie z rekomendacjami grupy ekspertów światowych nie należy obecnie stosować HT w standardowej dawce we wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia. Jeśli zmiany w układzie sercowo-naczyniowym już wystąpiły, rozpoczęcie HT może w 1. roku stosowania zwiększyć ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych (co dotyczy szczególnie tych kobiet, u których menopauza wystąpiła dużo wcześniej). Uważa się ponadto, że rozwój miażdżycy w okresie okołomenopauzalnym i wynikające stąd zagrożenie chorobą wieńcową zależą od czasu trwania niedoboru estrogenów. Co do profilaktyki pierwotnej, to wydaje się ona skuteczna i bezpieczna u zdrowych kobiet, u których rozpoczęto stosowanie HT przed okresem okołomenopauzalnym. Estrogeny opóźniają rozwój blaszek miażdżycowych w doświadczeniach na naczelnym poddańcu kastracji. Badania kliniczne wykazały ponadto korzystne działanie estrogenów na krążeniowe czynniki ryzyka, jak również funkcję naczyń wolnych od zmian miażdżycowych [6, 7].

## Cel pracy

Ocena wpływu przezskórnej sekwencyjnej hormonalnej terapii na profil hormonalny i lipidowy w surowicy krwi u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

## Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 75 kobiet w okresie okołomenopauzalnym w wieku 48–53 ( $51 \pm 3$ ) lat, które cierpiały z powodu dolegliwości klimakterycznych.

Do badania nie włączono pozostałych 23 kobiet, które nie spełniały kryteriów włączenia. Nie zakwalifikowano kobiet cierpiących na przewlekłe schorzenia, w tym lipoproteinemię lub przyjmujących leki, kobiet palących papierosy i stosujących inne używki. Celem tego było zminimalizowanie wpływu innych czynników poza hormonalnymi i konstytucjonalnymi na badane parametry.

Całą terapię odbyło 61 kobiet, 14 kobiet przedwcześnie zakończyło udział w badaniu. Hormonalna terapia w postaci transdermalnej sekwencyjnej (przez pierwsze 2 tyg. 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50  $\mu$ g/24 godz., przez kolejne 2 tyg. cyklu 4 plastry zawierające 17-beta-estradiol 50  $\mu$ g/24 godz. + noretisteron 170  $\mu$ g/24 godz.) była stosowana przez 6 miesięcy. Przed leczeniem oraz po 6 mies. leczenia została pobrana krew żylna (10 ml) w godzinach rannych (8.00–9.00) po 15 godz. od ostatniego posiłku. Krew została odstawiona na 2 godz. w temperaturze pokojowej celem uzyskania skrzepu, a następnie przetransportowana do laboratorium, gdzie próbki zostały odwirowane w wirówce (3000 obrotów/min przez 10 min) celem uzyskania surowicy. Z surowicy tej następnie zostały wykonane oznaczenia FSH, estradiolu w surowicy krwi, stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu InStat 0.3 (GraphPad, USA), kontroli wyników dokonano programem Prism 0.3 (GraphPad, USA), oceny statystycznej wyników poziomu FSH i 17-beta-estradiolu w surowicy krwi dokonano za pomocą testu nieparametrycznego dla wyników niesparowanych U Manna-Whitneya, natomiast stężeń trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL dokonano za pomocą testu t.

## Wyniki

### Wpływ terapii hormonalnej na stężenia trójglicerydów w surowicy krwi

W wartościach bezwzględnych wyniki różnią się, pomiar podczas 6. wizyty wykazał wzrost poziomu trójglicerydów w surowicy w stosunku do wizyty 1. o 15,4%, ale nie na tyle, by wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie. Stężenie trójglicerydów wynosiło  $1,6 \pm 0,9$  mmol/l podczas 1. wizyty w porównaniu do  $1,8 \pm 1,2$  mmol/l podczas 6. Analiza statystyczna nie wykazała

znamiennej statystycznie różnicy w poziomie trójglicerydów w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. I).

#### **Wpływ terapii hormonalnej na stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi**

W wartościach bezwzględnych wyniki różnią się, pomiar podczas wizyty 6. wykazał spadek poziomu całkowitego cholesterolu w surowicy w stosunku do wizyty 1. o 4%, ale nie na tyle, by wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło  $6,0 \pm 0,9$  mmol/l podczas wizyty 1. w porównaniu do  $5,9 \pm 1,0$  mmol/l w czasie 6 wizyty. Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w poziomie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. II).

#### **Wpływ terapii hormonalnej na stężenia frakcji LDL-cholesterolu w surowicy krwi**

W wartościach bezwzględnych wyniki różnią się, pomiar podczas 6. wizyty wykazał spadek poziomu cholesterolu LDL w surowicy w stosunku do wizyty 1. o 4,6%, ale nie na tyle, by wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie. Stężenie cholesterolu LDL wynosiło  $3,7 \pm 0,8$  mmol/l podczas 1. wizyty w porównaniu do  $3,5 \pm 1,0$  mmol/l podczas wizyty 6. Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w poziomie cholesterolu LDL w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. III).

#### **Wpływ terapii hormonalnej na stężenia frakcji HDL-cholesterolu w surowicy krwi**

W wartościach bezwzględnych wyniki różnią się, pomiar podczas wizyty 6. wykazał istotny statystycznie spadek poziomu cholesterolu HDL w surowicy w stosunku do wizyty 1. o 17,2%. Stężenie cholesterolu HDL wynosiło  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l podczas 1. wizyty w porównaniu do  $1,4 \pm 0,3$  mmol/l podczas wizyty 6. Analiza statystyczna wykazała znamiennej statystycznie różnicę w poziomie cholesterolu HDL w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. IV).

#### **Wpływ terapii hormonalnej na stężenia FSH i 17-beta-estradolu w surowicy krwi**

Pomiar podczas 6. wizyty w stosunku do pomiaru podczas 1. wizyty wykazał spadek stężenia FSH w surowicy krwi, w wartościach bezwzględnych wyniki te różnią się, jednak nie pozwalają wnioskować o różnicy bezwzględnej statystycznie. Średnie stężenie FSH w surowicy krwi przed rozpoczęciem terapii wynosiło  $65 \pm 33$  mIU/ml, a po 6 mies. leczenia obniżyło się do wartości  $46 \pm 29$  mIU/ml. Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w poziomie FSH w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. V). Stężenie 17-beta-estradolu w surowicy krwi podczas wizyty 1. wynosiło  $44 \pm 81$  pg/ml w porównaniu do wartości  $189 \pm 236$  pg/ml po 6 mies. leczenia. Analiza staty-

Tab. I. Wyniki analizy statystycznej stężenia trójglicerydów w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1.	1,6	0,9	0,6	5,7	1,4
wizyta 6.	1,8	1,2	0,5	5,8	1,4

Tab. II. Wyniki analizy statystycznej stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1.	6,0	0,9	3,6	7,6	6,0
wizyta 6.	5,9	1,0	3,5	7,8	5,8

Tab. III. Wyniki analizy statystycznej stężenia frakcji LDL-cholesterolu w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1	3,7	0,8	1,5	5,0	3,7
wizyta 6.	3,6	1,0	1,3	5,6	3,5

**Tab. IV.** Wyniki analizy statystycznej stężenia frakcji HDL-cholesterolu w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1.	1,7	0,4	0,9	2,8	1,7
wizyta 6.	1,4	0,3	0,8	2,2	1,4

**Tab. V.** Wyniki analizy statystycznej stężenia FSH w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1.	65	33	2	147	63
wizyta 6.	46	29	5	120	42

**Tab. VI.** Wyniki analizy statystycznej stężenia 17-beta-estradolu w surowicy krwi

P>0,1	Średnia (mmol/l)	Odchylenie standardowe	Minimum (mmol/l)	Maksimum (mmol/l)	Mediana (mmol/l)
wizyta 1.	44	81	10	567	16
wizyta 6.	189	236	10	1333	116

styczna nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w poziomie 17-beta-estradolu w surowicy krwi pomiędzy wizytą 1. i 6. (tab. VI).

## Dyskusja

### Profil hormonalny

Stwierdzone wartości stężenia przed leczeniem są typowe dla okresu okołomenopauzalnego. Miejszem tej niewielkiej produkcji  $E_2$  u kobiet po menopauzie nie są jajniki.  $E_2$  powstaje wtedy na drodze kilku mechanizmów; z pozagruzołowej konwersji z  $E_1$ , którego źródłem jest androstendion nadnerczowy i w niewielkim stopniu powstający w jajnikach, a także z konwersji obwodowej z testosteronu oraz bezpośrednio z produkcji estrogenów w nadnerczach [8]. W przeprowadzonym badaniu obserwowano dość dużą rozpiętość stężeń  $E_2$ , co może świadczyć o niejednakowej wchłanianości leku u różnych kobiet. Można z tego wnioskować, że wskazana jest ocena stężeń  $E_2$  w surowicy podczas leczenia celem sprawdzenia, czy osiąga on niezbędne stężenie w surowicy krwi. Jednak na podstawie znacznego obniżenia wartości indeksu Kuppermana, świadczącego o złagodzeniu objawów klinicznych zespołu klimakterycznego u większości pacjentek biorących udział w badaniu można stwierdzić, że uzyskane poziomy  $E_2$  we

krwi były wystarczające. Różne stężenia  $E_2$ , osiąmane podczas leczenia tą samą dawką leku mogą odpowiadać za różne nasilenie zmian metabolicznych, będących odpowiedzią na HT u poszczególnych kobiet. Stwierdzono, że po podaniu 40–100  $\mu\text{g}$   $E_2$  na dobę stężenie krążącego  $E_2$  wynosi ok. 50–100 pg/ml. Walsh i wsp. wykazali ok. 4-krotny wzrost stężeń  $E_2$  we krwi podczas stosowania terapii transdermalnej, zawierającej 50  $\mu\text{g}$   $E_2$ /dobę, co było wystarczające do uzyskania poprawy stanu klinicznego leczonych kobiet [9].

Przy przeskórnym podaniu HT nie obserwuje się tak istotnych zmian w stężeniach białek i lipidów we krwi, jak podczas stosowania terapii doustnej, nie następuje wzrost stężeń trójglicerydów, frakcji HDL-cholesterolu czy czynników krzepnięcia. Korzystniejszy stosunek estronu do estradiolu (1:1) w porównaniu do podania doustnego (4:1) uzyskuje się przy podaniu przeskórnym, ponieważ tylko ok. 10% estradiolu przechodzi przez wątrobę, natomiast pozostały wchłania się do krążenia obwodowego i wywiera bezpośrednie działanie na receptory komórkowe. Podanie takie powoduje też większą biodostępność, co pozwala na zmniejszenie stosowanej dawki. Terapia przeskórna uważana jest przez wielu badaczy za bardziej fizjologiczną. Autorzy rekomendują ten typ terapii zastępczej, gdyż podany  $E_2$  pozwala na utrzymanie bardziej fizjologicznych stężeń we krwi niż przy podaniu doustnym. Terapia ta przeznaczona jest przede wszystkim dla grupy pacjentek z hipertrójgli-

cerydemią współistniejącą z nadciśnieniem, otyłością i insulinoopornością. Dodatek gestagenów, zwłaszcza z grupy pochodnych 19-nortestosteronu, jak np. octanu noretisteronu (NETA) potencjalizuje w tym przypadku korzystny efekt estrogenów. Przy zachowanej macicy konieczny jest dodatek progestagenów, które mogą zmniejszać lub modyfikować korzystne działanie estradiolu na insulinooporność, gospodarkę tłuszczową oraz śródbłonek naczyń. Korzystniejsze jest podawanie progestagenów w małej dawce, co gwarantuje terapia przeskórna. Ponadto stosowanie leczenia sekwencyjnego wydaje się być korzystniejsze ze względu na łączną niższą dawkę progestagenów [10].

W trakcie terapii przeskórnej stężenie estradiolu w surowicy krwi rośnie przez pierwsze 4 godz. po aplikacji do wartości średnio 30–130 pg/ml, po czym pozostaje na poziomie ok. 25 i 75 pg/ml (odpowiednio dla dawek 25, 50, 100 µg uwalnianego estradiolu na dobę) podczas 72-godzinnej aplikacji leku. Podobne profile stężeń obserwuje się w przypadku plastrów stosowanych co 7 dni [11]. Charakterystyczne dla terapii przeskórnej są niemal stabilne stężenia estradiolu i estronu w surowicy krwi. Po zastosowaniu plastra z 17-beta-estradiolem w dawce 50 µg na dobę, stężenia estronu pozostają na poziomie 30–60 pg/ml. Po zaprzestaniu kuracji stężenia zarówno estradiolu, jak i estronu wracają w ciągu 24 godz. do wartości obserwowanych przed leczeniem. Stężenia siarczanów i glukuronianów estradiolu i estronu wydalanych z moczem osiągają najwyższy poziom w 3. dniu terapii i pozostają na niezmiennym poziomie w trakcie leczenia, a po 24 godz. od zaprzestania leczenia wartości tych stężeń wracają do tych przed leczeniem. Dane te świadczą o niewystępowaniu efektu kumulacyjnego podczas stosowania przeskórnej formy podania leku. Ponadto w przypadku terapii przeskórnej iloraz stężeń estradiolu do estronu w surowicy krwi waha się od 0,5–1,5, czyli zbliżony jest do wartości obserwowanych u kobiet w okresie reprodukcyjnym, gdzie jest zbliżony do 1 [8].

W przedstawionym badaniu zastosowano preparat przeskórny zawierający 50 µg 17-beta-estradiolu oraz 170 µg octanu noretisteronu (NETA). Według danych producenta preparatu po 4 godz. od zastosowania plastra poziom estradiolu w surowicy wzrasta z poziomu średnio 5 pg/ml przed terapią do ok. 19 pg/ml, najwyższe stężenie średnio 41 pg/ml jest obserwowane ok. 23 godz. po aplikacji. Takie podwyższone stężenie estradiolu pozostaje przez 3–5 dni w czasie aplikacji plastra i wracają do poziomu wyjściowego w ciągu 24 godz. od usunięcia plastra. Okres półtrwania estradiolu w surowicy krwi wynosi ok. 6,6 godz., ponadto nie obserwowano akumulacji estradiolu w krążeniu systemowym. Stosunek estradiolu do estronu wzrósł z ok. 0,3 przed terapią do ok. 1,0 i pozostał na tym poziomie podczas 3–5-dniowej aplikacji preparatu. Estradiol podany przeskór-

nie wiązany jest w surowicy z albuminami w 60–65%, a z białkiem wiążącym hormony steroidowe (SHBG) w 35–45%, przy tym nie wpływa on na stężenia estradiolu związanego z białkami w surowicy krwi i jest metabolizowany do mniej aktywnego estronu i jego siarczanów. Estradiol, estron i siarczan estronu są przekształcane w siebie nawzajem i wydalane z moczem jako glukuronidy i siarczany [12].

### Profil lipidów w surowicy krwi

Najlepiej zbadany i niekwestionowany do tej pory jest korzystny wpływ hormonów płciowych na profil lipidów krwi. Po menopauzie profil lipidów w surowicy krwi staje się bardziej aterogenny; podwyższa się stężenie cholesterolu całkowitego (TC) oraz zawartego w aterogennej frakcji lipoprotein o niskiej gęstości LDL-C i zmienia się struktura cząstek LDL na mniejsze, bardziej gęste i potencjalnie bardziej aterogenne. Obniża się poziom ateroprotekcyjnej frakcji HDL-cholesterolu (HDL-C), wzrasta stężenie miażdżycorodnej lipoproteiny Lp(a) i stężenie trójglicerydów (TG) [13]. Wiele prac wykazało, że substytucyjna terapia estrogenowa u zdrowych kobiet po menopauzie i tych z hiperlipidemią poprawia profil lipidów, obniżając w surowicy stężenie TC oraz LDL-C, lipoproteiny Lp (a) i podwyższając stężenie frakcji HDL-C. Ten korzystny efekt najsilniej wywierają estrogeny podawane doustnie, natomiast preparaty podawane drogą przeskórną mają prawdopodobnie słabsze działanie. Estrogeny podawane drogą doustną, szczególnie skoniugowane estrogeny końskie (CEE), mają niekorzystne działanie na trójglicerydy (TG), podwyższając ich stężenie, zaś E<sub>2</sub> stosowany transdermalnie nie wpływa istotnie na ich poziom lub nawet obniża go [2, 13].

Korzystne działanie estrogenów na profil lipidowy może być zmniejszone lub modyfikowane przez dodanie progestagenu. Wpływ ten zależy od rodzaju i dawki progestagenu, w mniejszym stopniu od drogi jego podania. Pochodne 19-nortestosteronu prawdopodobnie znoszą częściowo korzystny wpływ estrogenów na stężenie HDL-C, ale obniżają przy tym stężenie lipoproteiny Lp(a), a także obniżają poziom TG. Pochodne 17-hydroksyprogesteronu także zmniejszają korzystne efekty wywołane estrogenami, nieznacznie obniżając stężenie HDL-C. Badania PEPI (*The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*) wykazały, że dodanie octanu medroksyprogesteronu (MPA) minimalnie zmniejsza korzystny wpływ skoniugowanych estrogenów końskich, które podwyższają stężenie HDL-C. Prawdopodobnie jedynie progesteron mikronizowany nie zmniejsza korzystnego działania estrogenów na profil lipidów krwi [2].

W opracowaniu, oceniającym ponad 240 prac dotyczących wpływu terapii estrogenowej i estrogeno-progestagenowej na stężenie lipidów krwi dokonanej przez Godslanda wykazano, że octan medroksyprogesteronu

nie działa istotnie na wywołane podawanym transdermalnie E<sub>2</sub> obniżenie stężeń LDL-C, TC ani TG [2]. Jednak dane o wpływie poszczególnych rodzajów progestagenów na profil lipidowy pozostają ciągle kontrowersyjne. W pracy prowadzonej przez *ICARUS Study Group* na prawie 7 tys. kobiet wykazano, że dołączenie progestagenów do estrogenu było związane nawet z korzystniejszym profilem lipidów niż stosowanie samego estrogenu [14]. W innym badaniu stwierdzono, że premenopauzalne kobiety, które po zabiegu usunięcia jajników nie przyjmowały substytucji estrogenowej, miały ponaddwukrotnie większe ryzyko choroby niedokrwiennej serca niż ich zdrowe rówieśniczki [13].

Natomiast wyniki prac ostatnich lat pozwoliły na ustalenie negatywnego stanowiska wobec stosowania HT we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Wyniki *Badania Serca i Estrogenowo-Progestagenowej Terapii Zastępczej* (HERS); randomizowanego badania efektów stosowania terapii estrogenowo-progestagenowej we wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca wykazały, że HT nie powinna być stosowana po raz pierwszy we wtórnej prewencji choroby wieńcowej u starszych, ciężko chorych kardiologicznie kobiet w kilka lat po menopauzie [4]. Podobne wnioski wyciągnięto z badania ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*), które w dużej grupie kobiet po menopauzie wykazało brak korzystnego wpływu HT na stwierdzone angiograficznie zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych oraz na liczbę ostrych incydentów choroby niedokrwiennej serca. Podobnie jednak, jak w badaniu HERS, potwierdzono korzystny wpływ HT na profil lipidów krwi [4, 5].

Dotychczasowe badania wykazały, że ok. 1/3 ochronnego działania HT na układ krążenia wynika z wpływu estrogenów na gospodarkę lipidową. Hormony płciowe regulują metabolizm lipidów, wpływając na enzymatyczny rozkład lipoprotein, gęstość receptorów lipoproteinowych oraz na syntezę apolipoprotein. Rola estrogenów w regulacji gospodarki lipidowej polega głównie na regulacji aktywności wątrobowej lipazy lipoproteinowej. Enzym ten bierze udział w przemianach cząstek HDL i bogatych w TG cząstek o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Estrogeny obniżają aktywność tego enzymu, co prowadzi do wzrostu stężenia HDL-C, wzrostu stężenia TG i VLDL. Wzrost poziomu HDL-C jest związany również ze zwiększeniem syntezy białka ApoA-1, głównego składnika cząstek HDL. Estrogeny obniżają stężenie LDL-C, co wiąże się głównie ze wzrostem gęstości receptorów LDL w hepatocytach i zwiększeniem ich usuwania z krążenia [15].

Nadal dyskutowany jest wpływ progestagenów na profil lipidowy surowicy krwi. Uważa się jednak, że wpływ progestagenów na skład frakcji lipidów krwi jest bardziej zależny od dawki, a mniej zależny od rodzaju stosowanego progestagenu. Progestageny z grupy po-

chodnych 19-nortestosteronu w dawkach stosowanych obecnie, czyli 20–30-krotnie niższych niż kiedyś, nie znoszą korzystnego wpływu estradiolu na zmiany we frakcjach lipidowych surowicy krwi [16]. Progesteron i dydrogesteron nie zmniejszają korzyści zależnych od podania estrogenów, pochodne 19-nortestosteronu natomiast nie wywierają korzystnego działania, prowadzącego do zmniejszenia stężenia frakcji HDL-cholesterolu, natomiast zmniejszają stężenie trójglicerydów. Ogólnie pochodne o właściwościach androgennych zmniejszają stężenie trójglicerydów i lipoproteiny Lp(a), podczas gdy inne nie wywierają tego wpływu. Pochodne 17-hydroksyttestosteronu zwiększają stężenie frakcji HDL-cholesterolu, ale podnoszą stężenie trójglicerydów. Wszystkie zmniejszają stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-cholesterolu [17].

Korzystnym działaniem NETA jest również wykazane w badaniach obniżenie stężenia trójglicerydów [18]. Podczas stosowania preparatu doustnego zawierającego 1 mg 17-beta-estradiolu i 0,5 mg NETA w systemie ciągłym stwierdzono zmniejszenie TC o 10%, frakcji LDL-C o 14%, nie stwierdzono obniżenia stężeń HDL-C, a stosunek LDL-C/HDL-C w porównaniu z *placebo* uległ poprawie. Natomiast stosowany sekwencyjnie NETA obniżał poziom trójglicerydów o 6% i lipoproteiny(a) o 20,9% [19].

W badaniu dotyczącym doustnego i przezskórnego podawania 17-beta-estradiolu oraz transdermalnie NETA w dawkach 170 µg i 350 µg NETA (referencyjnie 20 mg doustnego dydrogesteronu) obserwowano w grupie stosującej terapię sekwencyjną obniżenie TC o 4,7 i 6,3%, wzrost HDL-C o 5,2 i 3,4%, obniżenie LDL-C o 7,3 i 7,7% i TG o 10,5 i 9,5%, a w grupie stosującej w sposób ciągły obniżenie TC o 3,1 i 6,3%, wzrost HDL-C o 0,6% i spadek o 4,1% oraz brak wpływu na poziom TRI i spadek o 9,8% w grupach stosujących niską i wysoką dawkę NETA odpowiednio [20]. W badaniu Cano stosowanie przezskórnym 50 µg 17-beta-estradiolu wraz z 250 µg NETA w systemie sekwencyjnym obserwowano obniżenie TC o 1,3%, LDL-C o 0,9%, a TRI o 37% [21].

Ateroprotekcyjne cząstki HDL transportują cholesterol z tkanek obwodowych do wątroby, gdzie ulega on dalszemu metabolizmowi. Cząstki HDL działają przeciwmiażdżycowo, hamując oksydacyjną modyfikację LDL i zmniejszając ekspresję molekuł adhezyjnych, hamując adhezję monocytów do powierzchni śródbłonka, inicjowaną przez utlenione LDL, a także pobudzają syntezę prostacykliny i hamują proliferację mięśni gładkich naczyń [22].

W przedstawianej pracy stężenie HDL-C obniżyło się z namiennie podczas terapii o 17,2% z wartości 1,7 mmol/l do 1,4 mmol/l. Z prac innych autorów wynika, że stężenie HDL-C wzrasta szczególnie po leczeniu doustnymi preparatami estrogenowymi, a dodanie progestagenu zwykle zmniejsza ten efekt [2]. Wzrost stężenia

HDL-C podczas stosowania estrogenów, szczególnie drogą doustną, jest związany z hamowaniem lipazy wątrobowej i ze zwiększeniem syntezy ApoA1. Dane o wpływie E<sub>2</sub> podawanego transdermalnie na stężenie HDL-C są kontrowersyjne. W niektórych pracach nie obserwowano istotnego wpływu E<sub>2</sub> stosowanego przezskórnie na stężenie HDL-C [23]. W innych stwierdzono natomiast wzrost HDL-C. W badanych tam grupach w czasie sekwencyjnego stosowania E<sub>2</sub> w plastrach oraz dydrogesteronu doustnie stężenie HDL-C wzrosło średnio o 10%. Wyniki innych prac potwierdziły także korzystny wpływ estrogenów podawanych drogą przezskórną na poziom HDL-C, przy niewielkim przeciwnym wpływie progestagenów [24].

Również w innych pracach wykazano brak działania podanego przezskórnie 17-beta-estradiolu na zwiększenie stężenia frakcji HDL-C, choć obniżało stężenie TG i lipoproteiny Lp(a). W badaniu Lindgrena oceniającym wpływ przezskórnej sekwencyjnej HTZ w postaci 50 µg estradiolu oraz 50 µg estradiolu/0,25 µg NETA po 12 mies. leczenia stwierdzono również znamienne spadki stężenia HDL-C. Jego stężenie wróciło do wartości sprzed badania po ok. 24 mies. leczenia [25]. W badaniu oceniającym wpływ 3-letniego doustnego sekwencyjnego stosowania 0,625 mg CEE wraz z 0,15 mg norgestrelu oraz przezskórnego stosowania 50 µg 17-beta-estradiolu z 250 µg NETA wykazano również znamienne obniżenie się frakcji HDL-cholesterolu o 7,8 i 10,7% odpowiednio oraz o 7% w grupie *placebo*. Ponadto w innych pracach wykazano znamienne obniżenia stężenia cholesterolu HDL w trakcie stosowania terapii przezskórnej w porównaniu do leczenia doustnego [26]. Jednak po wynikach badania WHI, po analizie danych dotyczących zawałów i lipidogramów odchodzi się od uznania wysokiego stężenia HDL za automatycznie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe [27].

W latach 80. opublikowano pracę Hirvonen i wsp., z której wynikało, że NETA działa niekorzystnie na profil lipidowy krwi. Porównywano w niej wpływ na stężenie cholesterolu octanu MPA, NETA i norgestrelu. Wykazało ono, że stosowanie dawki 10 mg NETA i 0,5 mg norgestrelu prowadziło do znamiennego zmniejszenia stężenia frakcji HDL-cholesterolu [16]. Jednak stosowane obecnie dawki NETA są nieporównywalnie niższe. W opublikowanych badaniach klinicznych, w których stosowano 17-beta-estradiol w połączeniu z NETA (tak jak w przedstawianym badaniu) zarówno w terapii sekwencyjnej, jak i ciągłej nie wykazano, żeby NETA zmniejszał antymiażdżycowe działanie estradiolu. Wykazano obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu TC, frakcji LDL-C, z korzystną dla pacjentek proporcją HDL/LDL. Stadberg i wsp. oceniali również wpływ 3 rodzajów terapii ciągłej (I-1 mg 17-beta-estradiolu+0,25 mg NETA, II-1 mg 17-beta estradiolu+0,5mg NETA, III-2 mg 17-beta-estradiolu+1 mg NETA), gdzie wykazali wzrost stężenia HDL-C w grupie I i II o 10 i 2%, natomiast spadek o 9% w grupie III [28].

## Wnioski

Badany schemat terapii hormonalnej wydaje się spełniać kryteria skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa w zakresie profilu hormonalnego i lipidowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

## Piśmiennictwo

- Grodstein F, Stampfer M I, Colditz GA, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 1996; 335: 453-61.
- The Writing Group for The PEPI Trial. Effects of HRT on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions PEPI Trial. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 370-5.
- 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 Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6,8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*; 2002, 288: 49-57.
- Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: findings and implications for the future. *Climacteric* 2000, 3: 227-32.
- Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Recommendations from an Expert Workshop, February 2004. *Climacteric* 2004; 7: 1: Suppl. 1: 11-35.
- Global Experts Team. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 8-11.
- Skatba P. Estrogeny, Wskazania i przeciwwskazania do hormonalnej terapii zastępczej. W: Skatba P. Endokrynologia ginekologiczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, wydanie II, 1998; 15-42: 65-77.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *NEJM* 1991; 325: 1196-204.
- Lobo RA, Ettinger B, et al. Estrogen replacement. The evolve role of transdermal delivery. *J Reprod Med* 1996; 41: 781-96.
- Speroff L, Glas RH, Kase NG. Hormone biosynthesis, metabolism and mechanisms of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Wyd. V. Red. C. Mitchell, Williams&Wilkins 1994; 31-92.
- The R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Regulatory Affairs Division, Global Brand Support, Core Data Sheet, System Sequi (Sequential combined regimen), June 1997.
- Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *NEJM* 1987; 316: 1105-10.
- Meschia M for the ICARUS Study Group. Effects of HRT on blood lipid and lipoprotein levels in 6834 postmenopausal women. *Menopause Review*. 1997; II; 2: FC3-9.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
- Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal HRT. *NEJM* 1981; 304: 560-7.
- Samsioe G. Estrogen Therapy for cardiovascular disease. W: Studd J. The Management of the menopause The Parthenon Publishing Group. London, 2003, 17-26.
- Christiansen C, Riis BJ. Five years with continuous combined E-P therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins and bleeding pattern. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 1087-91.
- Samsioe G, Larsen S, Arce JC. Favourable changes in lipids and lipoproteins associated with continuous -combined 1 mg 17-beta-estradiol and low doses of NETA. Toronto, 1998.
- Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen: vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. *Int J Fertil Womens Med*; 1997; 42, Suppl. 2: 376-87.

21. Cano A, Calaf J, Molina J. The lipid and clinical effects of sequential transdermal estradiol and estradiol/NETA in 674 women. *Arch Gynecol Obstet* 2003 Oct; 268 (4): 317-22.
22. Gmiński J. Lipidy a miażdżycza tętnic. *Wiad Lek* 1996; 49; 7-9: 153-158.
23. Mattson LW, Samsioe G, von Schultz B, et al. Transdermally administered oestradiol combined with oral MPA acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 450-3.
24. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, et al. Lipid effects of HRT with sequential transdermal 17-beta estradiol and dydrogesterone. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1111-4.
25. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, et al. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. *Maturitas* 1992; 15 (1): 71-8.
26. Sendag F, Karadadas N, Ozsener S, et al. Effects of sequential combined transdermal and oral hormone replacement therapies on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2002; Jan 266 (1): 38-43.
27. Ravnkar V, Colodny Ch, Debra R, et al. Expert Perspectives on WHI and HRT. *Contemporary Obst Gynecol* 2002; 47; 12; 76.
28. Stadberg E. Low doses of 17-beta estradiol and NETA as continuous combined RT in postmenopausal women, lipid metabolic effects. *Menopause* 1996; 3: 90-6.