

Estradiol i dydrogesteron w doustnej terapii hormonalnej okresu menopauzy

Estradiol together with dydrogesterone in oral hormonal therapy of the menopausal period

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

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

Przeгляд Menopauzalny 2008; 1: 1–8

Streszczenie

Estradiol (E_2) i dydrogesteron są stosowane doustnie w terapii hormonalnej (HT) okresu menopauzy od wielu lat. Dostępne obecnie w Polsce preparaty E_2 z dydrogesteronem zapewniają wysoką skuteczność leczniczą zarówno w ciągłej (w tym niskodawkowej), jak i sekwencyjnej HT. To połączenie estrogenu z progestagenem charakteryzuje wyjątkowo korzystny profil farmakologiczny (z korzystnym wpływem na profil lipidowy, gospodarkę węglowodanową, ciśnienie tętnicze czy skórę) oraz wysoki stopień bezpieczeństwa terapeutycznego (wpływ na endometrium i profil krwawień macicznych oraz na tkanki sutka). Ten typ HT winien być jedną z podstawowych opcji terapeutycznych dla kobiet menopauzalnych wymagających leczenia hormonalnego.

Słowa kluczowe: estradiol, dydrogesteron, doustna terapia hormonalna, menopauza

Summary

Estradiol (E_2) and dydrogesterone have been present in oral hormone therapy (HT) of the menopausal period for some years. E_2 /dydrogesterone preparations attainable in Poland at present show high therapeutic efficacy both as continuous (including low-dose) and sequential HT. This oestrogen-progestogen combination is characterized by an exceptionally advantageous pharmacological profile (with a favourable influence on lipid profile, carbohydrate metabolism, blood pressure or skin) and high therapeutic safety (an impact on endometrium, uterine bleeding profile and breast tissues). This type of HT should be one of the basic therapeutic options for menopausal women in need of hormonal treatment.

Key words: estradiol, dydrogesterone, oral hormone therapy, menopause

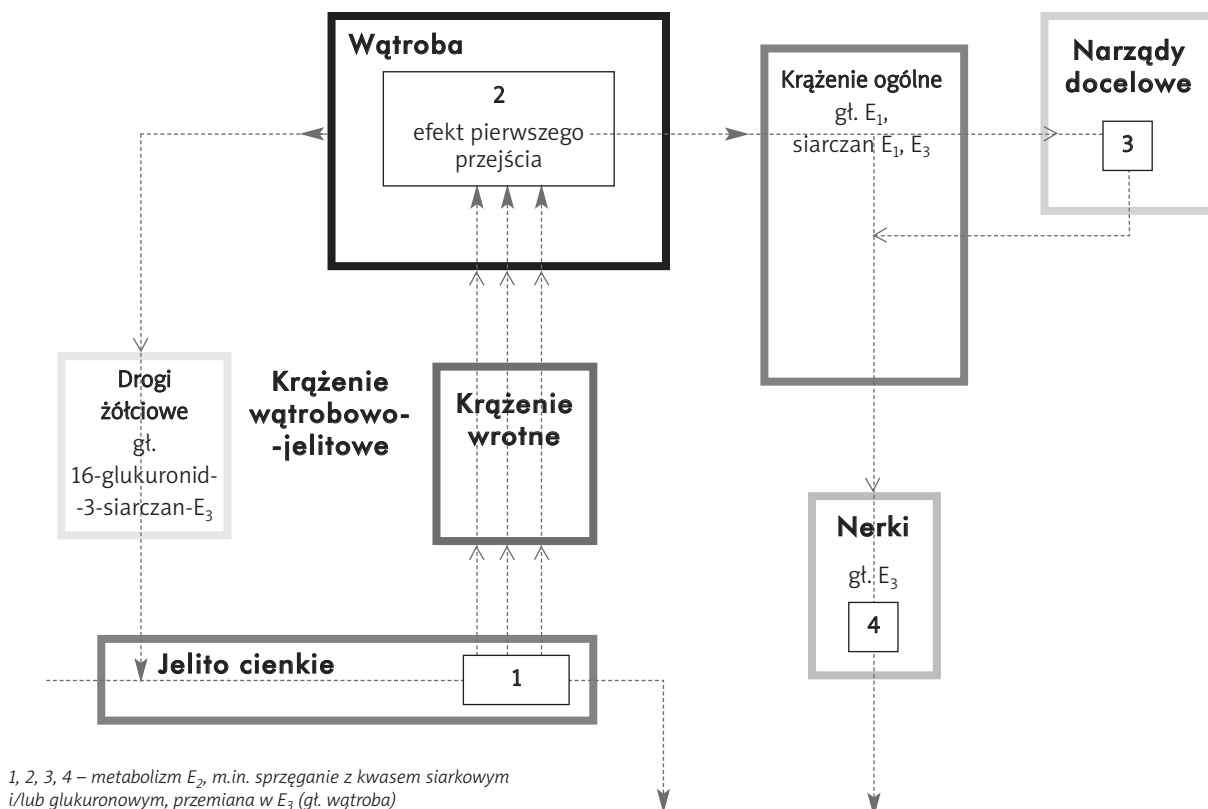
Mimo że istnieje wiele dróg podawania steroidów płciowych kobietom – m.in. drogą przezskórną (plastry, żele), wziewną (inhalacje donosowe), dopochwową (globulki, tabletki i kremy dopochwowe, pierścienie pochwowe), za pomocą iniekcji domięśniowych, implantów podskórnych czy drogą domaciczną (wkładki domaciczne uwalniające hormony) – to jedną z dwóch najpopularniejszych form terapii hormonalnej (ang. *hormone therapy* – HT) okresu menopauzy pozostaje nadal tabletka doustna.

Podany doustnie estradiol (E_2 – podstawowy i najlepszy estrogen w doustnej HT), zanim dostanie się do krążenia ogólnego i osiągnie narząd docelowy, musi być wchłonięty w przewodzie pokarmowym, dostać się

do krążenia wrotnego, a następnie do wątroby, by tam z jednej strony sam ulec częściowo przemianom metabolicznym (do krążenia ogólnego przechodzi tylko niewielka część podanej dawki), z drugiej zaś wpłynąć na zmiany metabolizmu komórek wątroby. Po zmetabolizowaniu w przewodzie pokarmowym i wątrobie E_2 przedostaje się do krążenia ogólnego głównie jako estron (E_1) i jego siarczan. Wzrost białka SHBG (ang. *sex hormone binding globulin*) po doustnym podaniu HT to kolejne ograniczenie biodostępności krążącego E_2 . Jest to szczególnie widoczne podczas doustnej terapii za pomocą skoniugowanych estrogenów końskich (ang. *conjugated equine estrogens* – CEE), indukującej wzrost stężeń tego białka wiążącego znacznie silniej

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



Ryc. 1. Metabolizm estradiolu – doustna droga podania

niż 17β-estradiol [1]. Schemat przemian E₂ po podaniu doustnym przedstawiono na ryc. 1. [2].

Efekt pierwszego przejścia przez wątrobę skutkuje wieloma zmianami metabolicznymi, charakterystycznymi dla doustnej HT. Zaliczyć do nich należy przede wszystkim spadek stężenia cholesterolu całkowitego, spadek stężenia frakcji LDL-cholesterolu, wzrost stężenia frakcji HDL-cholesterolu, wzrost stężenia trójglicerydów, korzystny wpływ na fibrynozę ustrojową (głównie spadek aktywności i stężenia inhibitora plazminogenu 1 – PAI-1), wzrost produkcji angiotensynogenu, wzrost stężenia E₁, wzrost stężenia SHBG, wzrost stężenia CBG (ang. *corticosteroid-binding globulin*), wzrost stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) [3]. Główne skutki metaboliczne obserwowane po doustnym podaniu estradiolu przedstawiono w tab. I [4].

Choć doustna HT wymaga większych niż przezskórna HT dobowych dawek estrogenów (w przypadku E₂ jest to dawka ok. 40 razy większa), a wiele efektów metabolicznych doustnego podania hormonu może być niekorzystnych dla kobiety po menopauzie (np. aktywacja układu RAA i możliwy wzrost ciśnienia tętniczego krwi warto podkreślić, że doustna HT obniża poziom cholesterolu (korzystnie modyfikując jego frakcje) silniej niż plastry oraz efektywniej pobudza fibrynozę ustrojową, co może mieć istotne implikacje krążeniowe [5, 6].

Niezmiernie ważny w złożonej HT okresu menopauzy jest również wybór odpowiedniego progestagenu. Choć obecnie jedynym wskazaniem do stosowania wstawki progestagennej w ramach HT jest zabezpieczenie błony śluzowej jamy macicy przed rozrostami, a w konsekwencji przed rozwojem *adenocarcinoma endometrii*, to – z jednej strony – złożona problematyka stosowania HT u kobiet menopauzalnych (m.in. regulacja zaburzeń miesiączkowania w okresie przedmenopauzy i pomenopauzy, współwystępowanie rozrostów endometrium, endometriozy, mięśniaków macicy, łagodnych zmian sutka czy chorób sercowo-naczyniowych), z drugiej zaś obecność dodatkowych efektów metabolicznych stosowania danego progestagenu (m.in. wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową oraz hemostazę) wymagają, by wybór ten pozwalał w możliwie najlepszy sposób na indywidualizację terapii i dostosowanie jej do potrzeb każdej pacjentki. Znalezienie (stworzenie) takiego idealnego progestagenu pozwoli uniknąć wielu działań ubocznych charakterystycznych dla tej grupy leków, będących pochodną ich aktywności androgennej, glikokortykoidowej i mineralokortykoidowej czy estrogenowej.

Z wielu dostępnych danych wynika, że – pomimo wprowadzania coraz doskonalszych progestagenów (np. drospirenonu) – jednym z najlepszych (jeśli nie naj-

lepszym) związkiem z tej grupy leków pozostaje dydrogesteron. Wskazuje na to wyraźnie porównanie profili farmakologicznych dydrogesteronu z innymi progestagenami (tab. II).

Dydrogesteron ponadto, podobnie jak szereg nowych progestagenów wprowadzanych obecnie do HT, takich jak np. drospirenon, octan nomegestrolu, promegeston, megeston, trimegeston czy nestoron, należy do grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (ang. *selective estrogen enzyme modulators* – SEEM). Progestageny z tej grupy pobudzają aktywność sulfotransferazy w tkance gruczołu sutkowego, hamując jednocześnie aktywność sulfatazy, aromatazy i 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej. Ten korzystny wpływ na aktywność układów enzymatycznych biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów prowadzi do zmniejszenia kancerogennej puli hormonów w tkankach sutka [7].

Dydrogesteron w połączeniu z E₂, w ramach doustnej HT okresu menopauzy, jest obecnie dostępny na polskim rynku farmaceutycznym w 3 gotowych, złożonych preparatach hormonalnych:

- dla miesięczkujących kobiet menopauzalnych w cyklicznej HT – tabletki zawierające 2 mg E₂ (przez pierwsze 14 dni) oraz 2 mg E₂ i 10 mg dydrogesteronu (od 15.–28. dnia cyklu) (opakowanie 28 tabl.),
- dla kobiet po menopauzie w ciągłej HT – tabletki zawierające 2 mg E₂ i 10 mg dydrogesteronu (opakowanie 28 tabl.),
- dla kobiet po menopauzie jako ciągła, niskodawkowa HT – tabletki zawierające 1 mg E₂ i 5 mg dydrogesteronu (opakowanie 28 tabl.).

Estradiol w połączeniu z dydrogesteronem stosowany wg ww. trzech formuł dawkowania to skuteczna i, co równie ważne, bezpieczna forma leczenia dolegliwości oraz schorzeń okresu menopauzy.

E₂ + dydrogesteron a nieprawidłowe krwawienia maciczne

Występowanie (*meno*)*metrorrhagia* w trakcie stosowania HT jest jedną z głównych przyczyn niskiego *compliance*. W przypadku cyklicznej HT jest ważne, by charakterystyczne dla niej krwawienia z odstawienia były regularne, nieobfite i niedługie. Inną sprawą jest występowanie acyklicznych krwawień podczas hormonoterapii, mogących sugerować obecność patologii w obrębie endometrium. Cykliczna, doustna HT złożona z dydrogesteronu i E₂ charakteryzuje się dobrą kontrolą krwawień macicznych i niskim odsetkiem kobiet (1,06%) rezygnujących z niej z powodu nieprawidłowych krwawień. Częstość krwawień międzymiesiączkowych podczas tego typu terapii jest niska i oceniana na 4,6–9,8% na cykl, a ponad 60% kobiet nie ma ich w ogóle. Średnia

Tab. I. Główne metaboliczne efekty doustnego E₂ [4]

Parametr	Doustna HT
E ₁ /E ₂	5:1
cholesterol całkowity	↓
HDL	↑
LDL	↓
trójglicerydy	↑
aktywacja RAAS	↑
angiotensynogen	↑
czynnik VII krzepnięcia	↑
białko S	↓
AT III	↓
APCR	↑
PAI-1	↓↓
F ₁₊₂	↑
D-dimery	↑
CRP	↑
NO	↓
IGT	↑
leptyna	↑
SHBG	↑
IGF-1	↓

długość krwawienia wynosiła 5,5 dnia, a samo krwawienie pojawia się z dużą regularnością pomiędzy 13. a 14. dniem cyklu. W przypadku zastosowania jej u kobiet po menopauzie, regularne krwawienia powracają u 86–96% [8]. Jest to zgodne z częstością krwawień z odstawienia u kobiet 50–60-letnich, występujących podczas innych typów cyklicznej HT [9]. W przypadku ciągłej, niskodawkowej HT złożonej z 1 mg E₂ i różnych dawek dydrogesteronu (5–20 mg/dobę) *amenorrhoea* po roku terapii utrzymuje się u 75–89% kobiet [10]. Ta dobra skuteczność kontroli krwawień przetomowych powoduje większą akceptację terapii przez pacjentki oraz zmniejsza ogólne koszty leczenia, redukując liczbę wykonywanych dodatkowo badań USG, biopsji aspiracyjnych, abrazji czy histeroskopii.

E₂ + dydrogesteron a patologia endometrium

Liczne badania epidemiologiczne dowiodły, że stosowanie samych estrogenów bez jednoczesnej substytucji progestagenowej u kobiet z zachowaną macicą daje re-

Tab. II. Profil farmakologiczny wybranych progestagenów

Progestagen	Działanie progestagenowe	Działanie antyestrogenowe	Działanie glukokortykoidowe	Działanie androgenowe	Działanie antyandrogenowe	Działanie antymineralokortykoidowe
dydrogesteron	+	+	-	-	+/-	+/-
progesteron	+	+	-	-	(+)	+
drospirenon	+	+	-	-	+	+
lewonorgestrel	+	+	-	(+)	-	-
norgestimát	+	+	-	+/-	+/-	-
dezogestrel	+	+	+/-	(+)	-	-
megestrol	+	+	+	-	+	-
octan nomegestrolu	+	+	(+)	-	+	(+)
NETA	+	+	-	+	-	-
MPA	+	+	+	+/-	-	-
octan cyproteronu	+	+	(+)	-	+	-

(+) – działanie stałe; +/- – działanie niepewne

zultat w postaci wzrostu ryzyka hiperplazji i raka endometrium [11]. Progestageny wywierają bowiem antyproliferacyjny efekt na błonę śluzową trzonu macicy, poddaną uprzednio działaniu estrogenów, przekształcając proliferacyjnie zmienioną tkankę w amitotyczne, wydzielnicze endometrium [12]. Zastosowanie progestagenów w HT zmniejsza ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej macicy [13]. Doustny progestagen, aby zrównoważyć mitogeny wpływ estrogeny w ciągłej hormonoterapii, musi być podawany codziennie, natomiast w cyklicznej HT przez 10–14 dni drugiej fazy cyklu [14]. Potwierdzeniem ochronnego wpływu progestagenów na endometrium jest brak mitotycznej aktywności komórek cew gruczołowych w większości z poddanych ocenie histologicznej fragmentów błony śluzowej jamy macicy, pobranych w trakcie takich zabiegów diagnostycznych, jak biopsja *pipelle*, D&C (ang. *dilation and curettage*) czy histeroskopia [15]. Trzeba wiedzieć, że HT redukuje, lecz nie eliminuje całkowicie występowania hiperplazji lub raka endometrium [11]. Częstość występowania rozrostu prostego endometrium w trakcie rocznej HT (zarówno cyklicznej, jak i ciągłej) u kobiet z zachowaną macicą jest oceniana odpowiednio na 20% i poniżej 1% [16]. Co więcej, ten korzystny wpływ HT na endometrium utrzymuje się w kolejnych latach terapii. W ciągu 3 lat badania *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial* (PEPI Trial) hiperplazję endometrium stwierdzono u mniej niż 1% kobiet przyjmujących HT złożoną z CEE i mikronizowanego progesteronu lub octanu medroksyprogesteronu (MPA), podczas gdy w grupie stosującej wyłącznie CEE aż w 62% przypadków. Należy także podkreślić, że w badaniu tym w gru-

pie kobiet stosujących HT nie było żadnego przypadku rozrostu atypowego, podczas gdy w grupie otrzymującej same estrogeny częstość rozrostu atypowego wynosiła 12% [17]. Także dydrogesteron jest progestagenem skutecznie zabezpieczającym kobiety stosujące HT przed patologią endometrium – w trakcie 12 mies. doustnej HT złożonej z E₂ i dydrogesteronu rozrost prosty endometrium został wykryty u 1 ze 146 kobiet (0,7%). U kolejnych 3 kobiet (2,1%) stwierdzono endometrium proliferacyjne, natomiast pozostała grupa (97,2%) charakteryzowała się amitotycznym/wydzielniczym lub atroficznym endometrium [18].

E₂ + dydrogesteron a problematyka raka sutka

Wpływ na insulinopodobny czynnik wzrostu 1

Jest to peptyd strukturalnie i czynnościowo podobny do insuliny. Większość insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insuline-like growth factor-1* – IGF-1) w krążeniu jest pochodzenia wątrobowego, a jego synteza jest stymulowana przez hormon wzrostu (ang. *growth hormone* – GH). Pomiędzy IGF-1 a GH występuje mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, a wiele badań populacyjnych dowodzi, iż oś hormonalna IGF-1/GH ma związek z ryzykiem raka sutka [19]. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest silnym mitogenem dla komórek raka sutka. Jego wysokie poziomy w krążeniu są związane ze zwiększonym ryzykiem raka sutka u kobiet w okresie premenopauzy [20]. Biodostępność IGF-1 w tkankach jest regulowana przez peptydy wiążące IGF (ang. *IGF-binding protein* –

IGFPB). Uważa się, że połączony efekt działania E_2 i IGF-1 może stymulować proliferację prawidłowych komórek nabłonkowych i prowadzić do wzrostu ryzyka raka sutka [19]. Estrogenoterapia zmniejsza aktywność krążącego IGF-1 poprzez hamowanie jego syntezy w wątrobie oraz zwiększenie poziomu IGFPB-1, przy czym doustna droga podania hormonów ma większy wpływ na syntezę wątrobową tego białka niż droga przezskórna [21]. Połączenie dydrogesteronu z E_2 w doustnej HT korzystnie obniża poziom IGF-1, niezależnie od jego poziomów wyjściowych. Zjawiska tego nie obserwuje się natomiast w trakcie przezskórnej HT, złożonej z E_2 i octanu noretisteronu (NETA), a w grupie z niskimi wyjściowymi poziomami IGF-1 dochodzi nawet do wzrostu stężenia IGF-1 w trakcie terapii [22]. Octan noretisteronu i MPA przyjmowane w ramach doustnej HT, odmiennie niż dydrogesteron, zmniejszają korzystny wpływ estrogenów na IGF-1 [23].

Wpływ na białko SHBG

Jest to białko nośnikowe dla steroidów płciowych we krwi, a jego stężenie w surowicy reguluje poziomy wolnej frakcji androgenów i estradiolu oraz dostęp tych hormonów do tkanek docelowych. Zaobserwowano związek pomiędzy niskim stopniem wiązania E_2 z SHBG (i niewielkim wzrostem jego wolnej frakcji) a wzrostem częstości raka sutka u kobiet po menopauzie [24]. Wykazano, że oprócz pełnienia funkcji nośnikowej, SHBG łączy się z komórkami tkanek estrogenozależnych [25]. SHBG poprzez aktywację cAMP hamuje indukowaną przez E_2 proliferację komórek w estrogenozależnym raku sutka [26]. Białko to można uznać za *czynnik spustowy*, który aktywuje antyestrogenową ścieżkę metaboliczną organizmu. Doustna estrogenoterapia stymuluje, w wyniku efektu pierwszego przejścia, produkcję SHBG w wątrobie, natomiast E_2 podawany przezskórnie nie powoduje wzrostu stężeń tego białka [27]. Progestageny nadające aktywność androgenową zmniejszają korzystny wpływ doustnej HT na poziom SHBG [28]. Efektu takiego nie obserwuje się natomiast w przypadku dydrogesteronu – podanie kobietom doustnej, cyklicznej HT złożonej z tego progestagenu i E_2 powoduje znaczący, szybki wzrost stężeń SHBG, którego brak przy przezskórnej HT (E_2 + NETA) [22].

Wpływ na podziały komórkowe i procesy apoptozy

Badania epidemiologiczne na dużych populacjach dowiodły niewątpliwego udziału estrogenów w kancerogenezie raka sutka, natomiast ciągle brak jest jasnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia tego nowotworu podczas złożonej estrogenowo-progestagenowej HT [29]. Wyniki dostępnych badań nie są jednoznaczne, a część z nich nadal jest w toku [30, 31]. Główne przyczyny takiego stanu to niehomogenne (i trudne do porównania ze sobą) populacje badanych kobiet oraz wielka różnorodność dawek i typów stosowanych hormonów

[32]. Z badań *in vivo* wynika, że komórki nabłonkowe sutka ulegają proliferacji pod wpływem przezskórnej ekspozycji na estradiol, dodanie zaś progesteronu zmniejsza liczbę podziałów komórkowych [33]. Wzrasta też zainteresowanie badaniami *in vitro* dotyczącymi stymulacji za pomocą steroidów płciowych określonych linii komórkowych raka sutka, które mają bądź nie receptory dla estrogenów. Linią zawierającą receptory estrogenowe (ER+) są komórki MCF-7, natomiast linia raka sutka o nazwie MDA-MB-231 jest ich pozbawiona (ER-). W jednym z takich badań [34] inkubowano komórki obu linii raka sutka z wieloma różnymi związkami chemicznymi, takimi jak dihydrodydrogesteron (główny metabolit dydrogesteronu), E_2 , tamoksyfen i cyklofosfamid, oceniając parametry dojrzewania komórkowego (ekspresję mucyny 1), proliferacji (ekspresję cykliny D1) i apoptozy (utratają jądrowego DNA). Ekspresja mucyny 1, proteiny obecnej w komórkach nabłonka gruczołowego, jest nasiloną w przypadku wysoko zróżnicowanych komórek nowotworów złośliwych. Wzrost ekspresji mucyny 1 w komórkach raka sutka ER+ obserwowano w przypadku inkubacji z samym E_2 oraz kompleksem tamoksyfen/ E_2 /dihydrodydrogesteron, a w komórkach ER- podczas inkubacji z kompleksem E_2 /dihydrodydrogesteron oraz tamoksyfen/ E_2 /dihydrodydrogesteron, co sugeruje korzystny wzrost stopnia dojrzałości tych komórek. Cyklina D1 odgrywa ważną rolę w powstawaniu raka sutka, jest proteiną komórek nabłonka przewodów wyprowadzających. Jej zwiększona ekspresja jest obserwowana w ok. 50% przypadków raka sutka, a nadprodukcja w znamienny sposób koreluje z syntezą estrogenów w tkance guza. Cyklina D1 to znany efektor działania estrogenów w komórkach raka sutka. W komórkach linii MCF-7 synteza mRNA cykliny D1 jest indukowana przez estrogeny w ciągu 4 godz. Wykazano, że myszy pozbawione cykliny D1 są odporne na raka sutka indukowanego przez szczurze onkogeny *neu* i *ras* [35]. W omawianym badaniu najwyższą ekspresję cykliny D1 w komórkach ER+ stwierdzono po 48 godz. inkubacji w kompleksie tamoksyfen/ E_2 /dihydrodydrogesteron, natomiast w przypadku komórek ER- najniższa ekspresja tej proteiny była obserwowana po 24 godz. inkubacji w kompleksie E_2 /dihydrodydrogesteron. Oceniano również zależność pomiędzy proliferacją a apoptozą. Najwyższy wskaźnik apoptoza/proliferaacja (sugerujący regresję nowotworu) – zarówno w komórkach ER+, jak i ER-, obserwowano po 144 godz. inkubacji w przypadku tamoksyfenu, który od lat uważany jest za jeden z najsilniejszych reduktorów linii komórkowych raka sutka *in vitro*. Wzrost tego wskaźnika był obserwowany również w przypadku inkubacji komórek ER+ z kompleksem E_2 /dihydrodydrogesteron (jak się można było spodziewać, zjawisko to nie występowało w trakcie inkubacji z komórkami ER-). W innym badaniu *in vitro*, porównując wpływ różnych progestagenów i E_2 na apoptozę i proliferację komórek MCF-7 raka sutka, stwierdzono

(po 144 godz. inkubacji), że stosunek apoptoza/prolifera-
cja jest >1 dla progesteronu, $=1$ dla dihydrody-
drogesteronu, natomiast dla pozostałych badanych pro-
gestagenów (MPA, NETA, dienogestu) i 17β -estradiolu
 <1 (dominacja procesów proliferacyjnych). Co ciekawe,
w przypadku inkubacji komórek MCF-7 w środowisku es-
trogenowo-progestagenowym, najwyższy (i jedyny >1)
wskaźnik apoptoza/prolifera-
cja uzyskano w przypadku
połączenia E_2 z dihydrodydrogesteronem; dla kombinacji
 E_2 + progesteron wskaźnik ten wynosił 1, a w pozosta-
łych przypadkach (E_2 + MPA, E_2 + NETA i E_2 + dienogest)
był <1 [36].

Przytoczone powyżej dane sugerują, że pewne kom-
binacje estrogenów i progestagenów stosowane w HT,
w tym przede wszystkim doustna hormonoterapia zło-
żona z dydrogesteronu i E_2 , mogą wykazywać więcej ko-
rzyści niż szkód w działaniu na tkanki sutka oraz rozwój
i przebieg raka tego narządu.

E_2 + dydrogesteron a problem osteoporozy pomenopauzalnej

Według danych WHO ryzyko złamań kostnych
u kobiet, które nigdy nie stosowały HT, jest o 100%
większe w porównaniu z kobietami stosującymi terapię
hormonalną [37]. Od dawna wiadomo, że zastosowanie
samyh estrogenów korzystnie wpływa na gęstość
tkanki kostnej, zapobiegając, a nawet odwracając proces
utrąty masy tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, nato-
miast konieczność podawania progestagenów może
wiązać się z pojawieniem wielu działań niepożądanych,
które minimalizują bądź znoszą wpływ estrogenów
na dany narząd docelowy [38]. W przypadku dydrogeste-
ronu doustna HT złożona z tego progestagenu i E_2 ko-
rzystnie wpływa na metabolizm i gęstość mineralną kości
(ang. *bone mineral density* – BMD) – w ciągu 6 mies.
ciągłej HT złożonej z 2 mg E_2 i dydrogesteronu (w czterech
różnych dawkach – 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 15 mg) doszło
do zahamowania procesów resorpcji w tkance kostnej
[39]. Również w przypadku preferowanej obecnie terapii
niskodawkowej, E_2 w dawce 1 mg w połączeniu z dydro-
gesteronem (dawki dobowe 5 mg, 10 mg i 20 mg)
spowodował statystycznie znamienne wzrost BMD od-
cinka lędźwiowego kręgosłupa u kobiet po menopauzie
– wzrost o 2,4% po 6 mies. i o 3,6% po roku terapii [10].
Wykazany brak zależności pomiędzy dobową dawką
dydrogesteronu a uzyskanymi zmianami w parametrach
resorpcji kostnej i BMD (zarówno w terapii niskodawko-
wej, jak i przy stosowaniu 2 mg E_2 dziennie) świadczy
o neutralnym wpływie tego progestagenu na metabo-
lizm kostny. Z drugiej strony, skuteczność niskodawko-
wej HT zawierającej ten progestagen w podwyższaniu
BMD kobiet menopauzalnych pozwala na zmniejszenie
częstości objawów ubocznych związanych z doustnym
przyjmowaniem estrogenów, co jest szczególnie pożą-
dane w grupie kobiet po 60. roku życia.

E_2 + dydrogesteron a gospodarka lipidowa

Estrogenoterapia u kobiet w okresie menopauzy
pozytywnie wpływa na ich profil lipidowy, redukując stę-
żenie cholesterolu całkowitego, zmniejszając stężenie
frakcji LDL-cholesterolu oraz podnosząc stężenie frakcji
HDL-cholesterolu [40]. Ponieważ jednak u większości
kobiet ze względu na obecność endometrium stosowa-
nie samych estrogenów nie jest możliwe, by utrzymać
antyaterogenny efekt leczniczy klasycznej HT, dodany
progestagen nie powinien znosić korzystnego wpływu
estrogenu na lipidy. Aby osiągnąć ten cel, składowa pro-
gestagenna HT powinna charakteryzować się możliwie
małym efektem androgenowym. Właściwościami takie ma
dydrogesteron [41]. Cykliczna HT złożona z E_2 i dydroge-
steronu (podawanego przez 14 dni w drugiej fazie
28-dniowego cyklu) wywiera korzystny, podobny do es-
trogenoterapii, wpływ na profil lipidowy [42]. Ciągła HT
zawierająca standardową dawkę 2 mg E_2 w połącze-
niu z różnymi dawkami dydrogesteronu – 2,5–15 mg
– spowodowała już po 3 mies. redukcję stężeń choleste-
rolu całkowitego, frakcji LDL-cholesterolu i Apo B z to-
warzyszącym wzrostem stężeń frakcji HDL-cholesterolu
i Apo A₁. Te korzystne zmiany utrzymały się w kolejnych
3 mies. terapii [39]. Dydrogesteron w porównaniu ze sto-
sowanym powszechnie w naszym kraju w HT octanem
medroksyprogesteronu ma zdecydowanie korzystniej-
szy wpływ na profil lipidowy [43]. Należy o tym zawsze
pamiętać, mając na względzie ryzyko wystąpienia powi-
kłań sercowo-naczyniowych podczas HT. Doustna HT
złożona z 2 mg E_2 i 10 mg dydrogesteronu okazała się
mieć korzystniejszy wpływ na lipidy osocza od hormo-
noterapii złożonej z 50 μ g transdermalnego E_2 w połą-
czeniu z 10 mg dydrogesteronu oraz od 2,5 mg tibolonu
[44]. Porównując wpływ na profil lipidowy dwóch róż-
nych typów cyklicznej HT (doustny E_2 z dydrogestero-
nem oraz przezskórny E_2 + NETA), stwierdzono, że ko-
rzystniej działa tu terapia doustna (spadek stężeń
cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-cholesterolu,
wzrost stężenia frakcji HDL-cholesterolu, brak zmian
w stężeniu trójglicerydów) niż przezskórna (spadek stę-
żeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-cholesterolu,
brak zmian w stężeniu frakcji HDL-cholesterolu i trójgli-
cerydów) [22]. Rezultaty ostatnich badań koncentrują
się na zastosowaniu dydrogesteronu w niskodawkowej
HT. Ich wyniki świadczą, że w przypadku łączenia 1 mg
 E_2 z różnymi dawkami tego progestagenu (2,5 mg,
5 mg, 10 mg i 20 mg) w ciągłej doustnej HT dochodzi
do spadku stężeń cholesterolu całkowitego (redukcja
o 4,6–7,6%) i frakcji LDL-cholesterolu (redukcja
o 6,3–11,6%) oraz wzrostu stężeń frakcji HDL-choleste-
rolu (o 4,3–7,4%), apolipoprotein A₁ i B [45]. Podawanie ko-
bietom w okresie menopauzy doustnej ciągłej HT zło-
żonej z E_2 i różnych dawek dydrogesteronu (dawka
dzienna 2,5–15 mg) powoduje także spadek stężenia
Lp(a) [46]. Lipoproteina (a) poprzez swoje strukturalne
podobieństwo do plazminogenu konkuruje z nim o miej-

sca wiązania na włóknach fibryny, a w przypadku dużych stężeń może zmniejszać możliwość wiązania plazminogenu z fibryną. W konsekwencji doprowadza to do osłabienia generowania plazminy, co sprzyja rozwojowi zakrzepicy [47–49]. Dydrogesteron jako progestagenna składowa – zarówno cyklicznej, jak i ciągłej HT – jest więc dobrą alternatywą dla innych progestagenów, a o jego zastosowaniu należy pamiętać zawsze przy rozpoczynaniu leczenia hormonalnego w grupie kobiet menopauzalnych ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia.

E₂ + dydrogesteron a gospodarka węglowodanowa

Ciągła, doustna HT złożona z 2 mg E₂/dobę w połączeniu z 10 mg dydrogesteronu/dobę u kobiet po menopauzie powoduje w ciągu 12 mies. redukcję stężeń glukozy na czczo ($p < 0,05$), zmniejsza poposiłkowe stężenie insuliny ($p < 0,05$), jak również, choć niezamiennie statystycznie, redukuje stężenia (poposiłkowe i na czczo) GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*). Doustna HT znacząco wpływa więc na enteroinsularną oś kobiet menopauzalnych, przyczyniając się do normalizacji poziomów glukozy w surowicy [50].

E₂ + dydrogesteron a nadciśnienie tętnicze

Stosowanie przez rok cyklicznej, niskodawkowej HT złożonej z 1 mg E₂ i 10 mg dydrogesteronu (w drugiej fazie cyklu) u zdrowych kobiet menopauzalnych ($n=44$), z prawidłowym ciśnieniem tętniczym spowodowało znamienne statystycznie spadki ambulatoryjnego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (średnio o 5,4 mm Hg; $p < 0,01$) oraz średniego, dziennego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (średnio o 6,6 mm Hg; $p < 0,001$), przy braku zmian RR w grupie kontrolnej ($n=36$) [51]. W innym badaniu po roku stosowania HT (2 mg/dobę E₂ + 10 mg dydrogesteronu przez 12 dni każdego cyklu) doszło do znamiennego statystycznie spadku zarówno średniego ciśnienia tętniczego krwi, jak również spadku stężeń amin katecholowych – adrenaliny i noradrenaliny – i wzrostu stężeń nitratów we krwi zdrowych kobiet po menopauzie [52]. Również w przypadku stosowania niskodawkowej HT (1 mg E₂ + 10 mg dydrogesteronu przez 14 dni drugiej fazy cyklu) w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym odnotowano korzystny spadek zarówno średniego ciśnienia tętniczego (o $2,2 \pm 0,6$ mm Hg; $p < 0,001$), jak i nocnego ciśnienia skurczowego (o $3,0 \pm 1,5$ mm Hg; $p < 0,001$) oraz ciśnienia rozkurczowego krwi (o $2,0 \pm 0,8$ mm Hg; $p < 0,001$) [53].

E₂ + dydrogesteron a problem starzenia się skóry

Mimo że proces starzenia się skóry nie jest wskazaniem do zastosowania systemowej HT, to dostępne

dane świadczą o wyraźnej poprawie parametrów związanych z tym procesem w trakcie leczenia hormonalnego – po 7 cyklach sekwencyjnej HT złożonej z E₂ (2 mg/dobę) i dydrogesteronu (10 mg/dobę od 15.–28. dnia cyklu), zastosowanych u 40 kobiet menopauzalnych, stwierdzono znamienne poprawę elastyczności i uwodnienia skóry (odpowiednio na łożach i ramieniu), jak również zwiększenie jej grubości [54].

E₂ + dydrogesteron a objawy wazomotoryczne

Kończąc rozważania dotyczące doustnych HT zawierających E₂ i dydrogesteron, należy podkreślić wysoką skuteczność tych terapii w zwalczaniu nasilonych objawów wypadowych okresu menopauzy, będących – jak wiadomo – podstawowym wskazaniem do zastosowania każdego typu HT. Również w przypadku niskodawkowej, sekwencyjnej HT (1 mg E₂/dobę + 10 mg dydrogesteronu w II fazie) osiągnięta jest znacząca poprawa ($p=0,001$) objawów klimakterycznych – 86%, redukcja uderzeń gorąca po 6 cyklach leczniczych (m.in. spadek punktacji w skali Greena, korzystna opinia samych pacjentek o terapii, poprawa jakości ich życia), identyczny, jak w przypadku HT złożonej z CEE (0,625 mg/dobę) i norgestrelu (0,15 mg/dobę), przy korzystniejszym wpływie na profil lipidowy (wzrost HDL przy E₂/dydrogesteron, spadek przy CEE/norgestrel) [55].

Podsumowując, wybór doustnej HT złożonej z estradiolu i dydrogesteronu to dobra i bezpieczna opcja terapeutyczna dla wielu kobiet menopauzalnych wymagających leczenia hormonalnego.

Piśmiennictwo

1. Yilmazer M, Fenkci V, Fenkci S, et al. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 46: 245-53.
2. Lievertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1289-93.
3. Bahvanani B. Pharmacology of hormonal therapeutic agents in the menopause comprehensive management. In: *The Menopause Comprehensive Management*. Eskin BA (ed). The Parthenon Publishing Group, New York 2000.
4. Crook D. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (suppl. 16): 4-13.
5. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38: 79-91.
6. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. Pharmacokinetic characterization of 7-day 17 β -estradiol transdermal delivery system in healthy postmenopausal women. *Pharm Res* 1993; 10: S332.
7. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (suppl. 1): S45-54.
8. Frency A, Gelfand MM. Endometrial histology and bleeding patterns in post-menopausal women taking sequential, combined estradiol and dydrogesterone. *Maturitas* 1997; 26: 219-26.
9. Bewtra C, Kable WT, Gallagher JC, et al. Endometrial histology and bleeding patterns in menopausal women treated with estrogen and continuous or cyclic progestin. *J Reprod Med* 1988; 33: 205-8.

10. Stevenson JC, Teter P, Lees B. 17 β -estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2001; 38: 197-203.
11. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
12. Ferenczy A. Anatomy and histology of the uterine corpus. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Kurman RJ (ed.). Springer-Verlag, New York 1994; 327-66.
13. Harlap S. The benefits and risk of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1986-92.
14. Cust MP, Hangar KF, Hillard TC, et al. A risk benefit assessment of estrogen therapy in post-menopausal women. *Drug Safety* 1990; 5: 345-58.
15. Moyer DL, de Lingeris B, Driguez P, et al. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993; 59: 992-7.
16. Woodruff JD, Piekar JH for the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in post-menopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23.
17. The Post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in post-menopausal women. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 3370-5.
18. Frenczy A, Gelfand MM. Endometrial histology and bleeding patterns in post-menopausal women taking sequential, combined estradiol and dydrogesterone. *Maturitas* 1997; 26: 219-26.
19. Pollak M. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1224-8.
20. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-6.
21. Carmina E, Lo Dico F, Carollo F, et al. Serum IGF-I and binding proteins 1 and 3 in postmenopausal women and the effects of estrogen. *Menopause* 1996; 3: 85-9.
22. Campagnoli C, Colombo P, De Aloysio D, et al. Positive effects on cardiovascular and breast metabolic markers of oral estradiol and dydrogesterone in comparison with transdermal estradiol and norethisterone acetate. *Maturitas* 2002; 41: 299-311.
23. Campagnoli C, Biglia N, Lanza MG, et al. Androgenic progestogens oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level induced by conjugated oestrogens in postmenopausal women. Preliminary report. *Maturitas* 1994; 19: 25-31.
24. Nachtigall LE. Sex hormone-binding globulin and breast cancer risk. *Prim Care Up-date Ob/Gyns* 1999; 6: 39-45.
25. Fortunati N. Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 223-34.
26. Fortunati N, Fissore F, Fazzari A, et al. Estradiol induction of cAMP in breast cancer cells mediated by foetal calf serum (FCS) and sex hormone-binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 73-80.
27. Campagnoli C, Biglia N, Altare F, et al. Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth 1, growth hormone and sex hormone binding globulin levels. *Gynaecol Endocrinol* 1993; 7: 251-8.
28. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, et al. Effects of conjugated equine estrogens with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-1. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 235-40.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
30. Magnusson C, Baron JA, Correia R, et al. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
31. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754-62.
32. Genazziani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II: hormone replacement therapy and cancer. *Climacteric* 2001; 4: 177-8.
33. Chang KJ, Lee TT, Linares-Cruz G, et al. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63: 795-81.
34. Franke HR, Kole S, Ciftci Z, et al. In vitro effects of estradiol, dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2003; 190: 113-8.
35. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D 1 ablation. *Nature* 2001; 411: 1017-21.
36. Franke HK, Hermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer lines. *Maturitas* 2003; 46 (suppl 1): S55-8.
37. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994.
38. Hormone replacement therapy. Clinical Synthesis Panel on HRT. *Lancet* 1999; 354: 152-5.
39. Voetberg GA, Netelenbos JC, Kenemans P, et al. Estrogen replacement therapy continuously combined with four different dosages of dydrogesterone: effect on calcium and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1465-9.
40. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994; 61: 592-5.
41. Tausk M. A general summary of dydrogesterone, a derivative of retroprogesterone. In: International encyclopaedia of pharmacology and therapeutics. Tausk M (ed.). Vol. II. Pergamon Press, Oxford, New York 1972; 481.
42. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17 β -estradiol and dydrogesterone (Femoston): results from a one-year study in post-menopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 125-32.
43. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F, et al. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology, and bleeding. *Menopause* 1997; 4: 110-8.
44. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708-17.
45. Porneil B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17 β -estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women
46. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC, et al. Oral 17 β -estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein (a) concentrations in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3543-7.
47. Aznar J, Estelles A, Breto M, et al. Euglobin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein (a). *Thromb Res* 1992; 66: 569-82.
48. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein (a): the link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991; 5: 135-43.
49. Kim SW et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 965-8.
50. Sztefko K, Rogatko I, Milewicz T, et al. Effect of hormone therapy on the enteroinsular axis. *Menopause* 2005; 12: 630-8.
51. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. Long-term effects of low-dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-h ambulatory blood pressure in healthy postmenopausal women: A 1-year, randomized, prospective study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (suppl. 1): 62-7.
52. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, et al. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recently postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric* 2006; 9: 452-8.
53. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9: 437-45.
54. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10: 320-34.
55. Cieraad D, Conrath C, Jesinger D, Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 74-80.