

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania doustnych estrogenowo-progestagenowych terapii hormonalnych w świetle wyników najnowszych badań

Małgorzata Bińkowska¹, Artur Jakimiuk², Tomasz Paszkowski³, Leszek Pawelczyk⁴, Violetta Skrzypulec-Plinta⁵

¹I Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

³III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego, Poznań

⁵Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Najnowsze badania przeprowadzone w ramach standardowej praktyki klinicznej dotyczące profilu bezpieczeństwa doustnych estrogenowo-progestagenowych terapii hormonalnych w odniesieniu do układu żylnego dostarczają kolejnych dowodów na to, że zastosowanie w złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej i hormonalnej terapii menopauzy hormonów bioiden-tycznych ze steroidami endogennymi pozwala łączyć wysoką skuteczność z korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, złożona doustna antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia menopauzy.

Wyniki opublikowanych w ostatnich miesiącach badań wzbogaciły naszą wiedzę na temat profilu bezpieczeństwa doustnych estrogenowo-progestagenowych terapii hormonalnych w odniesieniu do układu żylnego.

Złożona antykoncepcja hormonalna

W aspekcie profilu bezpieczeństwa antykoncepcji hormonalnej największą uwagę zarówno naukowców, klinicystów, jak i mediów pozamedycznych poświęca się od wielu lat problemowi wzrostu ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) na skutek stosowania hormonalnych metod regulacji płodności [1, 2, 3]. Do połowy lat 90. XX w. wzrost ryzyka ŻChZZ w czasie stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormo-

nalnej (zDAH) przypisywano wyłącznie działaniu prozakrzepowemu syntetycznego estrogenu zawartego w tabletkach antykoncepcyjnej. Zainteresowanie progestagenami w tym kontekście notujemy od 1995 r., kiedy to w czasopiśmie *Lancet* została opublikowana praca zespołu roboczego Światowej Organizacji Zdrowia powołanego w celu zbadania związku antykoncepcji hormonalnej z chorobami układu sercowo-naczyniowego [3]. Stwierdzono wówczas, że u pacjentek stosujących tabletki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol (EE) oraz dezogestrel lub gestoden występuje ryzyko epizodów zakrzepicy żylnych ponad dwukrotnie wyższe w porównaniu z kobietami, które otrzymywały tabletkę z lewonorgestrellem (1 przypadek na ponad 3000). Zagrożenie ŻChZZ nie wzrasta jednak proporcjonalnie do

Corresponding author:

prof. dr hab. n. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: tomasz.paszkowski@am.lublin.pl

czasu prowadzenia zDAH – największa liczba epizodów ŻChZZ miała miejsce w pierwszym roku stosowania tabletek [1, 2].

Publikacja spotkała się z dużym odzewem w świecie medycznym, jak również w mediach. Jednym z nieporozumień jakie towarzyszyło medialnemu szumowi, było generalizowanie wyników badań i przełożenie ich na wszystkie tabletki antykoncepcyjne, podczas gdy badania nie dotyczyły nowszych preparatów zDAH, szczególnie zawierających 17 β -estradiol czy estrogen bioidentyczny z wytwarzanym w organizmie kobiety.

Obecny stan wiedzy na temat ryzyka ŻChZZ podczas złożonej antykoncepcji hormonalnej można podsumować w sposób następujący:

- każdy rodzaj dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej może spowodować wzrost ryzyka zakrzepicy żyłnej ze względu na prozakrzepowe działanie estrogenu potencjalizowane w niektórych preparatach przez działanie progestagenu,
- istnieją znaczne różnice w prozakrzepowym działaniu dwuskładnikowych preparatów do antykoncepcji hormonalnej w zależności od rodzaju estrogenu i progestagenu [1, 2].

Szczególnie obiecujące w tym kontekście są opublikowane w ostatnich tygodniach 2021 r. wyniki badania PRO-E2 [4], w którym porównano ryzyko zakrzepicy u pacjentek otrzymujących dwuskładnikową doustną antykoncepcję hormonalną przy użyciu leku zawierającego 1,5 mg 17 β -estradiolu oraz 2,5 mg octanu nometgestrolu (E2/NOMAC) oraz u kobiet stosujących zDAH zawierającą etynyloestradiol oraz lewonorgestrel (EE/LNG). Było to duże prospektywne, kontrolowane badanie kohortowe wykonane zgodnie z metodologią *non-inferiority*. Do badania rekrutowano pacjentki w 12 krajach w Australii, Europie i Ameryce Południowej. Do analizy włączono ogółem 101 498 kobiet (49 598 w grupie E2/NOMAC oraz 51 900 w grupie EE/LNG). Obserwacja kliniczna była prowadzona do 2 lat, obejmując ogółem 144 901 kobieto/lat. Jest to jedno z największych w historii badań prospektywnych dotyczących działań niepożądanych antykoncepcji hormonalnej. Wszystkie zakwalifikowane do tego badania kobiety nie stosowały wcześniej (co najmniej 2 miesiące) żadnej złożonej antykoncepcji hormonalnej ani nie były obciążone czynnikami ryzyka zakrzepicy w momencie ich rekrutacji do badania. W trakcie prowadzonej w ramach tego badania obserwacji prospektywnej stwierdzono ogółem 46 przypadków ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej i/lub zakrzepica w łóżysku tętnicy płucnej). Częstość występowania ŻChZZ u użytkowniczek tabletek E2/NOMAC wynosiła 2,5 na 10 tys. kobieto/lat (95% CI:

1,3–4,3) i była nieznamiennie różna od wielkości tego parametru w grupie kobiet przyjmujących zDAH z lewonorgestrellem [3,7 na 10 tys. kobieto/lat (95% CI: 2,3–5,7)]. Częstość występowania ŻChZZ u użytkowniczek innych złożonych tabletek antykoncepcyjnych wyniosła w tym badaniu 6,0 przypadków na 10 tys. kobieto/lat (95% CI: 2,0–14,1). Ryzyko względne ŻChZZ u kobiet stosujących E2/NOMAC okazało się nie różnić statystycznie od tego, jakim obciążone były użytkowniczki tabletek z grupy EE/LNG – wskaźnik ryzyka E2/NOMAC vs. EE/LNG po dostosowaniu do wieku, BMI, występowania ŻChZZ w wywiadzie oraz czasu stosowania antykoncepcji hormonalnej wyniósł 0,59 (95% CI: 0,25–1,35). Interpretując wyniki tego badania, warto pamiętać, że zDAH z lewonorgestrellem uważana jest w świetle rezultatów wielu badań za najbezpieczniejszą dla układu żylnego antykoncepcję dwuskładnikową [2, 5].

Wnioski z tego badania potwierdzają wyniki badań wcześniejszych, w świetle których E2/NOMAC w mniejszym stopniu niż tabletki zawierające EE wywiera wpływ na biochemiczne markery ryzyka sercowo-naczyniowych działań niepożądanych zDAH [6– 8].

W świetle wyników opublikowanych dotychczas badań E2/NOMAC wydaje się antykoncepcją bliską koncepcji „naturalnej równowagi” [9], która opiera się na następujących przesłankach:

- zastosowanie mikronizowanego 17 β -estradiolu w zDAH pozwala uniknąć nadmiernej stymulacji receptorów estrogenowych, co przekłada się między innymi na profil bezpieczeństwa,
- odpowiedni dobór progestagenu i jego dawki zapewnia skuteczny antykoncepcyjnie efekt antygonadotropowy przy braku istotnego klinicznie powinowactwa z innymi receptorami niż progesteronowe.

Hormonalna terapia menopauzy

Od niespełna 20 lat trwa ożywiona debata na temat relacji korzyści do ryzyka hormonalnej terapii menopauzy (HTM) wyzwolona opublikowaniem w 2003 r. wyników badania *Women's Health Initiative* [10]. Dzisiaj już wiemy, że poziom ryzyka działań niepożądanych złożonej HTM, szczególnie w odniesieniu do gruczołu piersiowego i układu sercowo-naczyniowego, zależy od rodzaju progestagenu oraz od rodzaju i dawki estrogenu [11]. Wyniki wielu badań o wysokim poziomie wiarygodności wskazują, iż z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa najkorzystniejszą formą doustnej złożonej HTM jest kombinacja 17 β -estradiolu i mikronizowanego progesteronu [5, 12, 13]. Założenie to znalazło się u podstaw zaproponowanej w 2014 r. przez Nicka Panaya

koncepcji „terapii zastępczej przy użyciu hormonów identycznych z występującymi w organizmie ludzkim” (ang. *body-identical hormone replacement* – BIHR) [14]. W tym kontekście ogromne nadzieje pokładane są w pierwszym dopuszczonym do obrotu doustnym preparacie HTM zawierającym niską dawkę 17β-estradiolu oraz mikronizowany progesteron. Oba związki stanowiące w tym leku substancje czynne są bioidentyczne pod względem molekularnym i chemicznym z hormonami endogennymi [15]. Jest to zatem pierwszy lek spełniający kryteria BIHR [15, 16].

W maju br. na Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Ginekologii Endokrynologicznej we Florencji po raz pierwszy zaprezentowano wyniki obserwacyjnego badania retrospektywnego oceniającego ryzyko zakrzepicy żyłnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym leczonych doustnym estradiolem i mikronizowanym progesteronem oraz u pacjentek przyjmujących skoniugowane estrogeny i medroksyprogesteron [17].

Głównym celem badania było porównanie ryzyka ŻChZZ u pacjentek leczonych doustnym preparatem do ciągłej złożonej HTM zawierającym 1 mg 17β-estradiolu oraz 100 mg mikronizowanego progesteronu (1 mgE2/100 mgP4) z kobietami leczonymi przy użyciu estrogenów skoniugowanych i octanu medroksyprogesteronu (CEE/MPA).

Badanie to oparto na analizie rekordów z bazy danych ubezpieczeń zdrowotnych w Stanach Zjednoczonych, a zatem dotyczyło ono realiów praktyki klinicznej. Zastosowane w tym badaniu metody analizy statystycznej uwzględniały wpływ na jego wyniki potencjalnych zmiennych zakłócających, takich jak wiek, BMI czy obciążenie chorobami współistniejącymi. Badaniu poddano 17 388 pacjentek leczonych preparatem 1 mgE2/100 mgP4 oraz 18 673 pacjentki przyjmujące kombinację CEE + MPA.

Współczynnik ryzyka ŻChZZ przy zastosowaniu 1 mgE2/100 mgP4 vs. CEE/MPA wyniósł 0,70 (95% CI: 0,53–0,92). Różnica ta okazała się znamienna statystycznie ($p < 0,05$).

Wyniki tego badania, w myśl którego kobiety leczone preparatem zawierającym 1 mgE2 oraz 100 mgP4 miały istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń ŻChZZ niż kobiety leczone za pomocą kombinacji CEE + MPA, potwierdzają wyniki badań przedrejestracyjnych odnoszących się do pierwszego na rynku światowym leku do HTM zawierającego estradiol i progesteron [16]. Podstawę decyzji o dopuszczeniu tego leku do użytku stanowiły wyniki badania trzeciej fazy o nazwie REPLENISH. Było to prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe, trwające 12 miesięcy badanie prowadzone w grupach

równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby oraz placebo w grupie kontrolnej. Podczas 12-miesięcznej terapii przy użyciu 1 mgE2/100 mgP4 nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w parametrach koagulologicznych, takich jak aktywność antytrombiny, poziom białka S, czas częściowej aktywacji tromboplastyny, czas protrombinowy, stężenie fibrynogenu oraz wskaźnik protrombinowy. Ponadto podczas rocznej obserwacji pacjentek leczonych za pomocą 1 mgE2/100 mgP4 nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym, które mogłyby mieć związek przyczynowo-skutkowy z prowadzoną terapią [18].

Pełnotekstowa publikacja wyników analizy w recenzowanym czasopiśmie pozwoli lepiej ocenić znaczenie tego ważnego badania dla praktyki klinicznej.

Najnowsze badania przeprowadzone w ramach standardowej praktyki klinicznej dotyczące profilu bezpieczeństwa doustnych estrogenowo-progestagenowych terapii hormonalnych w odniesieniu do układu żylnego dostarczają kolejnych dowodów na to, iż zastosowanie w zDAH i HTM hormonów bioidentycznych ze steroidami endogennymi pozwala łączyć wysoką skuteczność z korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo

1. Morimont L, Haguet H, Dogne JM i wsp. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol* 202; 12: 769187.
2. Paszkowski T, Dębski R. Antykoncepcja hormonalna a ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Ginekol Dypl* 2006; 8: 27-32.
3. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-1588.
4. Reed S, Koro C, di Bello J i wsp. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5 mg) and 17β-oestradiol (1.5 mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021; 26: 439-446.
5. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S i wsp. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. *Drugs Context* 2020; 9: 1-12.
6. Akintomide H, Panicker S. Norgestrel acetate/17-beta estradiol: a review of efficacy, safety, and patient acceptability. *J Contracept* 2015; 6: 77-86.
7. Bińkowska M, Droszdol-Cop A, Paszkowski T i wsp. Doustna antykoncepcja hormonalna przy zastosowaniu estradiolu i octanu norgestrolu – przegląd najnowszych publikacji. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2020.
8. Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T i wsp. Doustna złożona antykoncepcja hormonalna oparta na octanie norgestrolu i 17β-estradiolu. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekol Pol* 2012; 83: 316-318.
9. Chabbert-Buffet N, Gerris J, Jamin Ch i wsp. Toward a new concept of „Natural Balance” in oral estroprogestin contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 891-896.

10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD i wsp. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
11. Paszkowski T, Bińkowska M, Dębski R i wsp. Menopausal hormone therapy in questions and answers – a manual for physicians of various specialties. *Menop Rev* 2019; 18: 1-8.
12. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L i wsp. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 13: 340-345.
13. Mirkin S. Evidence on the use of progesterone in menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2018; 21: 346-354.
14. Panay N. Body identical hormone replacement. *Post Reprod Health* 2014; 20: 69-72.
15. Pickar JH, Bon C, Amadio JM i wsp. Pharmacokinetics of the first combination 17 β -estradiol/progesterone capsule in clinical development for menopausal hormone therapy. *Menopause* 2015; 22: 1308-1316.
16. Bińkowska M, Jakiel G, Paszkowski T i wsp. Position statement by experts of the Polish Menopause and Andropause Society on menopausal hormone therapy with an oral combination drug containing oestradiol 1 mg and progesterone 100 mg. *Menop Rev* 2021; 20: 113-115.
17. Panay N, Nappi RE, Palacios S i wsp. Venous thromboembolism risk in menopausal women treated with oral estradiol/micronised progesterone versus conjugated estrogens/medroxyprogesterone: a claims data analysis in the United States. 20th ISGE World Congress, Florence, Italy, 11–14.05.2022.
18. Lobo RA, Kaunitz AM, Santoro N i wsp. Metabolic and cardiovascular effects of TX-001HR in menopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric* 2019; 6: 610-616.