

# Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

## Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej

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

**Prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**  
(Lublin) – Przewodniczący Zespołu

**Prof. dr hab. Romuald Dębski**  
(Warszawa)

**Prof. dr hab. Krzysztof Drews**  
(Poznań)

**Prof. dr hab. Leszek Pawelczyk**  
(Poznań)

**Prof. dr hab. Tomasz Pertyński**  
(Łódź)

**Prof. dr hab. Marek Spaczyński**  
(Poznań)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących wpływ różnych gestagenów na ryzyko powikłań serowo-naczyniowych podczas terapii hormonalnej u kobiet około- i pomenopauzalnych. W chwili obecnej nie mamy wśród dostępnych leków gestagenu, który charakteryzowałby się idealnym profilem bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego.

Decyzja o wyborze progestagenu do ochrony *endometrium* u pacjentki zakwalifikowanej do HTZ powinna być indywidualizowana i poprzedzona uważną analizą korzyści do ryzyka.

Progestageny nasilają estrogenozależną proliferację tkanki gruczołu piersiowego. Niewielki wzrost zachorowalności na raka piersi stwierdzony u kobiet przewlekłe stosujących menopauzalną terapię estrogenowo-progestagenową, w większości doniesień nie wiązał się ze wzrostem umieralności.

Ramię estrogenowe badania WHI przyniosło szereg ciekawych wyników rzucających nowe światło na rolę progestagenów w patogenezie niepożądanych efektów HTZ. Najbardziej zaskakującym wynikiem tego badania jest bliski znamienności statystycznej spadek ryzyka zachorowalności na raka piersi u pacjentek otrzymujących estrogenosubstytucję bez gestagenu (*Hazard Ratio*=0,77). Dla porównania, w ramieniu estrogenowo-progestagenowym badania WHI miał miejsce znamienny wzrost tego ryzyka (*HR*=1,24). Sugeruje to niekorzystną rolę użytego w tym badaniu progestagenu (octan medroksyprogesteronu) w kontekście wpływu HTZ na sutek. A zatem, z punktu widzenia bezpieczeństwa przewlekłej progestagenoterapii niezwykle ważne jest zastosowanie w złożonej terapii hormonalnej progestagenu o jak najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa dla gruczołu piersiowego.

Brak randomizowanych badań klinicznych porównujących wpływ różnych gestagenów na ryzyko raka piersi u kobiet około- i pomenopauzalnych. Istnieją jednak przesłanki wynikające z badań eksperymentalnych wskazujące na istnienie takich różnic. Progestageny z grupy SEEM (Selektywne Modulatory Enzymów Metabolizmu Estrogenów) zmniejszają miejscowe wytwarzanie w sutku estrogenów o dużej aktywności biologicznej dzięki hamowaniu sulfatazy, 17- $\beta$  dehydrogenazy hydroksysteroidowej i aromatazy oraz stymulacji enzymów rozkładających estrogeny (sulfotransferaza). Ponadto w badaniach na estrogenowrażliwych liniach komórkowych raka sutka wykazano, że gestageny w połączeniu z estradiolem różnią się w zakresie aktywności proliferacyjnej i antyapoptotycznej. Jedyną kombinacją estrogenowo-progestagenową, co do której wykazano w badaniach eksperymentalnych hamowanie proliferacji z jednoczesną intensyfikacją apoptozy komórek raka piersi to zestawienie estradiolu z dydrogesteronem.

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

Bardzo ważne jest by progestagen zastosowany do ochrony *endometrium* w HTZ nie antagonizował korzystnego działania estrogenu, na przykład w zakresie działania osteoprotekcyjnego czy optymalizacji lipidogramu.

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

Progestageny można podawać następującymi drogami:

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

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

Podczas złożonej, estrogenowo-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej rekomenduje się stosowanie gestagenów metodą sekwencyjną lub ciągłą. W okresie przejścia menopauzalnego występuje dysregulacja produkcji endogennych estrogenów i progesteronu. Aby uzyskać regularne krwawienia z odstawienia, należy stosować preparaty sekwencyjne, najlepiej z progestagenem o silnej aktywności biologicznej, co zapewni optymalną kontrolę cyklu.

W czasie leczenia sekwencyjnego należy podawać odpowiednią dawkę progestagenu przez 10 do 14 dni każdego miesiąca.

W okresie pomenopauzalnym można zalecić ciągłe leczenie skojarzone estrogenem i progestagenem, nie wywołujące krwawień.

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

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

Gdańsk, 14-15 lipca 2006 roku

Wydrukowano w:  
*Ginekol Pol.* 2006, 77, 743-745