

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za humanu reprodukciju

TRANSDERMALNA TERAPIJA ESTROGENIMA U HORMONSKOM NADOMJESNOM LIJEČENJU ŽENA U POSTMENOPAUI

TRANSDERMAL ESTROGEN TREATMENT IN HORMONAL REPLACEMENT THERAPY OF THE WOMEN IN POSTMENOPAUSIS

Branko Radaković

Pregled

Ključne riječi: hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), menopauza, estrogeni, transdermalno HNL

SAŽETAK. Rezultati novijih studija o utjecaju hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) na zdravlje žena u postmenopauzi unijeli su nemir i dileme u žena korisnica HNL, ali i među liječnike. Posljedice su potpuna individualizacija HNL prema vrsti i težini simptoma menopauze, davanje najnižih djelotvornih doza hormona, kraće trajanje terapije od dosada preporučivanog, ali i šira kliničko-laboratorijska obrada svake žene prije početka HNL. Pri tome veliku važnost ima i odabir puta primjene estrogena u HNL. Niz već poznatih podataka, ali i sve više novih izvještaja ukazuju na korist transdermalne primjene estrogena u HNL.

Review

Key words: hormone replacement therapy (HRT), menopause, estrogens, transdermal HRT

SUMMARY. The results of recent studies regarding the influence of hormone replacement therapy (HRT) into the health of women in postmenopause, have brought anxiety and dilemmas among women who use HRT, but among doctors too. Consequences are total individualization of HRT towards the type and difficulty of the symptoms of menopause, usage of the lowest efficient hormonal doses, shorter lasting therapy than the one being recommended so far, but also wider clinical-laboratory treatment of each woman before the start of HRT. There is also a great importance in choosing the way to use estrogens in HRT. Series of already known information as well as more and more recent reports, draw ones attention to the benefits of transdermal application of estrogens in HRT.

Rezultati novijih studija (HERS I i II, WHI i WISDOM) o učinku hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) na zdravlje žena u postmenopauzi, njihovo tumačenje od nekih liječnika, uz nekritičko i senzacionalističko prenošenje informacija o tome u sredstvima javnog informiranja, unijelo je nemir i stvorilo brojne dileme u žena korisnica HNL, ali i liječnika.

Većini liječnika koji se bave HNL-om žena u postmenopauzi bilo je odmah jasno da se rezultati spomenutih studija, dobiveni uporabom jednog oblika i vrste HNL, ne mogu automatski prenijeti na druge vrste i oblike, kao i puteve primjene HNL-a. Bez obzira na to, činjenica je da diskusije o tim studijama još traju i trajat će. Trebat će još dosta novih i dugotrajnih, dobro zacrtanih i nasuće izabranih studija, da bi se potpuno razriješile sadašnje dileme i nejasnoće o HNL-u žena u postmenopauzi. Isto tako je činjenica da poslije spomenutih studija u HNL-u žena u postmenopauzi ništa više neće biti kao ranije.

Već danas možemo govoriti o nekim bitnim promjenama u pristupu HNL-u. Prije svega, postalo je očito da HNL žena u postmenopauzi treba potpuno individualizirati. To znači da ga treba prepisivati, uostalom kao i svaku drugu terapiju ili lijek, temeljem anamneze i pret-

hodno učinjene kliničko-laboratorijske obrade pacijentice, prema jasnim indikacijama, u dozama i obliku te putu primjene koji je najpogodniji i najučinkovitiji za svaku pacijenticu posebno. Pri tome treba davati minimalne, djelotvorne doze hormona, oprezno procjenjujući moguću korist, ali i rizik HNL-a. Predlaže se i kraće trajanje terapije od do sada preporučivanog. Potrebna je i redovita kontrola učinka odabranog oblika HNL te korekcija terapije prema aktualnim simptomima, nuspojavama i nalazima kliničko-laboratorijskih pretraga.

Danas nam na raspolaganju za HNL žena u postmenopauzi stoje različite vrste estrogena, progesterona i progestagena. Mogu se davati u različitim dozama i različitim putevima primjene. HNL je moguće primijeniti peroralnim i parenteralnim putem. Od parenteralnih puteva na raspolaganju su pripravci za HNL koji se mogu dati perkutano (gel), transdermalno (naljepak), subkutano (implantati), transvaginalno (sprej), te injekcijski, intramuskularno. Zbog različite farmakokinetike i farmakodinamike hormona, u potpunosti još nerazjašnjenih za neke hormone u sastavu HNL-a, individualnih razlika u broju i vrsti receptora u ciljnim tkivima svake pacijentice, vrlo je teško predvidjeti individualnu reakciju, odnosno učinak HNL na zdravlje žene u postmenopauzi.

Transdermalna terapija estrogenima u HNL-u, zbog niza prednosti, postaje sve popularnija među ženama u postmenopauzi, ali i liječnicima koji je sve više propisuju. Gotovo da možemo govoriti o novom trendu u HNL koji ima dvije glavne odrednice, a to su: individualizacija i transdermalna primjena HNL. Osnovno je obilježje transdermalnog puta jednostavna primjena te direktno i kontinuirano oslobađanje estrogena u cirkulaciju, na kontroliran način, putem kože, izbjegavši pri tome gastrointestinalni trakt i tzv. »first pass« metabolizam u crijevima i jetri.¹ To omogućava korištenje nižih doza estrogena, uz znatno manje nuspojave, u odnosu na dosada najviše korišten peroralni put HNL-a.^{2,3}

Najčešće indikacije za transdermalni put primjene estrogena u HNL-u su žene u postmenopauzi koje uz peroralnu terapiju imaju hipertenziju,⁴ zatim žene s kroničnom bolesti jetre, kao i one koje istovremeno uzimaju lijekove koji stimuliraju enzime jetre.⁵ Takav se oblik HNL-a posebno preporuča pušačicama i onim ženama u postmenopauzi koje imaju migrenozne glavobolje, trigliceridemiju, hepatobilijarne poremećaje, fibrocističnu bolest dojke, tromboembolijsku bolest u anamnezi ili sklonost hipertenziji.^{3,6} Transdermalna terapija je dobar izbor i za žene koje su manje sklone discipliniranom i redovitom uzimanju lijekova, kao što je to potrebno kod svakodnevnog uzimanja peroralnog HNL-a. Ženama koje imaju jake mučnine pri peroralnoj terapiji ili čije je vazomotorne simptome teško kontrolirati peroralnim HNL-om, također se preporuča transdermalni oblik HNL-a.³

Ako danas najviše korišten peroralni put primjene estrogena usporedimo s transdermalnim, nalazimo niz prednosti transdermalne primjene estrogena u HNL-u. Mogućnost transdermalne tjedne primjene terapije (naljepak) puno je komotnija za većinu žena od svakodnevnog uzimanja estrogena per os. Korištenjem nižih doza estrogena, uz izbjegavanje »first pass« metabolizma u jetri, manje nuspojave, transdermalnom primjenom estrogena postiže se ista razina estradiola (E_2) i estrona (E_1) u serumu, kao pri peroralnoj primjeni. No, transdermalnom terapijom se postiže povoljniji omjer E_2 i E_1 u serumu, koji je vrlo blizu fiziološkom omjeru tih hormona u žena u premenopauzi. Za usporedbu, pri peroralnoj primjeni estrogena omjer E_2 : E_1 u serumu žena u postmenopauzi je od 1:3 do 1:6, što je puno nepovoljnije i daleko od fizioloških vrijednosti u serumu žena u premenopauzi.

Isto se tako pri transdermalnoj primjeni estrogena u HNL-u postiže, u odnosu na peroralnu terapiju, puno stabilnije koncentracije E_2 i E_1 u serumu. Oralni estrogeni potiču stvaranje proteina jetre, proteina koji prenose spolne hormone (sex hormone binding globulin, SHBG), tiroksin (thyroxine binding globulin, TBG) i kortizol (cortisol binding globulin, CBG) te renin. Transdermalna terapija estrogenima ne utječe na stvaranje tih proteina.⁷ Žene koje uzimaju estrogene peroralno imaju veću sklonost stvaranju žučnih kamenaca, što nije s transdermalnim estrogenima.⁸ Kod duže primjene transdermalne terapije estrogenom u HNL-u u žena u postmenopauzi, razina ukupnog kolesterola i lipoproteina niske gustoće (low density lipoprotein, LDL) u serumu su reducirane,⁹ dočim

nema promjene u razini vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (high density lipoprotein, HDL).¹ Isto tako transdermalno primijenjeni estrogeni smanjuju razinu triglicerida u serumu poslije jednogodišnje terapije za više od 10%, a poslije trogodišnje terapije za više od 16%,⁹ dočim peroralno uzeti estrogeni imaju sasvim suprotan, nepovoljan učinak. Tolerancija glukoze je poboljšana primjenom estrogena oralnim ili transdermalnim putem. No čini se da i tu transdermalno primijenjeni estrogen ima prednost, jer je koncentracija hormona rasta u serumu nepromijenjena pri transdermalnoj uporabi estrogena u HNL-u žena u postmenopauzi.¹⁰

Niz je novih izvješća u literaturi o prednosti i korisnom učinku transdermalne terapije estrogenima u HNL-u. Wukatsuki i sur.¹¹ su nedavno izvijestili da transdermalno primijenjeni estrogeni u HNL-u žena u postmenopauzi, nasuprot oralnim, smanjuju razinu triglicerida u plazmi, ali i omogućuju stvaranje većih čestica LDL-a, koje su rezistentne na oksidaciju. Na taj način je očuvan antioksidativni učinak estrogena. Erenus i sur.¹² su pokazali da peroralna i transdermalna terapija estrogenima u žena u postmenopauzi podjednako povoljno utječu na razinu lipida u serumu, osim na trigliceride. Prema njihovom izvješću, nakon dugogodišnje terapije estrogenima razina triglicerida je značajno niža u serumu žena u postmenopauzi koje su koristile transdermalnu terapiju od onih koje su uzimale estrogene peroralno. Razina homocisteina u serumu žena u postmenopauzi se ne mijenja ni pri peroralnoj niti kod transdermalne terapije estrogenima u HNL-u,¹³ što su kasnije u svom radu potvrdili Os i sur.¹⁴ Piccininni i sur.¹⁵ su pokazali da transdermalna terapija estrogenima u HNL-u u žena u postmenopauzi stimulira stvaranje dušičnog oksida (NO), što ukazuje na kardioprotektivni učinak toga oblika HNL-a. Kardioprotektivni učinak transdermalnog HNL potvrdili su kasnije Zacharieva i sur.,¹⁶ koji smatraju da je taj povoljan učinak posljedica porasta vaskularnog endotelog faktora rasta (vascular endothelial growth factor, VEGF) i prostaglandina E. Do sličnih su spoznaja došli Martina i sur.¹⁷ koji su našli da transdermalno primijenjeni estrogeni povišuju aktivnost sintetaze dušičnog oksida (eNOS) žena u postmenopauzi koje boluju od diabetesa tipa II, što u toj skupini žena ukazuje na pozitivnu ulogu u prevenciji kardiovaskularne patologije.

Vongpatanasin i sur.¹⁸ su također nedavno pokazali da put primjene estrogena u HNL-u žena u postmenopauzi može utjecati na rizik pojave kardiovaskularnih bolesti. U svom su radu pokazali da oralno uzeti estrogeni povišuju značajno razinu C-reaktivnog proteina, rizičnog faktora za pojavu kardiovaskularnih bolesti, dočim transdermalno primijenjeni estrogeni u HNL-u ne mijenjaju njegovu razinu u serumu. Autori zaključuju da nalazi kliničkih ispitivanja pokazuju da oralna terapija estrogenima nosi povećani rizik moždanog i srčanog udara, što se za transdermalno primijenjene estrogene ne može dokazati, te stoga daju prednost transdermalnoj terapiji estrogenima u HNL-u žena u postmenopauzi.

Niz je novijih radova u literaturi koji samo potvrđuju već ranije uočene dobre učinke transdermalne terapije

estrogenima u HNL-u žena u postmenopauzi. Von Holst i Salbach¹⁹ su pokazali da sedmodnevni transdermalni naljepak (estradiol/levonorgestrel) pacijentice odlično prihvaćaju, a učinak na vazomotorne simptome postmenopauze je brz i učinkovit. Interesantan je rad Williamsa i sur.²⁰ koji su izvijestili da je u žena u postmenopauzi, koje redovito vježbaju, razina estradiola u serumu značajno viša ako koriste transdermalne estrogene, u odnosu na peroralnu terapiju. Affinito i sur.²¹ su izvijestili da transdermalna terapija estrogenima smanjuje razinu krvnog tlaka i da ima povoljan metabolički učinak. Značajno smanjuje razinu ukupnog kolesterola, LDL-a i fibrinogena u serumu žena u postmenopauzi koje boluju od hipertenzije. Da oralno primijenjeni estrogene u HNL-u mijenjaju biljege koagulacije i razinu CRP-a prema hiperkoagulaciji, dočim transdermalno primijenjeni nemaju taj učinak, pokazali su u svom radu Venkavaara i sur.²² Borissova i sur.²³ su izvijestili da se osjetljivost na insulin povećava za 50% poslije transdermalne terapije estrogenima žena u postmenopauzi s diabetesom tipa II, te da je ukupni antioksidativni kapacitet seruma značajno viši u odnosu na druge oblike HNL-a. Stoga toj skupini žena preporučuju transdermalno estrogene.

Cetinkaya i sur.²⁴ su pokazali da se slični terapijski rezultati u prevenciji gubitka kosti mogu u žena u postmenopauzi postići transdermalnom i peroralnom primjenom estrogena u HNL. Arrenbrecht i Boermans²⁵ su izvijestili da je dnevna doza estradiola od 50 mcg, koja se oslobađa iz transdermalnog naljepka E-50, učinkovita u poticanju obnavljanja gubitka kosti u žena kojima je prethodno učinjena histerektomija. Pri tome je važno naglasiti da gotovo nisu zabilježene nuspojave. Istovremeno Notelovitz i John²⁶ su objavili rad u kojem su pokazali da jednogodišnja transdermalna terapija estrogenima, u dozi od 0,025 mcg/dnevno, ima povoljan učinak na gustoću kosti lumbalnih kralježaka. Sendag i sur.²⁷ su uspoređivali učinak oralnog i transdermalnog HNL-a na otpor protoku krvi u a. carotis interni. Našli su da je poslije šestomjesečne terapije smanjenje otpora protoka podjednako uz oba oblika HNL-a, transdermalni i peroralni. Pregledavši 19 studija o utjecaju HNL na zdravlje žena u postmenopauzi, Samsioe²⁸ zaključuje da je transdermalna terapija estrogenom u HNL-u žena u postmenopauzi prvi izbor za žene s migrenom, dijabetesom, bolestima jetre i gastrointestinalnog trakta, te smanjenim libidom.

Možemo zaključiti da je transdermalna primjena estrogena u HNL žena u postmenopauzi dobar izbor za većinu žena zbog jednostavne uporabe i manje nuspojave. Manje nuspojava je prije svega zbog izbjegavanja tzv. »first pass« metabolizma u crijevima i jetri. To omogućava primjenu nižih doza estrogena, s kojima se postiže ista razina hormona u serumu, kao kod peroralne terapije estrogenima, te povoljniji omjer $E_2:E_1$ uz jednak ili čak bolji terapijski učinak. Potrebno je napomenuti da uz povoljne učinke transdermalna terapija estrogenima ima i nedostatke od kojih je najznačajniji lokalna iritacija kože na mjestu aplikacije, što se češće viđa kod primjene naljepaka, a rijetko kod uporabe gela.

Taj je oblik HNL posebno povoljan za određene skupine žena jer ne potiče metabolizam jetre, povoljno djeluje na razinu lipoproteina i trigliceride u serumu te rezistenciju na insulin. Isto tako ne utječe na razinu krvnog tlaka. Niz novijih studija pokazuje da taj oblik HNL ima i vrlo povoljan učinak na održavanje gustoće kosti i kardiovaskularni sustav, koji je sigurno jednak, ako ne i povoljniji od učinka peroralnog HNL-a. Stoga se transdermalni put primjene estrogena u HNL posebno preporučuje ženama s hipertenzijom, gastrointestinalnim bolestima, uključujući i hepatobilijarne poremećaje, dijabetesom, trigliceridemijom, fibrocističnom bolesti dojke te poremećajima koagulacije ili venskom tromboembolijom u anamnezi. Isto tako se preporučuje svim ženama koje zbog nuspojave ne mogu podnijeti peroralno primijenjene estrogene ili im se uz peroralno HNL ne može kontrolirati menopauzalne tegobe, posebice vazomotorne simptome.

Literatura

1. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Internat J Fertil* 1993;38:79-91.
2. Cheang A, Sitruk-Ware R, Utian WH. A risk-benefit appraisal of transdermal estradiol therapy. *Drug Safety* 1993; 9:365-79.
3. Baker VL. Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants and other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clinics North America* 1994;21:271-9.
4. Scharbo-Dehaan M. Management strategies for hormonal replacement therapy. *Nurse Practitioner* 1994;19(12):47-57.
5. McKeon VA. Hormone replacement therapy: evaluating the risks and benefits. *J Obstet Gynecol Neonat Nursing* 1994;23: 647-57.
6. Lufkin EG, Ory SJ. Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clinic Proceedings* 1994;69:131-5.
7. Jasonni VM, Bulletti C, Naldi S et al. Biological and endocrine aspects of transdermal 17-beta-oestradiol administration in postmenopausal women. *Maturitas* 1988;10:263-70.
8. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, Stoelwinder B, Willekens FLH. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991;100:482.
9. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS et al. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol* 1994;84:222-6.
10. Sullivan AJ, HO KKY. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995;80:1783-8.
11. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002;106(14):1771-6.
12. Erenus M, Karakoc B, Gurler A. Comparison of effects of continuous combined transdermal with oral estrogen and oral progestogen replacement therapies on serum lipoproteins and compliance. *Climacteric* 2001;4(3):228-34.

13. Evio S, Tiitinen A, Turpeinen U, Ylikorkala O. Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2000;74(6):1080–3.

14. Os I, Os A, Sandset PM et al. Hormone replacement therapy does not affect plasma homocysteine in postmenopausal women with coronary artery disease. Free tissue factor pathway inhibitor antigen, a circulating anticoagulant, is related to plasma homocysteine. *Cardiology* 2002;98(1–2):6–12.

15. Piccinini F, Rovati L, Zanni A et al. Indirect evidence that estrogen replacement therapy stimulates nitric oxide synthase in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:142–6.

16. Zacharieva S, Atanassova I, Kirilov G et al. Effect of transdermal estrogen therapy on some vasoactive humoral factors and 24-h ambulatory blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5(3):293–9.

17. Martina V, Bruno GA, Origlia C et al. Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2002;57(3):371–5.

18. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1358–63.

19. von Holst T, Salbach B. University of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas* 2002;41(3):231–42.

20. Williams CD, Dobridge JD, Meyer WR, Hackney AC. Effects of the route of estrogen administration and exercise on hormonal levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;77(6):1118–24.

21. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M et al. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 2001;40:75–83.

22. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85(4):619–25.

23. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P et al. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):67–74.

24. Cetinkaya MB, Kokcu A, Yanik FF et al. Comparison of the effects of transdermal estrogen, oral estrogen, and oral estrogen-progestogen therapy on bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2002;20(1):44–8.

25. Arrenbrecht S, Boermans AJ. Effects of transdermal estradiol delivered by a matrix patch on bone density in hysterectomized, postmenopausal women: a 2-year placebo-controlled trial. *Osteoporos Inter* 2002;13(2):176–83.

26. Notelovitz M, John VA, Good WR. Effectiveness of Alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women. *Menopause* 2002;9(5):343–53.

27. Sendag F, Terek MC, Karadadas N, Bilgin O. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. A prospective, randomized, comparative study. *J Reprod Med* 2001;46(11):962–8.

28. Samsioe G. The role of ERT/HRT. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16(3):371–81.

Članak primljen: 18. 09. 2003.; prihvaćen: 20. 12. 2003.

Adresa autora: Doc. dr. sci. Branko Radaković, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10 000 Zagreb

**VIJESTI
NEWS**

IV. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOGA I OPSTETRIČARA

Plitvice, 10.–13. svibnja 2004.

Glavne teme:

1. Perinatalno doba i dugoročni ishod (Snježana Škrablin)
2. Menopauza i HNL – što dalje? (Srećko Ciglar)
3. Endometrioza (Velimir Šimunić i Dubravko Barišić)
4. Karcinom endometrija (Ante Ćorušić i Herman Haller)
5. Ultrazvuk u ginekologiji i opstetriciji (Asim Kurjak)
6. Nove spoznaje u uroginekologiji (Slavko Orešković i Dubravko Barišić)

Slobodna priopćenja

Obavijesti: *Mjesto održavanja:* Plitvice, hotel »Jezero«. *Kotizacija:* do 1. travnja 2004. specijalisti 1.200 Kn, ostali 600 Kn; nakon 1. travnja specijalisti 1.400, ostali 800 Kn. *Smještaj sudionika* će biti u hotelima »Plitvice«, »Jezero« i »Bellevue«, telefon 053/751-400, faks 053/751-600. *Rezervacija i prijave:* Turistička agencija »Atlas«, gđa Ankica Kostović, telefon 01/4698-006. *Daljnje obavijesti:* HDGO, Tajništvo, Petrova 13 (dr. Vesna Gorajščan, dr. Andrea Plavec), telefon 01/4604-646, faks: 01/4633-512. www.euroval.hr.4.kongres.