

Az intranazális oestradiol-kezelés szerepe a menopauzás nők gondozásában. A kezelés hatása a csont anyagcserére

M. Dooley, C. Spencer, D. Ormrod. *Drugs*. 2001.61.2246-82.

A szerzők szemletanulmányukban az intranazális oestradiol készítményekről az irodalomban publikált adatokat dolgozzák fel.

A menopauza áttekintése

A menopauza a havi vérzéseknek a petefészkek tüszőinek működésképtelenné válása miatt bekövetkező, végleges megszűnése. Ez a nemi hormonok – mindenekelőtt az oestradiol és a progesteron – szérumszintjeinek megváltozásával is együtt jár.

A climacterium időszakában gyakorivá válnak a menstruációs ciklus zavarai és a vazomotoros rendellenességek (például hőhullámok, éjszakai verejtékezés), a húgy-ivarszervi panaszok. Ingerlékenység, ízületi fájdalom, alvászavar és kedélyhullámzás is felléphet. A panaszok jelentkezésének időpontja, gyakorisága, súlyossága és időtartama egyénenként és etnikumok között is eltérő.

Menopauzában nő a szövetek inzulinrezisztenciája és kibillen a vérárvadási rendszer egyensúlya. Csökken az endothel működése és az értónus is fokozódik. Mindezek következményeként fokozódik a szív-érrendszeri szövődmények kockázata.

Hormonpótló kezelés (HRT)

A hormonpótló kezelés a klimakteriális panaszok enyhítésének, valamint a menopauza hosszú távú következményei (például az osteoporosis) megelőzésének legfőbb módja.

A legelterjedtebb készítmények a konjugált, equin kivonatok és 17β -oestradiol. Az oestrotgenpótlást leggyakrabban szájon át vagy transzdermalisan végzik. Ép uterusú nők oestrogen monoterápiája esetén fokozott az endometrium carcinoma kialakulásnak kockázata, ezért progestogennel is ki kell egészíteni a kezelést.

Társadalmi, kulturális, etnikai tényezők és a műveltség szintje határozza meg, hogy a nők miképpen viszonyulnak a menopauzához, illetve vállalkoznak-e HRT-re. Az orvosnak meg kell beszélnie betegeivel a HRT hosszú távú előnyeit és veszélyeit. Fontos megjegyezni, hogy a HRT osteoporosist illetve kevésbé bizonyítottan a szív-érrendszeri szövődeményeket megelőző hatásából származó előnyök a betegek többségében felülmúlhatják a kezelés lehetséges veszélyeit.

A perorális, illetve transzdermalis készítmények egyaránt hatásosak, azonban az alkalmazásuk számos hátránnyal is jár. A szájon át adott oestradiol biohasznosulása változó, az alkalmazott dózis zöme kevésbé hatékony metabolit, oestron alakjában található meg a szisztémás keringésben. Mindezek a gondok transzdermalis kezeléssel javarészt kiküszöbölhetők, azonban a bőrön keresztüli felszívódás betegenként változó; a bőrtapasz leválhat és a felragasztása helyén lokális reakció is felléphet. A korszerűbb mátrix-tapaszok kevésbé okoznak lokális bőr-irritációt.

Az intranazális alkalmazás újszerű, a beteg számára kényelmes és számos előnnyel jár. Az orrpermet hatóanyaga a 17β -oestradiol. A hatóanyag ornyálkahártyáról történő felszívódását az teszi lehetővé, hogy az erősen lipofil 17β -oestradiolhoz oldószert adnak. Az intranazális gyógyszerbeviteli mód farmakokinetikai jellemzői sajátosak, a lökésterápiáéhoz hasonlóak. A plazmaszint rövid időn belül tetőzik. A gyors ütemű felszívódással összhangban az oestradiol eloszlási felezési ideje is rövid. A plazma oestradiol szintje viszonylag rövid idő alatt visszatért a kezeletlen postmenopauzás nőkre jellemző szintre. Az oestradiol maximális plazmaszintjének átlagértéke 2 mg-os dózis perorális vagy 50 μ g-os dózis transzdermalis alkalmazása után jelentősen alacsonyabb volt, mint bármekkora intranazális dózis adása után.

Az intranazálisan adott oestradiol biohasznosulása 25%-os. szájon át adottak mintegy hatszorosa. Hatására mind a kezelés előtti állapothoz, mind a placebo csoporthoz képest csökkent a klimakteriális panaszok gyakorisága és súlyossága. Egy szakszerűen megtervezett, placebo-kontrollos vizsgálat során a naponta 200-400 μ g dózisban, intranazálisan adott oestradiol 4-12 hét alatt szignifikánsan csökkentette postmenopauzás résztvevők középsúlyos-súlyos klimakteriális panaszainak hevesességét és gyakoriságát. 300 μ g/nap dózisban intranazálisan adagolt oestradiol hatékonysága hasonló volt a 2 mg-os napi dózisban, szájon át adagolt oestradioléhoz. A terápiás hatás egyenértékűsége a kezelés előtt heves panaszokkal küszködő, továbbá dohányos nőknél is tartós maradt. Az intranazálisan 300 mg/nap, illetve szájon át 2 mg/nap dózisban adott oestradiol hatására hasonló mértékben csökkent a hüvely nyálkahártya atrophia és a húgyúti panaszok gyakorisága.

A 300 μ g/nap dózisú, intranazális oestradiol-kezelés 12 hét alatt az 50 μ g/nap dózisban, transzdermalisan alkalmazott oestradioléval egyenértékű hatékonysággal csökkentette a hőhullámok és az éjszakai verejtékezés napi gyakoriságát.

Az egyik, 6 hónapos vizsgálat tapasztalatai szerint a megvonásos vérzés gyakorisága oestradiol intranazális adása esetén szignifikánsan, az áttöréses vérzésé tendenciáiban kisebb, mint perorális kezelés során.

Az intranazális kezelés további előnye a perorálissal szemben, hogy rendkívül egyszerűen módosítható a hormondózis.

Számos szerző számolt be arról, hogy a HRT a szív-érrendszeri szövődmények okozta morbiditást és mortalitást is mérsékli. A HRT cardiovascularis hatásai nem teljesen feltártak.

Intranazális kezelés esetén az oestradiol szokásos kezdő adagja 300 µg/nap; túlzott, illetve elégtelen oestrogenhatás esetén ez napi 150 µg-ra csökkenthető, illetve 450 µg-ra növelhető. A javasolt maximális napi adag 600 µg. Ha ép az uterus progestogennel is ki kell egészíteni az intranazális oestrogen-kezelést.

A klinikai vizsgálatok résztvevői általában jól tolerálták az intranazálisan adagolt oestradiolt; a mellékhatások zöme enyhe-középsúlyos volt. Leggyakrabban orrpanaszokról (viszketés, orrvládékozás, tüsszögés, orrvérzés, lokális reakciók) és emlőfájdalomról számoltak be; ezek miatt az esetek 3,4%-ában kellett abbahagyni a kezelést. A mellékhatások összegezett gyakorisága intranazális illetve transzdermális kezelés során hasonló volt, azonban az utóbbi mellékhatásaként szignifikánsan gyakrabban jelentkezett emlőfájdalom. Nem észleltek endometrium-hyperpasiát.

Az egyik tanulmányban az orrpermetet használó csoportban szignifikánsan több résztvevő vállalta a kezelés folytatását, mint a transzdermális kezelésben részesülő csoportban. Döntésüket legfőképpen az intranazális kezelés hatékonysága, kényelme, diszkrét természete, a gyógyszeradagolás gyorsasága és higiénikussága motiválta. Ezen kívül a résztvevők egészségében véve elégedettebbek voltak az intranazális oestradiol kezeléssel, mint a bőrtapasz használatával. A vizsgálatok résztvevőin nem észlelték a laboratóriumi paraméterek, a testtömeg, a vérnyomás klinikai szempontból jelentős változását.

Számos kedvező hatása ellenére a HRT-nak is megvan a maga kockázata. Hosszú távú oestrogen-monoterápia, illetve kombinált progestogen/oestrogen kezelés esetén egyaránt beszámoltak az emlőrák kialakulásának fokozott kockázatáról. A hosszú távú oestrogen monoterápia során endometrium-hyperplasia alakul ki és emiatt fokozott az endometrium carcinoma kialakulásának kockázata.

A kezelés hatása a csontanyagcserére

A menopauza időszakában a csontanyagcsere üteme is felgyorsul, emiatt csökken a csontszövet ásványi anyag tartalma és fokozódik az osteoporosis kialakulásának kockázata. Oestrogen adásával megakadályozható a csontvesztés – de legalább is stabilizálható ennek mértéke – és ezáltal mérsékelhető a csonttörés gyakorisága. HRT-vel 25%-kal csökkenthető a csípőtáji és 50%-kal a csigolyatörés kockázata.

Az intranazális oestradiol hatására postmenopauzás nőkben rövid távon csökkent a csontreszorpció ütemét tükröző és nőtt a csontképződést jelző markerek vizeletben ürülő mennyisége; 1 éves kezelés után a premenopauzás szintig normalizálódott a csontanyagcsere üteme.

Egy 3 hónap időtartamú, vizsgálat során a 100-400 µg/nap dózisban, intranazálisan adagolt oestradiol szignifikánsan csökkentette a csontreszorpció vizeletben ürülő markereinek mennyiségét, illetve növelte a csontképződés egyes szérummarkereinek szintjét. Az intranazálisan adott oestradiol átmenetileg késleltette, a szájon át adott azonban nem hátráltatta a csontképződés csökkenését – e különbség oka feltehetően a szérum IGF-1 (inzulinszerű növekedési faktor) szintjére kifejtett eltérő hatás. Az oestradiol intranazális adása után nem változott számottevően a szérum IGF-1 vagy IGFBP-3 (inzulinszerű növekedési faktorkötő fehérje-3) szérumszintje. Ezzel szemben a szájon át adott oestradiol hatására nagymértékben csökkent az IGF-1 szint. Egy éves, 300 µg/nap dózisú intranazális oestradiol kezelés után normalizálódott a csontanyagcsere üteme, vagyis visszatért a premenopauzás szintre.

Egy nem vak feltételek között lebonyolított gyógyszer-váltásos vizsgálatban a 300 µg/nap dózisban intranazálisan, illetve az 50 µg/nap dózisban transzdermálisan adagolt oestradiol 3 hónap alatt egyaránt hatékonyan (31%-kal, illetve 24%-kal) csökkentették a collagen C-telopeptid vizeletben ürülő mennyiségét. Egy éves kezelés után a csontanyagcsere üteme is normalizálódott és összes markere hasonló, illetve szignifikáns mértékben csökkent a kezelés előtti állapothoz képest. Ugyanezen vizsgálat megállapítása szerint az 1 éves kezelés során mind a két kezelés hatására szignifikánsan nőtt a csigolyák és a csípőcsontok ásványi anyag sűrűsége.

Oestrogen hatására tehát csökkennek a csontanyagcsere ütemét tükröző szérum- és vizelet-markerek szintjei. Előnyösen változik a szérum lipidprofilja illetve emelkedik a HDL-cholesterin szint; megváltozik a vér alvadékonysága mindezekon kívül az oestrogenek az érendothelre is hatnak.

Összefoglalás

Az intranazálisan adagolt oestradiol mérsékeli a klimakteriális panaszok gyakoriságát és súlyosságát. A 300 µg/nap intranazálisan adott dózis hatékonysága legalább is egyenértékű a 2 mg/nap perorális dóziséval, illetve az 50 µg/nap dózisban transzdermálisan adott oestradiol hatásával.

Az oestradiol intranazális alkalmazás esetén javasolt adagja 300 µg/nap. Túlságosan erős oestrogen hatás tüneteinek észlelésekor 150 µg-ra kell csökkenteni a napi adagot. Elégtelen oestrogen hatás (nem szűnő hőhullámok, hüvelyszárazság, alvászavar) esetén 450 µg-ra kell növelni a napi adagot. A javasolt maximális adag 600 µg/nap. Ép uterusú nők kezelését a ciklus legalább 12 napján progestogennel kell kiegészíteni.

Az intranazálisan adagolt oestradiolt jól tolerálják a menopauzás nők. A kezelés kényelmes és számos előnnyel jár. A csontanyagcserére is kedvező hatású. Az oestradiol orrpermet újabb, hasznos lehetőséget kínál a menopauzás nők kezelésére.

Forgács Sándor dr.