

# Využití nitroděložního systému s levonorgestrel v perimenopauze

## Usage of the levonorgestrel releasing intrauterine system in perimenopause

T. Fait<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup> Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická, Jihlava

**Souhrn:** Nitroděložní systém s levonorgestrel má vynikající antikoncepční účinnost za současného snížení menstruační krevní ztráty. V perimenopauze jej lze s výhodou využít k léčbě hyperplazie endometria. Jako gestagenní složka hormonální substituční terapie vykazuje výbornou kontrolu proliferace endometria. V kombinaci s transdermální aplikací estrogenu má výhodu nulového zvýšení rizika tromboembolické nemoci.

**Klíčová slova:** menopauza – hormonální substituční terapie – nitroděložní systém s levonorgestrel – tromboembolická nemoc

**Summary:** Levonorgestrel releasing intrauterine system have excellent contraceptive efficacy with simultaneous lowering of menstruation's blood loss. It could be used for therapy of endometrial hyperplasia in perimenopause. In position of gestagen part of the hormone replacement therapy it has high control of endometrial proliferation. It is conjoined with the zero increasing of risk of thromboembolic disease in combination with transdermal oestrogen's application.

**Key words:** menopause – hormone replacement therapy – levonorgestrel releasing intrauterine system – thromboembolic disease

### Úvod

Studie Women's Health Initiative (WHI) měla četné odlišnosti od běžné klinické praxe klimakterické medicíny. Zcela základem bylo zahájení hormonální léčby (HRT) u asymptomatických žen průměrně 15 let po zahájení menopauzy. Přesto je natolik významná, že se dá klimakterická medicína dělit na éru před touto studií a po ní. Mimo jiné v dostatečně velkém souboru jasně prokázala výrazný rozdíl mezi estrogenní substituční terapií (ERT) a estrogen-gestagenní substituční terapií (EPT) nikoli v její účinnosti na akutní klimakterický syndrom, která je identická, ale v metabolických účincích, a tím i ve vlivu na kardiovaskulární systém či prsní tkáň. Její neodborná medializace vedla k obavám z hormonální léčby mezi pacientkami i lékaři a k poklesu užívání HRT [1].

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy klimakteria snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví. Recentní studie ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém [2]. Neléčené návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro hypertenzi a endotelální dysfunkci [3].

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po dobu 14 let bylo prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční u žen s návaly horka. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou li-

pidového spektra, zvýšením inzulínové rezistence a zánětlivých markerů [4].

Na magnetické rezonanci (MR) mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence [5].

Časování HRT je naprosto zásadní pro převahu jejích přínosů nad riziky. To prokázaly věkové reanalýzy studie WHI i další studie cílené na ženy do 10 let od menopauzy. Studie potvrzují logické vysvětlení rozdílu mezi preventivním vlivem HRT na kardiovaskulární i nervový systém při časném startu, a naopak rizika pozdního startu, kdy cévní stěna i nervová tkáň již jeví určitý stupeň aterosklerotických, resp. neurodegenerativ-

**Tab. 1. Kontraindikace systémového podání HRT.**

Tab. 1. Contraindications to systemic administration of HRT.

Estrogen dependentní nádory neléčené (karcinom endometria) i v anamnéze (karcinom prsu, stromální sarkom endometria, meningeom, karcinom plic, karcinom močového měchýře s pozitivitou estrogenních receptorů)

Aktivní hepatopatie

Anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza)

Aktivní nebo nedávná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris)

Známa přecitlivělost na některou složku léčiva

HRT – hormonální léčba

ních změn (critical window hypothesis; healthy cell bias hypothesis) [6,7].

Při časném startu a při dodržení známých kontraindikací (tab. 1) jsou přínosy hormonální substituční léčby vyšší než její rizika. Ještě vyšší bezpečnosti lze dosáhnout transdermální aplikací estrogeneru a volbou gestagenní složky, pokud je potřebná [8,9].

### Nitroděložní systém s levonorgestrem (LNG-IUS)

Obohacením nitroděložního tělíska o 52 mg levonorgestrelu s pomalým uvolňováním rychlostí 0,02 mg denně vznikl nitroděložní intrauterinní systém s levonorgestrem (LNG-IUS). Klasický antikoncepční účinek nitroděložního tělíska tvaru T, dle většiny autorů založený na aktivaci bílých krvinek ničících spermie, je obohacen o uvolňování 0,02 mg levonorgestrelu denně z rezervoáru ve svislém raménku tělíska. Tím byla odbourána největší nevýhoda nitroděložního tělíska, tedy zesilování menstruačního krvácení, díky atrofizaci endometria pod vlivem levonorgestrelu. Zahuštění cervikálního hlenu zvyšuje antikoncepční účinnost a snižuje riziko vzestupné infekce. Pro perimenopauzální ženy je podstatné, že k supresi folikulogeneze, a tím snížení estrogenní produkce by u většiny z nich došlo až od dávky 0,05 mg levonorgestrelu denně [10].

Doba účinnosti byla původně stanovena na 5 let, ale následná studie ACCESS IUS (A Comprehensive Efficacy nad Safety Study of an IUS) v souboru 1 751 žen

prokázala účinnost 6letou [11], která je již oficiální indikací, a v pokračování studie dokonce 8letou účinností [12]. Systém je vhodný i k dlouhodobé prevenci a léčbě děložních myomů [13].

Dvouletá studie užívání LNG-IUS v primární roli antikoncepčního prostředku ve skupině žen s kardiovaskulárním onemocněním vč. plicní hypertenze potvrdila bezpečnost této metody i u takto rizikové skupiny se současným významným vzestupem hemoglobinu [14].

LNG-IUS lze užít v léčbě hyperplazie endometria. Ve srovnání s progestiny podávanými jinou cestou v reanalýze deseti randomizovaných kontrolovaných studií s 1 108 účastnicemi byl LNG-IUS účinnější s odds ratio (OR) 2,94 (95% CI 2,1–4,13). Tedy došlo k vymizení hyperplazie v 85–92 % oproti 72 % při jiné aplikaci progestinu. Užití LNG-IUS je spojeno s nižší nutností provedení hysterektomie (OR 0,26; 95% CI 0,15–0,46), nižším procentem ukončení léčby (OR 0,41; 95% CI 0,12–1,35), ale častějším nepravidelným špiněním (OR 2,13; 95% CI 1,33–3,43) [15].

Z nežádoucích účinků je nutno zmínit přechodné špinění, edémy, bolesti hlavy, citlivost prsů a bolest v podbříšku. Mohou se objevit funkční ovariální cysty, které jsou také kontraindikací LNG-IUS.

V metaanalýze 96 studií na téma rizika karcinomu prsu a LNG-IUD bylo identifikováno osm studií vhodných k reanalýze (tři studie případů a kontrol, pět kohortových studií). OR pro ženy bez ohledu na věk bylo 1,16 (95% CI 1,06–1,28;  $p < 0,01$ ), pro ženy mladší 50 let OR 1,12 (95% CI 1,02–1,22;  $p = 0,02$ )

a pro ženy starší 50 let OR 1,52 (95% CI 1,34–1,72;  $p = 0,84$ ) [16]. Také novější reanalýza vybírá z 326 článků deset, vč. výše citovaného přehledu, a nenachází opravdu silná data. Tři studie neprokazují žádný vztah, jedna studie nachází zvýšení pouze ve věkové podskupině žen 40–45 let [17].

### LNG-IUD v opozici estrogenní složky HRT

Víme, že čistě estrogenní terapie by u ženy s dělohou po čase vyvolala nepravidelné krvácení, hyperplazii endometria až karcinom endometria. Naproti tomu opozice gestageny přináší lepší kontrolu endometria. Z dat Finnish Cancer Registry vyplývá přidané riziko (OR) pro sekvenční EPT užívanou méně než 5 let 0,67 (95% CI 0,52–0,86), pro kontinuální EPT 0,45 (95% CI 0,27–0,73) a pro kombinaci estradiolu s LNG-IUS 0,39 (95% CI 0,17–0,88) [18].

Přehled literatury z roku 2011 referuje šest randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily užití LNG-IUS k ochraně endometria při ERT. LNG-IUS byl minimálně stejně účinný jako ostatní aplikační cesty progesteronu. Dvě studie hodnotily léčbu hyperplazie endometria. Hyperplazie bez atypii ustoupila u všech uživatelů LNG-IUS. Ve třech studiích byl LNG-IUS užít k prevenci při léčbě tamoxifenem, a to v prevenci tvorby polypů s dosažením OR 0,28 (95% CI 0,15–0,55) a v prevenci hyperplazie s OR 0,14 (95% CI 0,02–0,80) [19].

Studie jasně prokázaly schopnost LNG-IUS bránit rozvoji hyperplazie endometria srovnatelnou jak s kontinuální, tak se sekvenční EPT [20,21].

Gestageny při systémovém podání degradují příznivé účinky estrogeneru na plazmatické lipidy. Naproti tomu lokální aplikace levonorgestrelu pomocí LNG-IUS má na celkový cholesterol, celkové triglyceridy a obecně lipidový profil neutrální vliv [22].

Wildemeersch v souboru 100 žen, které začaly LNG-IUS užívat jako antikoncepci v průměrném věku 48 let

a následně využily její schopnost oponovat systémové estrogeny, prokazuje bezpečnost i účinnost této kombinace, a tím i zvýšení kvality života pacientek [23].

### Transdermální aplikace estrogení složky

Transdermální HRT je ve srovnání s perorální stejně účinná v léčbě vazomotorických potíží [24], urogenitální atrofie [25] i v příznivém vlivu na kostní denzitu [26].

Výhodou transdermální (náplasti, sprej) a perkutánní (gely) aplikace je stabilní hladina účinné látky v krvi ve srovnání s aplikací perorální, která vykazuje denní kolísání. Celková aplikovaná dávka je nižší. Perorální estradiol je v 80 % konvertován na méně biologicky účinný estron, proto je třeba vyšší dávka. Je vynechán first-pass efekt, tedy účinná látka nejprve pronikne do organismu, a teprve poté dosáhne jater. V jaterní buňce estrogen vyvolává zvýšení produkce koagulačních faktorů, C-reaktivního proteinu (CRP) jako markeru rizika ischemické choroby srdeční a ovlivňuje metabolismus lipidů. Transdermální aplikační formy jsou z tohoto pohledu neutrální [27].

Ve studii 155 případů tromboembolické nemoci (TEN) a 381 kontrol ESTHER bylo nejen prokázáno významné relativní riziko TEN nemoci u uživatelky perorální estrogení substituční terapie 3,5 (95% CI 1,8–6,8) ve srovnání se ženami bez léčby, ale i se ženami na transdermální léčbě s relativním rizikem (RR) 4 (95% CI 1,9–8,3) [28].

Případová multicentrická studie 235 žen s idiopatickou TEN a 554 kontrol prokázala zvýšení RR na 3,4 (95% CI 2–5,4) pro rezistenci k aktivovanému proteinu C (APC) a na 4,8 (95% CI 2,5–9,4) pro mutaci protrombinu. Zjistila RR 4,3 (95% CI 2,6–7,2) pro perorální HRT, ale nevýznamné riziko pro transdermální HRT (RR 1,2; 95% CI 0,8–1,7). Kombinace perorální léčby s jednou trombofilní mutací dosáhla RR 25 (6,9–95) proti ženám bez mutace a bez HRT. Transdermální terapie nezvyšovala riziko dané samotnou přítomností mutací (RR 4,1; 95% CI

2,3–7,3 pro APC rezistenci; RR 4,1; 95% CI 2,3–7,4 pro protrombin G20210A) [29].

### Riziko tromboembolické nemoci při HRT

Z populačního pohledu je jediným významným rizikem podávání HRT tromboembolická nemoc, toto riziko se však vůbec nezvyšuje u neperorálních aplikačních forem, jak již bylo uvedeno výše [28].

Přehled studií z let 1980–2005 prokazuje riziko tromboembolické nemoci v rozmezí 1,22 (95% CI 0,76–1,94) až 4,5 (95% CI 1,3–15,1). Nejvyšší riziko je shodně udáváno v 1. roce užívání. Lehce vyšší riziko bylo prokázáno pro estrogen-gestagenní přípravky ve srovnání s čistě estrogeními s RR 1,6 (95% CI 1,13–2,26). Perorální aplikace je spojena s vyšším rizikem RR 4 (95% CI 1,9–8,3) oproti transdermální formě [30].

Také případová studie s více než 80 000 pacienty prokázala, že transdermální aplikace estrogenů je nejbezpečnější forma HRT bez zvýšení rizika tromboembolické nemoci [31].

Stejně závěry potvrzuje i recentně publikovaná studie 20 359 případů a 203 590 kontrol ve věku 50–64 let. Ta prokázala pro perorální HRT 2krát vyšší riziko tromboembolie než pro transdermální (OR 1,92; 95% CI 1,43–2,60). Transdermální HRT nezvyšuje riziko proti neuživatelkám (čistě estrogení OR 0,70; 95% CI 0,59–0,83; kombinovaná OR 0,73; 95% CI 0,56–0,96). Kombinovaná hormonální antikoncepce zvyšovala riziko 5krát proti neuživatelkám (OR 5,22; 95% CI 4,67–5,84) a 3krát proti perorální HRT (OR 3,65; 95% CI 3,09–4,31) [32].

Několik studií potvrzuje, že při užívání LNG-IUS nevzrůstá riziko tromboembolické nemoci [33].

### Závěr

Nitroděložní systém s levonorgestrem je vhodná antikoncepční metoda v perimenopauze, kde současně chrání endometrium před hyperplastickými změnami a při potřebě hormonální substituce slouží jako gestagenní složka HRT.

Kombinace transdermální estrogení substituce s LNG-IUS je metabolicky velmi šetrná a zcela neutrální z pohledu rizika tromboembolické nemoci, která je jediným populačně významným rizikem hormonální substituce.

### Literatura

1. Luukkainen T. Issues to debate on the Women's Health Initiative: failure of estrogen plus progestin therapy for prevention of breast cancer risk. *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1559–1561. doi: 10.1093/humrep/deg305.
2. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017; 20(4): 306–312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
3. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchell E et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause* 2017; 24(8): 886–893. doi: 10.1097/GME.0000000000000857.
4. Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. Hot flashes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122: 1560–1567. doi: 10.1111/1471-0528.13163.
5. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause* 2016; 23(1): 27–32. doi: 10.1097/GME.0000000000000481.
6. Kim J, Chang JH, Jeong MJ et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20631. doi: 10.1038/s41598-020-77534-9.
7. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal hormone therapy and the mind: the role of hormone replacement in the prevention and treatment of cognitive decline, dementia, and cognitive dysfunction of depression. *Harv Rev Psychiatry* 2022; 30(4): 215–222. doi: 10.1097/HRP.0000000000000339.
8. NAMS Position Statement. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29(7): 767–794. doi: 10.1097/GME.00000000000002028.
9. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC et al. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5138–5143. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6432.
10. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000; 65(10–11): 693–697. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00176-8.
11. Westhoff CL, Keder LM, Gangestad A et al. Six-year contraceptive efficacy and continued safety of a levonorgestrel 52 mg intrauterine

- system. *Contraception* 2020; 101(3): 159–161. doi: 10.1016/Contraception2019.10.010.
12. Creinin MD, Jensen JT. Extending use of levonorgestrel 52 mg intrauterine device to 8 years. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229(1): 84. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.011.
13. Jiang W, Shen Q, Chen M et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids* 2014; 86: 69–78. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.002.
14. Ueda Y, Kamiya CA, Horiuchi C et al. Safety and efficacy of a 52 mg levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with cardiovascular disease. *J Clin Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(2): 382–388. doi: 10.1111/jog.13828.
15. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9(9): CD012658. doi: 10.1002/14651858.pub2.
16. Conz L, Mota BS, Bahamondes L et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(8): 970–982. doi: 10.1111/aogs.13817.
17. Zürcher A, Knabben L, Janka H et al. Influence of the LNG-IUS on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 307(6): 1747–1761. doi: 10.1007/s00404-02206640y.
18. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T et al. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer* 2011; 128(7): 1644–1651. doi: 10.1002/ijc.25762.
19. Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric* 2011; 14(6): 622–632. doi: 10.3109/13697137.2011.579650.
20. Varila E, Wahlström T, Rauramo I. A 5 year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 969–973. doi: 10.1016/s0015-282(01)02846-1.
21. Suvanto-Luukkonen E, Malinen H, Sundström H et al. Endometrial morphology during hormone replacement therapy with estradiol gel combined to levonorgestrel-releasing intrauterine device or natural progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(7): 758–763.
22. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA et al. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women – effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41(5): 476–483.
23. Wildemeersch D. Potential health benefits of continuous LNG-IUS combined with parenteral ERT for seamless menopausal transition and beyond – a commentary based on clinical experience. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(6): 569–573. doi: 10.3109/09513590.2013.774364.
24. Stanczyk FZ, Shoupe D, Nunez V et al. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(6): 1540–1546. doi: 10.1016/0002-9378(88)90591-1.
25. Place VA, Powers M, Darley PE et al. A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(8): 1092–1099. doi: 10.1016/0002-9378(85)90568x.
26. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis* 1994; 4(6): 341–348. doi: 10.1007/BF01622195.
27. Vrablik M, Fait T, Kovar J et al. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy changes the composition of plasma lipoproteins. *Metabolism* 2008; 57(8): 1088–1092. doi: 10.1016/j.metabol.2008.03.012.
28. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362(9382): 428–432. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4.
29. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112(22): 3495–3500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556.
30. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2(Suppl A): S18–S27. doi: 10.1016/s1550-8579(05)80061-0.
31. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of HRT and risk of venous thromboembolism: nested case-control study using the QRSEARCH and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364: k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810.
32. Weller SC, Davis JW, Porterfield L et al. Hormone exposure and venous thromboembolism in commercially insured women aged 50 to 64 years. *Res Pract Thromb Haemost* 2023; 7(3): 100135. doi: 10.1016/j.rpth.2023.10.0135.
33. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemostat* 2022; 6(6): e12763. doi: 10.1002/rth2.12763.

*doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.*  
*Gynekologicko-porodnická klinika*  
*2. LF UK a FN Motol*  
*R Úvalu 84*  
*153 00 Praha 5*  
*tfait@seznam.cz*