

Vybraná kinetika vybraných estrogenů

Estrogeny kromě své esenciální role jako pohlavní hormony zasahují do celé řady fyziologických procesů na úrovni prakticky všech orgánových soustav. Jejich metabolismus probíhá především v játrech, třebaže mezi jednotlivými zástupci jsou patrné rozdíly. Jsou známy 2 hlavní cesty, kterými jsou estrogeny metabolizovány. První je s pomocí cytochromu P450 (izoformy 1A2, 2B6, 2C19, 2C9 či 3A4), ve druhé dominují konjugační reakce s kyselinou glukuronovou pomocí UDP-glukuronosyltransferázy (glukuronidace), kyselinou sírovou pomocí sulfotransferázy (sulfatace), případně dochází i k metylaci pomocí katechol-O-metyltransferázy (COMT). Při metabolizaci navíc mohou vznikat potenciálně škodlivé reaktivní metabolity působící oxidační poškození hepatocytů (1, 2).

Estradiol (E2) je přirozený estrogen, který je metabolizován na různé hydroxylované metabolity, jako je 2-hydroxyestradiol a 4-hydroxyestradiol, které mají odlišné biologické aktivity a potenciální karcinogenní vlastnosti. Estradiol valerát (E2V), ester estradiolu, je štěpen na valerát a estradiol, jenž je dále metabolizován jako přirozený estrogen E2 (1, 2).

Naproti tomu v hormonálních kontraceptivech velmi bohatě zastoupený syntetický estrogen ethinylestradiol (EE) je biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavním metabolitem je 2-hydroxy-EE, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty.

V hormonálních kontraceptivech je nejnověji dostupnou estrogenní komponentou estetrol (E4), jenž se nachází přirozeně v těle těhotných žen, do jejichž krevního oběhu se dostává skrze placentu, neboť je tvořen játry vyvíjejícího se plodu. Není známo, že by E4 byl jakkoliv metabolizován mikrozomálním systémem prostřednictvím cytochromu P450. Popsány byly pouze konjugáty s kyselinou glukuronovou na D-kruhu a konjugáty s kyselinou sírovou. Estetrol není nikterak dále metabolizován na žádný z možných přirozených estrogenů, tj. estriol (E3), estradiol (E2) ani estron (E1) (1, 2).

Metabolity estrogenových molekul jsou schopny, stejně jako původní estrogeny, interakce s estrogenovými receptory, a tedy schopné indukovat odpovídající biologické účinky. To má významné důsledky nejenom pro farmakoterapii, nýbrž také stran hodnocení potenciálu možných nezamýšlených vedlejších reakcí (1, 2).

Z výše uvedeného je patrné, že EE jako jediný z uvedeného výčtu estrogenů je jedinou látkou disponující potenciálem pro možné lékové interakce na úrovni cytochromu P450, ať již s inhibitory (např. azolová antimykotika, citrusy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a mnohé další), nebo induktory (např. starší antiepileptika, třezalka, některé komponenty cigaretového kouře aj.). Důsledkem takových interakcí pak na straně jedné může být např. vyšší riziko trombotických příhod, a nebo naopak nižší kontracepční účinnost z důvodu facilitované degradace (3, 4). Některé starší studie navíc referují o možném negativním vlivu některých typů vlákniny na

vstřebávání estrogenů ze střeva, což ostatně rovněž může modifikovat rozsah jejich finálního účinku (5).

Vzhledem k důležité roli UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) při tvorbě konjugátů, může mít estrogenem indukovaná up-regulace UGT2B15 významný moderující účinek na koncentrace estrogenů a androgenů v cílových tkáních (6). Pozorována byla též indukce jiných isoform (např. UGT1A1), ovšem praktický klinický dopad není podrobněji zmapován (7).

Ovlivnění globulinu vázajícího pohlavní hormony a vybraných proteinů tvořených játry

Vedle možného rizika interakcí je v souvislosti s estrogenní medicínou často poukazováno na zvýšení tvorby globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) v závislosti na velikosti podané dávky (pozn. progestiny mají na SHBG opačný účinek, přičemž se tento odvíjí od typu zvoleného gestagenu a jeho dávky). Jeho vyšší plazmatická hladina je spojována s nižší volnou frakcí estrogenů či testosteronu, a tedy nezřídka i nižší sexuální apetencí uživatelů. Stanovení jeho hladiny je využíváno jako zástupný ukazatel vlivu steroidní medicíny na činnost jater, respektive možného rizika žilního tromboembolismu (8, 9).

Podobně jako v případě farmakokinetiky, i zde jsou mezi různými estrogeny zřejmé rozdíly. Kupříkladu E4 má minimální vliv na produkci SHBG, zatímco podávání kombinace EE s drospirenem (DRSP) bylo provázeno jeho výrazným nárůstem (10).

Klipping et al. prokazuje, že kombinace E4 15 mg/DRSP 3 mg sice způsobila zvýšení hladin SHBG o 55 % v průběhu šestého cyklu užívání, což však bylo stále výrazně méně než u kombinací EE/LNG (74 %) a EE/DRSP (251 %) (11). Rovněž i další studie potvrdily pouze minimální vliv kombinace E4/DRSP na produkci SHBG (12, 13).

Byly studovány i některé další proteiny tvořené játry. Změny angiotensinogenu vykazovaly podobný profil jako SHBG, což je nepochybně velmi významné i z pohledu patofyziologie v populaci vysoce prevalentní esenciální arteriální hypertenze (14, 16). C-reaktivní protein, globulin vázající kortizol, globulin vázající tyroxin a ceruloplazmin vykazovaly pouze mírné změny při užívání kombinace E4/DRSP, což potvrzuje omezený estrogenní účinek E4 na játra také v kombinaci s antiandrogenními progestiny. Mimoto E4 nikterak významně negativně neovlivňuje ani množství a spektrum lipidů obsažených v krvi či homeostázu glukózy (10, 11).

Závěr

Estrogeny jsou účinné a široce používané v mnoha terapeutických oblastech, avšak jejich potenciální jaterní nežádoucí účinky nelze podceňovat. Důležité je, aby klinici byli obeznámeni s těmito riziky a aby se zaměřili na individuální přístup k pacientkám. Studie o estetrolu poskytují nadějný pohled na jeho potenciál nejen jako efektivního estrogenů, ale také jako relativně bezpečného agens pro játra.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.