

Estrogenní léčba a činnost jater

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Estrogeny jsou klíčové hormony, které hrají zásadní roli ve fyziologii reprodukčního systému u žen. Jejich terapeutické využití v hormonální léčbě, antikoncepci a léčbě hormonálně závislých onemocnění však může být spojeno s řadou nežádoucích účinků, zejména na játra. Tento článek se zaměřuje na mechanismy působení estrogenů a jejich potenciální hepatotoxické účinky, stejně jako na rizikové faktory a možné rozdíly mezi jednotlivými představiteli.

Klíčová slova: estrogeny, estradiol, estetrol, ethinylestradiol, játra, bezpečnost, nežádoucí účinky.

Estrogenic treatment and liver functions

Estrogens are key hormones that play a vital role in the physiology of the reproductive system in women. However, their therapeutic use in hormonal treatment, contraception and the treatment of hormone-dependent diseases may be associated with a number of side effects, especially on the liver. This article focuses on the mechanisms of action of estrogens and their potential hepatotoxic effects, as well as risk factors and possible differences between representatives.

Key words: estrogens, estradiol, estetrol, ethinyl estradiol, liver, safety, side effects.

Játra jsou největší žlázou lidského těla. Jako taková zastávají celou řadu úloh. Ponejvíce je akcentována jejich role v metabolismu tuků (zejm. vznik cholesterolu, triacylglycerolů či fosfolipidů a samozřejmě beta-oxidace mastných kyselin), sacharidů (zejm. syntéza glykogenu či glukoneogeneze) i bílkovin (vznik a zánik většiny plazmatických bílkovin), avšak neméně důležitá je syntéza žluči. Dále je zřejmá funkce termoregulační, skladovací či detoxikační (léky/xenobiotika) a nelze opomenout ani skutečnost, že játra zastávají i významnou roli v obranyschopnosti organismu (vedle přítomných fagocytujících Kupfferových buněk zde probíhá syntéza celé plejády látek uplatňujících se v imunitních reakcích, včetně např. C-reaktivního proteinu, komplementu a mnoha jiných). V raných fázích života zde probíhá rovněž krvetvorba.

Mezi celosvětově nejvýznamnější onemocnění vedoucí k závažnému poškození jater jsou přirozeně vedle alkoholismu a infekčních onemocnění (dominantně virové hepatitidy B a C) aktuálně stále častější MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (z angl. Metabolic-Associated SteatoHepatitis). Zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. V současné době postihuje přibližně každého třetího z nás. Důvodem je nedodržování zásad zdravého životního stylu, přejídání se, konzumace průmyslově vysoce upravených potravin. Zdraví

jater jistě neprospívají ani mnohá, byť v dobré víře užívaná, léčiva. U žen středního věku se jistě bude jednat o nesteroidní antiflogistika (léčba cefalee, dysmenoree atp.) či např. hormonální kontraceptiva. Naprostá většina těchto látek je přitom metabolizována v játrech, a svým způsobem tak představuje pro ně větší či menší zátěž.

Dnes diskutovaných možností sloužících k podpoře či dokonce zlepšení činnosti jater je celá řada. Povětšinou však nejsou spolehlivě účinná a u mnohých se setkáváme i s nedostatečnou evidencí účinnosti. Přesto ze základních doporučovaných opatření, která bychom mohli označit i jako klíčová, uvedme:

1. zdravou a vyváženou stravu (dostatek ovoce, zeleniny, celozrnných potravin, omezení jednoduchých sacharidů a alkoholu a především průmyslově vysoce zpracovaných potravin);
2. pravidelnou tělesnou aktivitu vedoucí k optimalizaci tělesné hmotnosti;
3. dostatečný spánek;
4. adekvátní hydrataci;
5. prevenci infekcí (odpovídající hygienická opatření, vakcinace proti hepatitidám);
6. užívání vhodné suplementace podporující činnost hepatocytů, respektive jater jako celku.

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 konjugací 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 antitumorková, 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 medikací 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 nezpůsobí i nižší sexuální apetenci uživatelů. Stanovení jeho hladiny je využíváno jako zástupný ukazatel vlivu steroidní medikace 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 drospirenonem (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. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett.* 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007. Epub 2004 Nov 19. PMID: 16112414.
2. Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, et al. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms. *Endocrinology.* 2003 Aug;144(8):3382-98. doi: 10.1210/en.2003-0192. PMID: 12865317.
3. Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(2):133-57. doi: 10.2165/00003088-200746020-00003. PMID: 17253885.
4. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17 α -Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3 A Induction and Inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jun;111(6):1212-1221. doi: 10.1002/cpt.2383. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34342002.
5. Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Sep;54(3):520-5. doi: 10.1093/ajcn/54.3.520. PMID: 1652197.
6. Harrington WR, Sengupta S, Katzenellenbogen BS. Estrogen regulation of the glucuronidation enzyme UGT2B15 in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Endocrinology.* 2006 Aug;147(8):3843-50. doi: 10.1210/en.2006-0358. Epub 2006 May 11. PMID: 16690804.
7. Rodrigues AD. Drug Interactions Involving 17 α -Ethinylestradiol: Considerations Beyond Cytochrome P450 3A Induction and Inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jun;111(6):1212-1221. doi: 10.1002/cpt.2383. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34342002.
8. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10:992-997. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x.
9. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002;81:482-490. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810603.x.
10. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2015;20:463-475. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934.
11. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception.* 2021;103:213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
12. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception.* 2017;95:140-147. doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.018.
13. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102:396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
14. Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, et al. Estrogens in vascular biology and disease: Where do we stand today? *Curr. Opin. Lipidol.* 2007;18:554-560. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282ef3bca.
15. Hodgins JB, Kregg JH, Reddick RL, et al. Estrogen receptor α is a major mediator of 17 β -estradiol's atheroprotective effects on lesion size in Apoe $^{-/-}$ mice. *J. Clin. Investig.* 2001;107:333-340. doi: 10.1172/JCI11320.
16. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: Results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24:677-685. doi: 10.1097/GME.0000000000000823.