



## IUMPA-2: uwalnianie octanu medroksyprogesteronu z systemu wewnątrzmacicznego do leczenia rozrostów endometrium w stosunku do współczynnika masy ciała chorych

Andrzej J. Kowalski, Jakub Welfel, Jacek Suzin

I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź

Rep Pract Oncol Radiother **2004;9:73-5, original paper**

Received February 13<sup>th</sup>, 2004; received in a revised form April 14<sup>th</sup>, 2004; accepted April 29<sup>th</sup>, 2004

### Streszczenie

**Cel:** Po pierwsze: opracowanie systemu w postaci wkładki domacicznej zawierającej octan medroksyprogesteronu do leczenia rozrostów endometrium. Po drugie: sprawdzenie dystrybucji leku zastosowanego w postaci wkładki wewnątrzmacicznej w zależności od masy ciała.

**Materiał i metoda:** Badaniem objęto 20 kobiet po menopauzie z rozpoznaniem histologicznym rozrostem prostym endometrium poddanych leczeniu przy użyciu IUMPA-2 przy zastosowaniu technik endoskopowych (hysteroskopowa biopsja celowana endometrium), histologicznych (ocena biopłatów) i ultradźwiękowych (pomiar objętości systemu terapeutycznego oraz endometrium).

**Wyniki:** Wraz ze wzrostem BMI u wszystkich pacjentek wzrastała szybkość uwalniania leku z nośnika rzutując na rzeczywisty czas leczenia, który wynosił odpowiednio od 35 do 14 dni.

**Wnioski:** 1) Masa ciała chorej wpływa na szybkość uwalniania octanu medroksyprogesteronu z IUMPA-2. 2) W przypadkach chorych o wysokiej masie ciała należy rozważyć 2-krotne, sekwencyjne założenie IUMPA-2.

**Słowa kluczowe:** IUMPA, leczenie hormonalne, rozrost endometrium.

## IUMPA–2: release of medroxyprogesterone acetate from the intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia relative to the patient's body mass index (BMI)

### Summary

**Aim:** First, to develop a system of an intrauterine diaphragm with medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. Second, to check the distribution of this drug depending on the patient's BMI.

**Materials and methods:** The study comprised a group of 20 postmenopausal patients with histologically diagnosed simple hyperplasia treated with IUMPA-2 using endoscopic techniques (hysteroscopic targeted endometrial biopsy), histological methods (biopsy assessment) and ultrasound techniques (treatment volume and endometrial measurements).

**Results:** In all patients investigated the rate of medroxyprogesterone acetate release increased with BMI, which had an effect on the treatment time ranging between 35 and 14 days, respectively.

**Conclusions:** 1) The BMI affects the rate of medroxyprogesterone acetate release from IUMPA-2. 2) In patients with a high BMI double (sequentially) application of a diaphragm should be considered.

**Key words:** IUMPA, hormone treatment, endometrial hyperplasia.

## Wstęp

Przedmiotem zainteresowania badaczy jest opracowanie systemu w postaci wkładki domacicznej zawierającej octan medroksyprogesteronu, którego czas uwalniania do środowiska jamy macicy wynosiłby 30 dni [1,2]. Opracowany system znalazłby zastosowanie w miejscowym leczeniu nieprawidłowych krwawień z jamy macicy ze szczególnym uwzględnieniem okresu okołomenopauzalnego oraz rozrostów endometrium [3, 4, 5]. Dawkę leku we wkładce na podstawie piśmiennictwa oraz w oparciu o doświadczenia własne i obliczenia podaży leku określono na 2 g/30 dób [6]. Dawka ta pozwala uzyskać w obrębie jamy macicy podaż leku w wysokości 66 mg/dobę; przy parenteralnym podaniu octanu medroksyprogesteronu w dawce 1 g na dobę szacunkowa podaż w obrębie jamy macicy wynosi 20 mg/dobę, a więc jest o ok. 3-krotnie mniejsza [7]. Należy podkreślić, że w przypadku terapii miejscowej całomiesięczne obciążenie ustroju lekiem wynosi 2 g, a w przypadku terapii parenteralnej skojarzonej z enteralną wynosi 30 g, tj. 15-krotnie większe.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 20 kobiet po menopauzie z rozpoznaniem histopatologicznym rozrostem prostym endometrium.

Protokół badawczy: 1. założenie wkładki IUMPA-2 do jamy macicy pod kontrolą hysteroskopu (z biopsją endometrium), 2. pomiar USG wymiarów wkładki co 7 dni, 3. po całkowitym uwolnieniu leku hysteroskopowa biopsja endometrium.

Na podstawie wymiarów ultrasonograficznych obliczono objętość wkładki jako średnią z trzech kolejnych pomiarów. Według tych samych zasad obliczono objętość endometrium. Końcowy czas uwolnienia leku określano przez stwierdzenie oddzielenia lnianej nitki markującej oraz na podstawie badania USG. Współczynnik masy ciała (BMI) obliczano według standardowego wzoru.

## Wyniki

Średnia objętość endometrium wynosiła 168 cm<sup>3</sup> (SD +/-15). Wyniki zaprezentowano w Tabeli 1.

## Dyskusja

W warunkach laboratoryjnych, w trakcie konstruowania systemu wewnątrzmacicznego, osiągnięto liniowe uwalnianie octanu medroksyprogesteronu do środowiska zewnętrznego w wymaganym czasie 30 dni. W warunkach środowiska jamy macicy uzyskane dane dotyczące degradacji systemu, a tym samym uwalnianie leku okazało się inne. W początkowym okresie uwalnianie leku było większe, a następnie malało pod koniec terapii. Jak się wydaje przyczyną jest zmniejszanie się powierzchni ekspozycji systemu na środowisko zewnętrzne. Bardzo interesujące jest stwierdzenie przyśpieszenia uwalniania leku wraz ze wzrostem masy ciała chorej. Można przypuszczać, że przyczyna tego zjawiska tkwi w większym metabolizmie u tych chorych oraz większym stężeniu cytozolowych receptorów progesteronowych powstałych w trakcie podwyższonej ekspozycji na hyperestrogenizm w wyniku aromatyzacji w tkance tłuszczowej [8]. Zjawisko to

**Tabela 1.** Średnia objętość wkładki IUMPA-2 w 7-dniowych przedziałach czasowych trwania leczenia w stosunku do współczynnika masy ciała chorych (w grupach).

**Table 1.** The mean volume of IUMPA-2 in 7 day treatment time intervals relative to the Body Mass Index (BMI).

Współczynnik masy ciała	1 dzień (śr. obj. w cm <sup>3</sup> )	7 dzień (śr. obj. w cm <sup>3</sup> )	14 dzień (śr. obj. w cm <sup>3</sup> )	21 dzień (śr. obj. w cm <sup>3</sup> )	28 dzień (śr. obj. w cm <sup>3</sup> )	Czas pełnego uwolnienia (dni)
29	6,00	4,62	3,21	1,75	0,80	35
30-32	6,00	4,33	3,20	1,71	0,51	34
33-34	6,00	3,98	2,93	1,14	0,32	30
> 35	6,00	3,19	0*	3,22	0	14 / 14

\* - u jednej chorej o masie ciała 126 kg doszło do całkowitego uwolnienia leku po 14 dniach, założono drugą wkładkę również uzyskując pełne uwolnienie po 14 dniach

jest przedmiotem oddzielnych badań [9]. Uzyskane wyniki pomiaru objętości endometrium nie wskazują na istotną rolę tego parametru w zmianach dystrybucji leku.

### Wnioski

1. Masa ciała chorej wpływa na szybkość uwalniania octanu medroksyprogesteronu z IUMPA-2.
2. W przypadkach chorych o wysokiej masie ciała należy rozważyć 2-krotne, sekwencyjne założenie IUMPA-2.

### Piśmiennictwo

1. Rosiak JM, Kowalski AJ, Dec W. Drug Delivery System For The Treatment Of Endometrial Cancer. *Radiat Phys Chem.* 1998;52:307-11.
2. Kaetsu J. Recent progress on the Immobilization of bicomponent by Radiation Polymerization and Application to Biomedical Use. *Radiat Phys Chem.* 1985;25:517.
3. Apgar BS. Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. *Prim Care.* 1997;24:161-78.
4. Caserta D, Toro G, Porretta-M, Mancini E, Moscarini M. Hysteroscopic vs histologic diagnosis. Study of 222 cases of abnormal uterine hemorrhage. *Minerva Ginecol.* 1999;51:169-72.
5. Porpiglia M, Piacentino R, Cellura A, Malara D, Geranio R, Griro R. Abnormal uterine hemorrhage in climacteric. Medical management. *Minerva Ginecol.* 1998;50(11):475-9.
6. Kowalski AJ, Suzin J. IUMPA - Mitotic activity and grading according to endometrial carcinoma clinical stage. *Int J Gyn Can.* 1999;9:81.
7. Etienne MC, Milano G, René N, Strolin-Benedetti M, Efthymiopoulos C, Vo-Van-M-L, et al. Improved Bioavailability of a New Oral Preparation of Medroxyprogesterone Acetate. *J Pharm Sci.* 1991;80:1130-2.
8. Kowalski AJ, Dec W. IUMPA - Estrogen and progesterone receptors concentration in various histological types of endometrium cancer. *Med Sci Mon.* 1996;2:76-7.
9. Kowalski AJ, Welfel J, Suzin J. IUMPA-2: progesterone receptor level in endometrial hyperplasia simplex as a prognosis for the local effect of intrauterine drug delivery system. *Eur J Gyn Oncol.* 2004, praca przyjęta do druku.