

Klimakterium a hormonální substituční terapie

MUDr. Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Průměrná délka života žen se v průběhu 20. století prodloužila o 30 let. Doba vyhasnutí funkce vaječnicků však zůstala nezměněna. Proto si problematika nedostatku estrogenů a z ní vyplývajících akutních i chronických změn organismu vyžádala vznik mezioborové disciplíny se základem v gynekologii – klimakterické medicíny.

1. Pojmy

Klimakterium (přechod, perimenopauza) je období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce ovarií a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám. Fyziologicky se vyskytuje mezi 45. a 60. rokem věku, nástup tohoto procesu před 40. rokem označujeme jako předčasné ovariální selhání.

Menopauza je někdy chápána jako synonymum klimakteria. Většinou tak označujeme poslední menstruační periodu, tedy krvácení řízené ještě ovariální funkcí. Průměrný věk menopauzy je 49–51 let.

Postmenopauza začíná 12 měsíců po posledním menstruačním krvácení.

Premenopauza je období s dosud zachovaným menstruačním cyklem do 12 měsíců před menopauzou, kdy se již objevují příznaky akutního klimakterického syndromu.

Senium (stáří, stařecká slabost) je charakterizováno ústupem sekundárních pohlavních znaků díky snížení produkce anabolických steroidů v nadledvinách po 60. roce věku.

Inhibin je glykoprotein produkováný granulózovými a luteálními buňkami, jeho hladina závisí na počtu aktivních folikulů v ovariu.

Hormonální substituční terapie (HRT, hormone replacement therapy) je skupina preparátů s pohlavními hormony určená k podávání v případě nedostatku estrogenů. Pokud obsahuje pouze estrogeny je označována jako estrogení substituční terapie (ERT, estrogen replacement therapy).

Studie, které sledují vliv HRT či jeho rizika mohou být prospektivní, kdy je nejprve stanovena sledovaná vlastnost a teprve poté podáváno HRT nebo retrospektivní, kde je tento znak dodatečně vyhledáván u žen, které již HRT užívají. Retrospektivní (populační) studie jsou zatíženy bias fenoménem – zkreslením, HRT v nich užívá skupina žen odlišná od průměrné populace. Zlatým standardem k potvrzení sledovaného vlivu je studie prospektivní randomizovaná (náhodný výběr), dvojitě slepá (ani žena, ani lékař neví, zda se podává lék nebo placebo) a placebem kontrolovaná.

Relativní riziko (RR) je poměr výskytu sledovaného znaku u žen, které lék užívají a těmi, který jej neužívají. Hodnota vyšší než 1 znamená zvýšení, hodnota menší než 1 snížení rizika.

2. Fyziologie klimakteria

Nástup klimakteria je určen úbytkem ovariálních folikulů. Část z nich je v průběhu života spotřebována při uvolňování vajíček, většina zaniká atrezií. Dojde k snížení produkce ovariálních steroidů a inhibinů, zpětnou vazbou se zvyšují hladiny hypotalamických a hypofyzárních hormonů. K tomu se přidávají též primární hypotalamické neuronální změny.

První laboratorní známkou perimenopauzy je zvýšení FSH (folikulostimulační hormon) při ještě normální hladině LH (luteinizační hormon) a estradiolu snad v důsledku poklesu hladin inhibinu. S dalším snižováním počtu folikulů dochází k poklesu tvorby estradiolu a progesteronu. V důsledku toho se menstruační cyklus prodlužuje až zcela ustává. Dochází k poklesu hladin estradiolu o 90 % a estronu o 70 %.

Zdrojem estrogenů u postmenopauzálních žen je periferní konverze androgenů stromálních a hilových buněk ovaria a nadledvin. Tato konverze probíhá zejména v tukové tkáni.

Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17- β -estradiolu < 0,1 nmol/l a inhibinu < 72 IU/l.

3. Klinické příznaky

Pouze u malého procenta žen v premenopauze nastává náhlá zástava cyklického menstruačního krvácení, u některých žen se cykly nejprve prodlužují, u jiných zkracují. Snižuje se produkce progesteronu, a tak sliznice děložní díky relativnímu nadbytku estrogenů nadměrně roste (hyperplasie). To je spojeno se silným nepravidelným krvácením.

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria je dělena na syndromy vegetativní (poruchy vasomotorické, psychické), organický (změny kožní, urogenitální, tělesné hmotnosti) a metabolický (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy).

Vegetativní symptomy snižují kvalitu života. Jsou též označovány jako akutní symptomy nebo jako klimakterický syndrom (Tabulka 1). Organické (subakutní) a metabolické (chronické) změny mohou již vést k poškození zdraví – jedná se o estrogen-deficitní metabolický syndrom.

Ve snaze vyjádřit míru obtíží a jejich reakci na léčbu číselně jsou používána různá skórovací schémata. Asi nejužívanější je Kuppermanův index (Tabulka 2).

Tab. 1: Akutní klimakterický syndrom

| Vasomotorické stavy | Psychologické symptomy |
|---------------------|---------------------------------|
| návaly | nespavost |
| noční pocení | zhoršení paměti |
| palpitace | úzkost |
| | ztráta libida |
| | změny nálad |
| | ztráta sebevědomí |
| | plačtivost |
| | popudlivost |
| | zhoršení schopnosti rozhodovat |
| | zhoršení schopnosti koncentrace |

Tab. 2: Kuppermanův index

| Symptom | Index | Míra obtíží: |
|---------------------|-------|---|
| návaly horka | 4 | • silné 3 |
| zvýšené pocení | 2 | • střední 2 |
| poruchy spánku | 2 | • lehké 1 |
| podrážděnost | 2 | • žádné 0 |
| deprese | 1 | Výsledek je součtem násobků: index symptomu × míra obtíží |
| poruchy soustředění | 1 | |
| závratě | 1 | Hodnocení: |
| bolesti hlavy | 1 | > 35 těžký klimakterický syndrom |
| bolesti kloubů | 1 | 20–35 střední klimakterický syndrom |
| bušení srdce | 1 | 15–20 lehký klimakterický syndrom |

4. Léčba klimakterických obtíží

Terapie klimakterického syndromu může být hormonální či nehormonální. Prevence dlouhodobých organických změn je však prokázána pouze u hormonální substituční terapie.

Návaly horka pozoruje 70 % žen. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy dolů, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Potíže nejsou úměrné absolutní hladině estrogenů v krvi. Lze doporučit některé úpravy životního režimu (vysadit kofein, alkohol, cigarety, kořeněná jídla a horké nápoje), HRT však odstraní tyto obtíže dokonce i u perimenopauzálních žen s dosud pravidelným menstruačním cyklem.

Osteoporóza je nejnebezpečnější dlouhodobou změnou spojenou s menopauzou. Svými důsledky ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen vyšší věkové kategorie. Kostní tkáň je systém velmi dynamický, který je průběžně remodelován. Do 25–30 let převažuje novotvorba kosti, později resorpce. Po menopauze se metabolismus kosti zrychluje, zvyšuje se novotvorba, ale mnohem více se zvyšuje resorpce kosti. Při postmenopauzální osteoporóze ztrácí 75 % žen 2 % kostní hmoty za rok, zbývajících 25 % ztrácí až 6 % (fast losers). Typické jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku kosti stehenní a zlomeniny zápěstí.

Je nepochybné, že podání estrogenů je prevencí úbytku kostní hmoty. Z pohledu kosti by HRT měla být zahájena do 5 let po menopauze, ale příznivý účinek je nezávislý na věku.

Ateroskleróza má multifaktoriální etiologii. Je podkladem ischemické choroby srdeční (ICHS), ischemické choroby dolních končetin i cévních mozkových příhod. Nedostatek estrogenů v menopauze vede k proaterogenním změnám.

Premenopauzální ženy mají zvýšené hladiny cholesterolu HDL (lipoproteiny vysoké denzity) a snížené hladiny VLDL (lipoproteiny velmi nízké denzity) a LDL (lipoproteiny nízké denzity) oproti mužům stejného stáří. Po menopauze dochází k poklesu HDL a zvýšení LDL, zvýšení triglyceridů a celkového plasmatického cholesterolu. Estrogeny vrací lipidovému spektru předmenopauzální poměry.

Pozitivní ovlivnění lipidového spektra i některých dalších faktorů aterogeneze však není zárukou jednoznačně pozitivního vlivu na kardiovaskulární systém.

Urogenitální změny. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií, pruritem a chronickou vaginitidou. Snížení prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím. Z toho vyplývající nykturie, dysurie a urgentní inkontinence jsou výraznými projevy estrogenního deficitu. Tyto potíže mohou být přítomny bez objektivně zjistitelných změn urologického nálezu (uretrální syndrom) či s jasnými atrofickými změnami (atrofická senilní uretritis, hypoestrinní cystopatie).

HRT zlepšuje urgenci a frekvenci močení, nykturii, dysurii a brání vzniku a recidivám infekcí močového traktu. V léčbě urogenitální estrogení insuficience je vhodné kombinovat systémovou HRT s lokálními estrogeny ve formě globulí, krémů, čípků nebo estrogeny nasycených pesarů. Lokální terapii lze užít samostatně i u žen, pro které není systémová HRT vhodná.

Nedostatek estrogenů způsobuje rychlejší stárnutí kůže, které je charakterizováno jejím postupným ztenčováním, atrofií epidermis, zvláště v místech exponovaných světlu. Klesající hladina estradiolu způsobuje snížení sex hormon binding globulinu (SHBG) v séru a důsledku toho zvýšení hladiny volného testosteronu s příslušnými klinickými projevy (hirsutismus).

Psychické změny. Změny nálady, deprese, úzkost, vyčerpání, osamělost, podrážděnost, ztráta libida, bolesti hlavy, insomnie a ztráta energie jsou projevy klimakterického syndromu. Estrogeny jsou účinné v léčbě těchto změn, v léčbě klimakterické deprese jsou účinnější než antidepressiva.

Existují většinou observační studie, které prokazují pozitivní vliv HRT na Alzheimerovu chorobu, parkinsonismus, riziko vzniku karcinomu tlustého střeva, senilní makulární degeneraci a symptomy revmatoidní artritidy. Nicméně tyto vlivy nejsou natolik prokázány, aby byly samostatnou indikací k podávání HRT.

5. Rizika a kontraindikace HRT

Jako každý exogenně podávaný prostředek přináší s sebou i HRT jistá rizika a nežádoucí účinky, se kterými je nutno počítat.

Při užívání HRT se může objevit mastodynie a retence tekutin, s estrogeny spojujeme nežádoucí krvácení ze spádu hormonálních hladin, nauseu, křeče dolních končetin a bolesti hlavy, s gestagenní složkou deprese, anxieta, nadýmání a nežádoucí zvýšení chuti k jídlu.

Dříve uváděné relativní kontraindikace HRT (hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, migréna, benigní onemocnění prsu, uterus myomatosus, endometriosis) jsou dnes považovány za obsoletní.

Zůstává pouze několik stavů, kdy je HRT kontraindikována (Tabulka 3), ale i u těch je nutno si uvědomit, že po jejich řádném zaléčení nejsou důvodem k odmítnutí substituční terapie, je-li tato indikována (Tabulka 4).

Tab. 3: Kontraindikace podávání HRT

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• neléčený karcinom endometria a prsu• aktivní hepatopatie• akutní žilní trombóza a tromboembolizace• krvácení z dělohy nejasného původu |
|---|

Tab. 4: Indikace podání HRT

| |
|---|
| <p>a. Klimakterický syndrom</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vazomotorické potíže 2. psychické potíže <p>b. Estrogen-deficitní syndrom</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. organický – postižení sliznic atrofizací 2. metabolický <ul style="list-style-type: none"> • osteoporóza • dyslipidémie • význam podpůrný • primární prevence ischemické choroby srdeční • význam zpochybňován <p>c. Předpokládané efekty dlouhodobého podávání estrogenů – v rozporu s riziky dlouhodobého užívání</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. prevence a léčba Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci 2. prevence senilní makulární degenerace a stařecké slepoty 3. stařecké vypadávání zubů a orální zdraví 4. prevence karcinomu tlustého střeva |
|---|

Karcinom prsu je nejčastější karcinom žen (20 % všech nádorových onemocnění žen), hlavní příčina úmrtí žen středního věku a druhá obecně. Celoživotní riziko postižení je 8 %. Riziko je přímo úměrné věku. Významné je působení estrogenů zejména na nezralou tkáň prsu, která, zjednodušeně řečeno, dozrává těhotenstvím.

Dlouhodobé užívání HRT (nad 10 let) zvyšuje riziko karcinomu prsu o 30 %. Estrogeny nejsou příčinou karcinomu prsu ve smyslu onkogenu, ale mohou být promotorem jeho růstu. V některých studiích ženy s HRT vykazují nižší úmrtnost na karcinom prsu oproti neuživatelkám. Je to dáno včasným záchytem nádoru a jeho menší agresivitou.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer uveřejnila v roce 1997 reanalýzu 51 epidemiologických studií (52 705 žen s karcinomem, 108 411 zdravých žen) a zjistila RR při užívání do 5 let 1,023/rok užívání, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5 let po vysazení HRT nezávisle na délce předchozího užívání je RR 1,0. Vliv HRT se snižuje s obezitou pacientky.

Nebezpečí je ve snížení citlivosti mamografie uživatelék HRT díky zvýšení denzity prsní tkáně.

Tromboembolická nemoc (TEN). Studie uvádějí RR od 1,4 do 4,0. Ze studie HERS vyplývá RR 2,89. U pacientek s anamnézou TEN je doporučována transdermální HRT, jinými autory je HRT u těchto žen považována za kontraindikovanou.

6. Pravidla léčby klimakteria

Terapeutické podávání estrogenů vede k odstranění všech symptomů akutního klimakterického syndromu a prevenci některých organicko-metabolických změn. Významná je zejména prevence osteoporózy. Výsledky profylaxe osteoporózy jsou výrazně lepší než výsledky jakékoli její léčby.

Estrogeny mohou být podávány perorálně, transdermálně, perkutánně, intranasálně, subkutánně nebo vaginálně (Tabulka 5). Léčebná perorální dávka je 1–4 mg estradiolu (estradiolvalerát,

17 β -estradiol) nebo 0,3–1,25 mg konjugovaných estrogenů denně. Odpovídající je transdermální forma aplikovaná jednou nebo dvakrát týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího dle preparátu 25–100 μ g estradiolu denně nebo jedenkrát denně ve formě gelu (1,5 mg estradiolu). Dalšími možnostmi je aplikace intranasální sprejová v dávce 300 μ g denně, subkutánní vstřebatelné tělísko s 25 mg estradiolu zajišťující po dobu 6 měsíců uvolňování dávky odpovídající 50 μ g transdermální aplikace. Dávce 2 mg 17 β -estradiolu odpovídá 0,625 mg konjugovaných estrogenů perorálně nebo 50 μ g estradiolu transdermálně. Biologickým ekvivalentem 2 mg estradiovalerátu je 1,5 mg 17 β -estradiolu.

Tab. 5: Režimy hormonální substituční terapie

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. ERT (estrogenní substituční terapie) 2. HRT (hormonální substituční terapie) <ul style="list-style-type: none"> • cyklický režim • sekvenční režim • kontinuální režim 3. STEARs – tibolon 4. lokální vaginální terapie |
|---|

Nízkodávkovaná HRT obsahuje poloviční dávky a je jedním z trendů současné klimakterické medicíny. Obecně při léčbě začínáme nízkými dávkami.

Aplikační režimy spočívají v podávání estrogenů kontinuálně nebo cyklicky po 21 dnů se 7denní přestávkou. Estrogeny při dlouhodobém podávání zvyšují riziko karcinomu endometria. Proto musí být podávány v kombinaci s progestiny.

Progestiny podáváme denně nebo sekvenčně 10–14 dní v druhé polovině cyklu při kontinuálním i sekvenčním podávání estrogenů.

Volba preparátu (Tabulka 6) musí brát v úvahu možné kontraindikace, věk pacientky a její klinické potíže. Za nezbytné je považováno mamografické vyšetření před nasazením léčby a jeho pravidelné kontroly v dalším průběhu. Samozřejmostí je gynekologické vyšetření, cytologie hrdla děložního, ultrazvuk malé pánve, kontrola krevního tlaku. Zcela specifický přístup vyžadují pacientky s anamnesou nádorového onemocnění.

V hormonální terapii pro premenopauzální ženy volíme substituci gestageny, nitroděložní hormonální systém s levonorgestrem (LNG-IUS) a nízkodávkovou monofazickou kontracepci. V perimenopauze přecházíme na kombinovanou sekvenční HRT. Při snaze o zachování cyklu se řídíme přáním pacientky, dobou podávání substituční terapie a věkem pacientky. Někdy je za hraniční pro podávání sekvenčních preparátů udáván věk 54 let. V postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální terapii estrogeny i gestageny. Ta je též lékem volby u postmenopauzálních žen, které dosud HRT nežívaly.

U žen bez dělohy nebo žen s LNG-IUS volíme čistě estrogenní preparáty.

Transdermální podání preferujeme při nesnášenlivosti podání perorálního, porušení jaterních funkcí, hypertriglyceridémii a diabetes mellitus. Vynechání first-pass efektu perorálního podání (průchod játry) a z toho vyplývající zatížení jaterní buňky, vyšší biologická dostupnost účinné látky, vyrovnané hladiny estrogenů a fyziologický poměr estradiol/estron jsou pozitiva transdermální léčby.

Tab. 6: Preparáty HRT na našem trhu

| Estradiol pro transdermální podání | |
|--|---|
| 7denní | Climara emp Climara forte emp Dermestril septem 25, 50, 75 emp |
| 2× týdně | Estraderm TTS 25, 50, 100 emp Estraderm MX 25, 50, 100 emp Dermestril 25, 50 emp System 25, 50, 75 emp Estrahexal 25, 50, 100 emp |
| denně | Estreva gel, Oestrogel gel |
| Estradiol pro transdermální podání oponovaný gestageny | |
| Norethisteron | System sequi emp, Estracomb emp Estalis sequi 50/140, 50/250 emp System conti emp, Estalis 50/140, 50/250 emp |
| Konjugované estrogény | Premarin 0,625, 1,25 mg tbl obd Oestro-Feminal 0,3, 0,6, 1,25 mg cps |
| Konjugované estrogény oponované medroxyprogesteronacetátem | |
| Estradiol | Cyclo-Premella tbl obd Premella 2,5 Premella 5 cps Estrofem 1, 2, 4 mg tbl Estrimax tbl |
| Estradiol (E2) nebo estradiolvalerát (EV) oponovaný gestageny | |
| E2 + norethisteron | Novofem tbl Kliogest tbl, Kliane tbl, Pausogest tbl Activelle tbl |
| EV + MPA | Divina tbl Indivina 1/2,5, 1/5, 2/5 tbl |
| EV + levonorgestrel | Klimonorm tbl Cyclo-Menorette tbl |
| EV + cyproteronacetát | Climen tbl |
| E2 + dydrogesteron | Femoston conti tbl Femoston 2/10, 2/20 tbl |
| E2 + norethisteron | Trisequens tbl Triaklim tbl |
| Estradiol depotní subkutánní | Riselle 25 mg impl |
| Tibolon | Livial tbl |
| Lokální vaginální terapie | Ovestin glob. crm., Orthogynest crm |
| Estriol | Orthogynest D glob.vag. |
| Estradiol | Vagifen tbl vag. |
| Promestrien | Colpotrophin cps vag., crm |

Substituce gestageny

Perimenopauza je charakterizována relativním nebo absolutním nedostatkem progesteronu. Podáváním gestagenů lze dosáhnout omezení příznaků klimakterického syndromu i kontrolovat menstruační cyklus.

Přirozený progesteron (Utrogestan drg) lze užívat v dávce 100 mg 2–3× denně, dydrogesteron (Duphaston tbl) 5–10 mg 2× denně od 17. do 26. dne cyklu respektive od 11. do 25. dne cyklu. Také nomegestrol acetát (Lutenyl tbl) v dávce 5 mg denně od 16. do 25. dne cyklu vykazuje dobrou kontrolu menstruačního cyklu. Nejdéle používaný syntetický čistý progestin medroxyprogesteronacetát má nízkou androgenní a anabolickou aktivitu. Aplikuje se intramuskulárně (Depo-Provera inj.) jedenkrát za 3 měsíce s využitím jeho antikoncepčního účinku nebo perorálně (Provera tbl) v dávce 2,5–10 mg denně od 16. do 25. nebo od 20. do 25. dne cyklu. V dávce 5 mg 2× denně je možné k regulaci menstruačního cyklu použít rovněž norethisteron (Norethisteron tbl) nebo lynestrenol (Orgametril tbl), je však nutno počítat s určitým estrogením a androgenním účinkem těchto syntetických progestinů.

Žádoucího antikoncepčního účinku za současné substituce gestagenů lze dosáhnout i denním podáním lynestrenolu (Orgametril tbl), nomegestrol acetátu (Lutenyl tbl) nebo aplikací podkožního depotního etonogestrelu (Implanon impl.) či levonorgestrelu (Norplant impl.).

Nitroděložní hormonální systém

Dobrou kontrolu proliferace endometria vykazuje nitroděložní tělísko s levonorgestrem (LNG-IUS) Mirena. Klasický antikoncepční účinek nitroděložního tělíska tvaru T je zde obohacen o uvolňování 20 µg levonorgestrelu denně. Dávka hormonu vydrží 5 let. Levonorgestrel zahušťuje cervikální hlen, snižuje jeho produkci, tím snižuje riziko pánevního zánětu a zvyšuje antikoncepční účinek. Dále je prokázáno snížení rizika mimoděložní gravidity na 0,02 a snížení výskytu dysmenorey. Z atrofizace endometria logicky vyplývá zkrácení a oslabení menstruace. 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 užití systému.

Nízkodávkovaná hormonální antikoncepce

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená porucha prokoagulační) je vhodné použít nízkodávkované monofazické kontracepční preparáty. Tyto preparáty udržují pravidelný cyklus se slabými pseudomenstruacemi, zlepšují projevy klimakterického syndromu a mají protektivní vliv na kostní hmotu.

Tibolon

Na základě klinických a laboratorních studií byl tibolon nově zařazen do skupiny – selektivní regulátory tkáňové estrogení aktivity (STEARs). Je strukturálně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu. Jeho hydroxymetabolity působí na cévní systém, poševní systém a kost stejně jako estrogen. V denní dávce 2,5 mg je stejně účinný v léčbě návalů jako standardní hormonální terapie, ovlivňuje suchost pochvy a dyspareunii, brání ztrátě a podporuje novotvorbu kostní hmoty.

Existují dva možné mechanismy pozitivního vlivu tibolonu na sexualitu – přímý androgenní efekt delta-4 isomeru a vzestup hladiny volného testosteronu snížením hladin SHBG (sex hormone binding globulin).

Tibolon nezpůsobuje proliferaci endometria. Tibolon nezvyšuje denzitu prsu a způsobuje méně mastodynii než estrogen. Stimuluje apoptózu (přirozené odumírání) buněk prsu. Díky těmto mechanismům by měl být pro prsní tkáň bezpečnější než konvenční HRT.

Nehormonální terapie

Užívané prostředky různou měrou zlepšují projevy akutního nedostatku estrogenů, ale nemají vliv na dlouhodobé změny z estrogenního deficitu.

Antihypertenziva clonidin, methyldopamin a vasodilatans vinpocetin lze úspěšně použít v případech klimakterického syndromu spojeného s hypertenzí a migrenózními bolestmi.

Včelí produkty zlepšují symptomy akutního klimakterického syndromu. Jisté zlepšení přináší též sojové proteiny nebo fytoestrogeny (Tabulka 7).

Reflexní elektroanalgesie, lázeňská léčba a psychofarmaka jsou možnými terapeutickými prvky, které napravují nedostatky v životosprávě a životním stylu bez dostatečně tělesné aktivity.

Tab. 7: Přípravky s fytoestrogeny na našem trhu

| Přípravky pro léčbu akutního klimakterického syndromu | |
|--|--|
| Extrakt ze sójových klíčků | Isofem Plus |
| Sójový extrakt | Isoflavone |
| Sójový extrakt a extrakt z červeného jetele | Estrovone, Femiwel |
| Extrakt z červeného jetele | Menoflavon |
| Mateří kašička, květní a fermentovaný pyl | Sarapis, Ambrosie H, Melbromenox, Melbrosia |
| Cimicifugae extractum siccum | Menofem, GS Merilin |
| Vícesložkové směsi | Estromenox, Medamenox, Sója Plus, HRT bylinný, Meno-balance, Menobiol, Tofupil, Menopausal formula |
| Přípravky zaměřené na prevenci osteoporózy (Ca, vitamin D, K) | |
| Bonelit, Estromineral, Femikalk, Isoflavony | |

7. Vývoj názorů na vliv HRT na riziko ischemické choroby srdeční

Tato problematika je výbornou ukázkou složitosti působení exogenně podávaných hormonů v organismu, významu metodiky jeho sledování a rizika interpretace některých faktů neodborným tiskem.

Za počátek HRT lze považovat zavedení konjugovaných equinních estrogenů (CEE) v roce 1942 na severoamerický farmaceutický trh. Vynikající výsledky observačních populačních studií vedly k přehnanému obrazu estrogení terapie jako všeléku.

Framinghamská studie publikovaná v roce 1978 ukázala významný vzestup incidence ischemické choroby srdeční (ICHS) u žen po menopauze a naznačila možné pozitivní ovlivnění rizika ICHS podáváním substituční terapie. Řada menších studií publikovaných mezi roky 1987 a 1991 ukázala ochranný vliv HRT. Následovaly studie potvrzující pozitivní efekty na lipidový profil, distribuci podkožního tuku, vasodilataci i mírnou hyperhomocysteinémii (nezávislý rizikový faktor ICHS).

Význam složení preparátu HRT byl potvrzen v řadě studií. Přidaný progestin vede k útlumu pozitivního efektu estrogenů na lipidový profil úměrně jeho androgenicitě. Perorální estrogeny vyvolávají zvýšení syntézy triglyceridů. Transdermální estrogeny snižují hladiny triglyceridů nebo jsou k nim neutrální. Androgeny, tibolon a gestageny s androgenní aktivitou snižují hladiny TG zvýšením katabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy. Androgenní gestageny jsou schopny snížit estrogeny indukované zvýšení hladin triglyceridů lépe než přirozený progesteron.

V přehledu populačních studií estrogení substituční terapie (ERT) a ICHS Colditz v roce 1987 publikoval, že celkové RR pro ICHS ve spojení s ERT klesá na 0,56. Jak z klinických výzkumů, tak z epidemiologických studií vyvodil, že ERT má schopnost významně snížit riziko ICHS. Stejně tak v metaanalýze epidemiologických studií provedených do roku 1995 Grodsteinová a Stampfer zjišťují RR pro uživatelky HRT 0,65 a pro současné uživatelky dokonce 0,49 oproti ženám, které nikdy HRT neužívaly.

Jako nezvratný se fakt pozitivního působení HRT na riziko ischemické choroby srdeční jevil ve světle výsledků observační studie Nurses' Health Study publikovaných v roce 1996. Grodsteinová v této prospektivní studii 121 700 vdaných zdravotních sester probíhající od roku 1976 metodou dotazníků zasílaných každé 2 roky zjistila, že HRT snižuje riziko ICHS u zdravých žen nezávisle na délce podávání či dávce estrogenu. Stanovila RR 0,39 pro současné uživatelky kombinované a RR 0,60 pro uživatelky čistě estrogení substitute.

Studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) měla ověřit účinek HRT v sekundární prevenci ICHS. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou prospektivní studii, do které bylo zařazeno 2 × 1 380 žen s ICHS a poměrně vysokým průměrným věkem 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA (medroxyprogesteronacetát) kontinuálně, druhé placebo. V průběhu 4,1 roku trvání studie se nesnížil výskyt koronárních příhod v léčené skupině. V prvním roce trvání studie bylo dokonce v této skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4. roce sledování. Navíc se zvýšilo riziko trombembolické nemoci (TEN) (RR 2,89), onemocnění žlučníku (RR 1,38) a karcinomu prsu (RR 1,3).

Jedna z teorií vysvětluje tento nepříznivý výsledek destabilizací aterosklerotického plátu podáváním HRT. Ve studii PEPI podávání perorální HRT signifikantně zvyšovalo hladinu C-reaktivního proteinu, který je markerem nestability. Odpůrci studie HERS jí vyčítají nejen vysoký průměrný věk zkoumaných žen, ale i krátkou dobu trvání studie. Předpokládané signifikantní snížení rizika uživatelek HRT se však neobjevilo ani při prodloužení sledování na 6,8 roku ve studii HERS II.

Výsledky HERS i reanalýzy přináší stále stejnou informaci. Není účelné zahajovat 10–20 let po menopauze hormonální substituční terapii ve snaze o sekundární prevenci ICHS.

Studie Women's Health Initiative (WHI) byla prezentována jako jedna z dlouho očekávaných studií o vlivu HRT na primární prevenci ICHS. Do studie byly v letech 1993–8 zařazovány ženy ve věku 50–79 let minimálně 6 měsíců po menopauze. Po minimálně tříměsíčním přerušení léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HRT užívaly. Studie probíhala ve dvou základních liniích – čistě estrogenní léčba pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogengestagenní terapie pro ženy s dělohou. Právě větev studie s kombinovanou HRT ve složení 0,625 mg CEE a 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání studie předčasně ukončena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. V souboru 8 506 uživatelů a 8 102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie (Tabulka 8 a 9). Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačuje v této studii k vyvážení negativ.

Tab. 8: Výsledky WHI pro estrogengestagenní kontinuální HRT

| | Relativní riziko (RR) |
|----------------------------------|-----------------------|
| Karcinom prsu | 1,26 (1,00–1,59) |
| ICHS | 1,29 (1,02–1,63) |
| Cévní mozková příhoda | 1,41 (1,07–1,85) |
| Tromboembolie | 2,13 (1,26–3,55) |
| Kolorektální karcinom | 0,63 (0,43–0,92) |
| Karcinom endometria | 0,83 (0,47–1,47) |
| Zlomenina krčku | 0,66 (0,45–0,98) |
| Všechny kardiovaskulární choroby | 1,22 (1,09–1,36) |
| Všechny zlomeniny | 0,76 (0,69–0,85) |
| Celková úmrtnost | 0,98 (0,82–1,18) |
| Celkový index | 1,15 (1,03–1,28) |

Tab. 9: Absolutní riziko pro 10 000 žen/rok vyplývající ze studie WHI

| | |
|-----------------------|-----|
| ICHS | +7 |
| CMP | +8 |
| Karcinom prsu | +8 |
| Tromboembolie | +18 |
| Kolorektální karcinom | –6 |
| Zlomenina krčku | –5 |

Studie je velmi dobře randomizována a všechny větve jsou naprosto srovnatelné. Avšak prezentace souboru, který snad představuje běžnou severoamerickou populaci, jako souboru zdravých žen je překvapivá. Pro zahájení primární prevence ICHS se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoká procentuální přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % body mass index nad 30, 50 % abusus nikotinu, 4,4 % diabetiček, 6,9 % uživatelů hypolipidemik, 20 % uživatelů aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zážející.

Významní představitelé evropské školy klimakterické medicíny profesori Genazzani a Gambacciani nepovažují výsledky WHI za přesvědčivé. Nelze dávat doporučení na základě studie probíhající na zásadně jiném populačním vzorku, než jaký je běžně v Evropě léčen. Výsledky nepřinesly žádné nové poznatky a studie nebyla provedena na vzorku zdravých žen. Studie pouze vznesla otázku opodstatněnosti používání HRT jako prevence u asymptomatických žen vzhledem k prokázaným nežádoucím účinkům.

8. Závěr

Při dodržování všech pravidel terapie převažuje přínos HRT pro kvalitu života pacientky nad jejími riziky. Široká paleta dostupných přípravků HRT umožňuje dokonale přizpůsobit terapii individuálním potřebám každé ženy, jak žádají současné trendy klimakterické medicíny.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NB/75 88-3

Literatura

1. Cibula, D., et. al.: Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishig, Praha, 2002, s. 340
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and HRT. Lancet 350, October 1997, s. 1047–59
3. Colditz, GA et al.: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N. Engl. J. Med., 316, 1987, s. 1105–10
4. Čepický, P., Burdová, M., Cibula, D., a kol: Doporučení k hormonální terapii a substituci perimenopauzy a postmenopauzy. Čes. Gynek., 68, 2003, č.2, s. 125–7
5. Donát, J.: Hormonální substituční terapie. DoMeNa, Hradec Králové, 1999, s. 192
6. Genazzani, AR, Gambacciani, M.: A personal initiative for women's health: to chalange the Women's Health Initiative. Gynecol Endocrinol., 16, 2002, s. 255–7
7. Grady, D, Herrington, D, Bittner, V.: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy. JAMA, 288, 2002, s. 49–57
8. Hulley, S et al.: Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA, 280, 1998, s. 605–13
9. The Writing Group for the PEPI Trial: Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease factors in postmenopausal women. JAMA, 273, 1995, s. 199–208
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA, July 17, Vol 288 – No 3, 2002, s. 321–33

Kompletní literatura u autora.

*Tomáš Fait
Apolinářská 18
128 00 Praha 2*