

## ENDOKRINOLOGIE KLIMAKTERIA A HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., MUDr. Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Klimakterium je období přechodu mezi reprodukčním obdobím a seniem, ve kterém postupně zaniká funkce vaječníků. V tomto období nastává u žen řada endokrinních, metabolických, organických a psychických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a které často negativně ovlivňují kvalitu života. Příčina klimakterických změn a z toho vyplývajících obtíží je s největší pravděpodobností multifaktoriální. Základní příčinou je vyčerpání folikulů v ovariu a v důsledku toho nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů. Základem prevence a léčby akutního (vegetativního) a organicko-metabolického klimakterického estrogen deficitního syndromu je hormonální substituční terapie (HST), která spočívá v podávání estrogen-progestogenních preparátů (u žen s dělohou), nebo preparátů obsahujících pouze estrogeny (u žen po hysterektomii).

**Klíčová slova:** klimakterium, menopauza, endokrinologie, hormonální substituční terapie.

### ENDOCRINOLOGY OF CLIMACTERIUM AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Climacterium is a period of transition from reproductive years to senile years characterized by progressive loss of ovarian function. During this period women undergo number of endocrine, metabolic, somatic and psychological changes which are part of aging and which often negatively affect their quality of life. These changes are most likely multifactorial in origin. The main cause is exhaustion of ovarian follicles which results in lack of ovarian steroids, mainly estrogens. The basis of prevention and therapy of acute/vegetative and organic-metabolic climacteric estrogen deficiency syndrome is hormone replacement therapy (HRT), which includes estrogen-progesterone medications (in women with uterus), or only estrogen medications (in women after hysterectomy).

**Key words:** climacterium, menopause, endocrinology, hormone replacement therapy.

V průmyslově vyspělých zemích Evropy a Ameriky se v posledním století významně prodloužila střední délka života ženy. Zatímco koncem 19. století byla 45–50 let, v současné době je to již okolo 79 let. Prodloužení délky života však neovlivnilo délku reprodukčního období a věk menopauzy zůstává nezměněný. V současné době prožívá žena třetinu svého života v postmenopauze. V tomto období nastává u žen řada psychických, endokrinních, metabolických a organických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a které často negativně ovlivňují kvalitu života. Obor, který se zabývá etiologií, patofyziologií, diagnostikou a léčbou změn vyskytujících se v období pre- a postmenopauzy je klimakterická medicína. Jejím cílem je zlepšit kvalitu života ženy v tomto období.

**Klimakterium** (přechod) je období přechodu mezi reprodukčním obdobím a seniem, ve kterém postupně zaniká funkce vaječníků. Vzhledem k časovému vztahu k poslednímu menstruačnímu krvácení (menopauze) lze odlišit premenopauzu, perimenopauzu a postmenopauzu. **Premenopauza** začíná obvykle po 40. roce věku kdy přicházejí první endokrinní změny (pokles tvorby inhibinu a zvýšení tvorby folikulostimulačního hormonu (FSH)) svědčící pro blížící se konec reprodukčního období. V **perimenopauze** začínající okolo 45. roku a končící jeden rok po menopauze se již objevují klinické známky blížící se menopauzy (nepravidelné krvácení, molimina climacterica). Menopauza nastává většinou ve věku 49–51 let. **Postmenopauza** končí okolo 65. roku a přechází v senium. Příčina klimakterických změn a z toho vyplývajících obtíží je multifaktoriální, ale základní příčinou je vyčerpání folikulů v ovariu, a v důsledku toho nedostatek ovariálních steroidů, zejména estrogenů. Tvorba estradiolu se snižuje o 90 % a estronu o 70 % ve srovnání s reprodukčním obdo-

bím. Zdrojem estrogenů v postmenopauze je periferní konverze androgenů produkovaných ve stromálních a hilových buňkách ovaria a aromatizace nadledvinového androstendionu. Následkem strmého poklesu tvorby estrogenů, zejména první rok po menopauze, je vzestup koncentrace FSH. Laboratorními ukazateli svědčícími pro klimakterium je zvýšení sérové koncentrace FSH nad 40 IU/L a snížení sérové hladiny 17-beta estradiolu pod 0,1 nmol/L (20 ng/L) a inhibinu pod 72 IU/L.

### Klinické příznaky nedostatku estrogenů

Jedním z prvních příznaků snížené produkce estrogenů a nastupující perimenopauzy jsou poruchy menstruačního cyklu. Mohou se projevovat jako oligomenorea, polymenorea, menometroragie a hypermenorea. Vyskytují se u 20–40 % žen a jejich příčinou může být porucha folikulární fáze, insuficience luteální fáze nebo anovulace. V tomto období se často vyskytuje relativní nadbytek estrogenů při nedostatku progesteronu. Nelze zapomenout na to, že příčinou poruch cyklu mohou být benigní event. maligní patologie dělohy a vaječníků.

### *Vegetativní klimakterický syndrom (akutní klimakterický syndrom)*

Tento syndrom má vazomotorické a psychické příznaky, které začínají nejčastěji v perimenopauze, nebo 1–2 týdny po chirurgické kastraci u žen ve fertilním věku.

Objevují se u více jak 50 % žen a mohou trvat, bez léčby, i několik let. Jejich etiologie není dosud známá, významnou úlohu má kolísání koncentrace estrogenů v plazmě. Hlavními projevy jsou pocity horka, zejména na hrudníku a v obličeji, pocení a palpitace. Jedním z častých projevů je nespavost, zvýšená únava, podrážděnost a pocity úz-

kosti. Vegetativní příznaky snižují kvalitu života ženy, ale většinou neovlivňují délku jejího života.

### ***Organické (subakutní) a metabolické (chronické) změny***

Nazývají se také estrogen-deficitní metabolický syndrom, mohou vést k poškození zdraví ženy a ovlivnit délku jejího života.

Nejčastější příčinou morbiditu a mortality žen v postmenopauze jsou onemocnění kardiovaskulárního systému a osteoporóza.

Podkladem pro vznik ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a ischemických chorob dolních končetin je arterioskleróza. Její etiologie je multifaktoriální. Nedostatek estrogenů v postmenopauze způsobuje proaterogenní změny. V tomto smyslu nedostatek estrogenů negativně ovlivňuje metabolismus tuků, inzulinu, homocysteinu, některých koagulačních faktorů, funkci endotelu a svaloviny stěny cévní.

Po menopauze se v důsledku nedostatku estrogenů zrychluje metabolismus kostí, zvyšuje se novotvorba, ale mnohem více se zvyšuje její resorpce a vzniká klimakterická osteoporóza, která postihuje zejména trabekulární složku. Primární účinek estrogenů na metabolismus kostí je snížení resorpce. V postmenopauze 75 % žen ztrácí 1–2 % kostní hmoty za rok, zbývající ženy 6–7 %. Typické zlomeniny při klimakterické osteoporóze jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku kosti stehenní a zápěstí. Každá žena po 50. roce věku má 40 % pravděpodobnost, že bude postižena jednou z těchto zlomenin. U mužů je pravděpodobnost vzniku těchto zlomenin ve stejném věkovém období pouze 13 %.

Při nedostatku estrogenů v postmenopauzálním období nastává atrofie kůže a sliznic zejména v oblasti vulvy a vagíny, vznikají atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareunií a pruritem. Nedostatek estrogenů má za následek také atrofii sliznic močového systému, snižuje se uzávěrový uretrální tlak a spolu s morfologickými změnami dna pánevního vzniká často stresová inkontinence moči. Dalšími důsledky nedostatku estrogenů v této oblasti je nykturie, dysurie, infekce močových cest a urgentní inkontinence.

Estrogenní receptory byly prokázány v řadě oblastí mozku a bylo zjištěno, že estrogény a androgeny modulují činnost CNS. Zvýšená pozornost byla věnována neurodegenerativnímu onemocnění mozku – Alzheimerově chorobě, jejíž etiologie není dosud známá, je charakterizována úbytkem neuronů, snížením tvorby některých neurotransmiterů, hlavně acetylcholinu, a tvorbou degenerativních ložisek beta-amyloidu v CNS. Vyskytuje se mnohem častěji u žen než u mužů a její vznik a progresi souvisí s velkou pravděpodobností s nedostatkem estrogenů. Estrogenní substituce může snižovat riziko vzniku a rychlost progresi této choroby (17).

Estrogény snižují riziko vzniku kolorektálního karcinomu, zejména karcinomu tlustého střeva jak u současných, tak bývalých uživatelů hormonální substituce (15). Příznivý vliv estrogenů byl pozorována také na snížení rizika vzniku senilní makulární degenerace a vypadávání zubů.

### **Management klimakteria**

Prevence a léčba vegetativního a organicko-metabolického estrogen deficitního syndromu může být hormonální a nehormonální. V současné době dáváme přednost léčbě hormonální. Ženám s dělohou in situ podáváme estrogen-progestogenní preparáty (hormonální substituční terapie – HST), u žen po hysterektomii volíme preparáty obsahující samotný estrogen (estrogen substituční terapie – EST). K hormonální substituci v širším slova smyslu patří také podávání gonadomimetika tibolon, suplementace gestageny a podávání perorálních kombinovaných kontraceptiv (COC).

### **Farmakologie**

Estrogény používané pro substituci jsou přirozené (téměř vždy) nebo syntetické (velmi málo). Mezi přirozené estrogény patří estradiol, estron, estriol, jejich konjugované deriváty a konjugované equinní estrogény (CEE) izolované z moči březích klisen. Konjugované a mikronizované formy estradiolu a estronu jsou při perorálním podávání lépe absorbovány. CEE obsahují některé přirozené humánní estrogény a nehumánní estrogény. Nejužívanějším syntetickým estrogenem je ethinylestradiol.

Pro HST je využívána celá řada syntetických gestagenů – progestinů, které jsou deriváty progesteronu nebo nortestosteronu. Jediným užívaným přirozeným gestagenem je mikronizovaný progesteron. Při perorálním podávání se rychle metabolizuje v játrech, a proto musí být užíván ve vysokých dávkách a má řadu vedlejších účinků.

### **Formy a dávkování**

Estrogény mohou být podávány perorálně, transdermálně, perkutánně, intranasálně, subkutánně nebo lokálně (vaginálně). Terapeutická dávka je 2 mg 17β-estradiolu nebo 0,625 mg konjugovaných equinních estrogenů (CEE) denně podávaná perorálně. Ekvivalentní je podání jednou nebo dvakrát týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího 50 µg estradiolu denně, nebo perkutánní aplikace jedenkrát denně ve formě gelu (dávka 1,5 g obsahuje 1,5 mg estradiolu). Také subkutánní depotní podávání 25 mg estradiolu zajišťující po dobu šesti měsíců kontinuální uvolňování dávky odpovídající 50 µg transdermální aplikace je poplatné stejnému principu – snaze o dosažení co nejrovnoměrnejších hladin estrogenu. Rozdílný pulzní model je volen v případě intranasální sprejové aplikace v dávce 300 µg denně, kde estrogenní

receptory jsou stimulovány jednorázovým obsazením vazebných míst při každodenním podání.

Dávce 2 mg 17 $\beta$ -estradiolu perorálně odpovídá 0,625 mg konjugovaného estrogenu perorálně a 50  $\mu$ g transdermálního estradiolu. Užívaná dávka 2 mg estradiolvalerátu odpovídá biologickou účinností 1,5 mg 17 $\beta$ -estradiolu. Při léčbě přetrvávajících příznaků klimakterického syndromu lze užít dávky dvojnásobné. Trendem současné klimakterické medicíny je snaha o minimalizaci dávky. Nizkodávkovaná HRT obsahuje poloviční dávky. Terapii obvykle zahajujeme nízkými dávkami.

Aplikační režimy spočívají v podávání estrogenů kontinuálně nebo cyklicky po 21 dnů se sedmidenní přestávkou. Estrogeny mají mitogenní aktivitu pro buňky endometria, proto u žen s dělohou musí být podávány v kombinaci s gestageny. Podávání neoponovaných estrogenů je spojeno s vyšším rizikem vzniku karcinomu endometria. Gestageny jsou podávány kontinuálně nebo sekvenčně 10–12 dní v druhé polovině cyklu.

### **Individualizace terapie**

Při volbě preparátu je také nutné brát v úvahu interní stav pacientky. Před nasazením léčby je vhodné znát hormonální profil, hladiny lipidů, hodnoty jaterních testů. Za nezbytné je považováno mamografické vyšetření. Samozřejmostí je gynekologické vyšetření, cytologie hrdla děložního a ultrazvuk malé pánve. Zcela specifický přístup vyžadují pacientky s anamnézou nádorového onemocnění.

V hormonální terapii pro premenopauzální ženy volíme substituci gestageny, intrauterinní hormonální systém s levonorgestrellem (LNG-IUD) a nizkodávkovanou monofazickou kontracepci.

V perimenopauze přecházíme nejprve na gestagenně dominantní kombinovanou sekvenční HRT. Sekvenční podávání gestagenů je spojeno s pravidelným menstruačním krvácením. Při snaze o zachování cyklu se řídíme přáním pacientky, dobou podávání substituční terapie a věkem pacientky. Za hraniční pro podávání sekvenčních preparátů je pokládán věk 54 let.

V postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální terapii estrogeny i gestageny. Ta je též lékem volby u postmenopauzálních žen, které dosud HRT neužívaly.

U postmenopauzálních žen, kde již nehrozí projevy akutního klimakterického syndromu, je místo též pro léčbu novým selektivním modulatorem estrogenních receptorů (SERM) raloxifenem, který je užíván k léčbě osteoporózy pro svůj signifikantní pozitivní vliv na kostní denzitu. Byl prokázán i pozitivní vliv na lipidové spektrum a protektivní vliv na tkáň prsní žlázy.

U žen bez dělohy volíme čistě estrogenní preparáty (22).

Preference perkutánních, transdermálních či subkutánních forem je dána vynecháním first-pass efektu perorálního podání a z toho vyplývajících zatížení jaterní buňky, vyšší biologickou dostupností účinné látky, dosažením dlouhodobě vyrovnaných hladin estrogenů v séru

a fyziologického poměru estradiol/estron. Parenterální aplikace je cestou volby při nesnášenlivosti perorální aplikace, alterací jaterních funkcí, hypertriglyceridémii, diabetes mellitus a stavech po trombózách. Možnost využití těchto výhod i u žen s dělohou in situ dávají kombinované transdermální systémy či kombinace s LNG-IUD.

### **Nitroděložní hormonální systém**

Gestageny v kombinovaných preparátech dle stupně své androgenicity snižují pozitivní efekt estrogenů na metabolismus lipidů. Také předčasné uzavření estrogen-gestagenní větve studie Women's Health Initiative (WHI) svědčí o nežádoucím účinku některých gestagenů. Lokální aplikace gestagenu může omezit jeho vliv pouze na změny endometria. Vynikající kontrolu proliferace endometria vykazuje LNG-IUD. Klasický antikoncepční účinek nitroděložního tělíska tvaru T je zde obohacen o uvolňování 20  $\mu$ g levonorgestrelu denně z rezervoáru ve svislém raménku tělíska. Dávka hormonu vydrží pět let. Levonorgestrel zahušťuje cervikální hlen, snižuje jeho produkci, tím snižuje riziko ascendentně vzniklého pánevního zánětu a zvyšuje antikoncepční účinek. Dále je prokázáno snížení rizika extrauterinní gravidity na 0,02 a snížení výskytu dysmenorey. Z atrofizace endometria logicky vyplývá zkrácení a oslabení menstruace. Pro perimenopauzální ženy je podstatné, že k supresi ovulace by u většiny z nich došlo až od dávky 50  $\mu$ g levonorgestrelu denně. Většinou tedy nedochází ke snížení hladiny estradiolu. Při poklesu ovariální aktivity při LNG-IUD in situ lze k hormonální substituci užít čistě estrogenní preparáty.

### **Nizkodávkovaná hormonální antikoncepce**

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená porucha prokoagulační) je vhodné použít jako HRT nizkodávkované monofazické kontracepční preparáty s gestagenní složkou tvořenou gestagenem III. generace (analoga 13-ethyl-18,19-dinortestosteronu: desogestrel, gestoden, norgestim). Tyto preparáty udržují pravidelný cyklus se slabými pseudomenstruacemi, zlepšují projevy klimakterického syndromu a mají protektivní vliv na kostní hmotu.

### **Tibolon**

Tibolon je syntetický analog steroidů označovaný jako gonadomimetikum nebo tkáňově specifická HRT. V doporučené dávce 2,5 mg denně potlačuje vazomotorické obtíže. Zlepšuje náladu. Upravuje vaginální atrofii. Působí protektivně na kostní hmotu, a to i v dávce 1,25 mg denně. Neovlivňuje endometrium a redukuje proliferaci epiteliálních buněk prsu. Je lékem volby pro ženy s anamnézou endometriózy a nežádoucích účinků konvenční HRT.

### **Selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERMs)**

SERMs jsou využívány v prevenci a léčbě osteoporózy. Z této skupiny léků se nejvíce používá raloxifen. Nevýhodou tohoto i ostatních SERMs je, že neovlivňují

vegetativní klimakterický syndrom a zvyšují riziko tromboembolických příhod (relativní riziko vzniku je stejné jako u EST). Raloxifen nevyvolává proliferaci endometria.

### Alternativní léčba

Fytoestrogeny jsou látky, které jsou obsaženy v některých rostlinách a bylinách a váží se na estrogenní receptory, ale jejich vazba je mnohem slabší a z toho vyplývá jejich slabší účinek na jednotlivé tkáně. Do skupiny fytoestrogenů patří isoflavony a lignany. Nejvíce isoflavonů obsahuje sója a výrobky z této rostliny, bohatá na lignany jsou semínka lnů. Epidemiologické studie ukazují, že ženy v některých asijských zemích, zejména v Japonsku, jejichž dieta je bohatá na fytoestrogeny, mají nižší riziko výskytu tzv. „západních civilizačních chorob“, tj. kardiovaskulárních onemocnění, karcinomu prsu a endometria a klimakterického vegetativního syndromu. Estrogenní aktivitu mají také některé látky produkované plísněmi a nazývají se mycoestrogeny.

### Indikace HRT

Od přehnaného optimismu považujícího HRT za pilulku mládí a vnucujícího jeho užívání každé ženě v peri- a postmenopauze přechází současná klimakterická medicína k individualizaci terapie a k indikovanému podávání.

Dominantní indikací je terapie akutního klimakterického syndromu.

Dlouhodobé podávání HRT, ERT a tibolonu vede prokazatelně k prevenci osteoporózy. Je za současné suplementace vitamínem D a kalcie nejúčinnější a nejlevnější modalitou její léčby u žen. Pozitivní ovlivnění kostního metabolismu souvisí i s pozitivním ovlivněním zubního zdraví (12).

Za prokazatelné je považováno pozitivní ovlivnění trofiky, a tím i funkce urogenitálního traktu (2).

Dlouhodobé užívání substituční terapie je spojováno se snížením rizika kolorektálního karcinomu (16), senilní makulární degenerace (15) a Alzheimerovy choroby (17). Jisté pozitivní ovlivnění bylo pozorováno při léčbě parkinsonismu. Tyto účinky však čekají na své potvrzení.

### Kontraindikace a rizika HRT

Zůstává pouze několik stavů, kdy je HRT kontraindikována (neléčený karcinom prsu a endometria, aktivní hepatopatie, akutní žilní trombóza a tromboembolizace, krvácení z dělohy nejasného původu), ale po jejich řádném залечení nejsou důvodem k odmítnutí substituční terapie. Dříve uváděné relativní kontraindikace HRT (hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, migréna, benigní onemocnění prsu, uterus myomatosus, endometrios) jsou dnes považovány za obsoletní (3, 22).

Na druhé straně jako každý exogenně podávaný preparát přináší s sebou i HRT jistá rizika a nežádoucí účinky. Může se objevit mastodynie, retence tekutin, nežádoucí krvácení ze spádu hormonálních hladin, nevolnost, křeče dolních končetin a bolesti hlavy. Gestagenní složka HRT

může být příčinou deprese, úzkostných stavů, nadýmání a zvýšené chuti k jídlu. Nejčastější příčinou vysazení HRT ze strany ženy a nízké compliance je nepravidelné krvácení. Přiměřeným poučením pacientky a volbou odpovídajícího režimu HRT lze této komplikaci úspěšně předejít.

Karcinom prsu je nejčastějším karcinomem žen. Ve vyspělých zemích je hlavní příčinou úmrtí žen středního věku. Dlouhodobé užívání HRT (nad 10 let) je v populačních studiích spojeno se zvýšením rizika karcinomu prsu o 10–30%. Estrogeny zcela jistě nejsou příčinou karcinomu prsu ve smyslu onkogenu, ale mohou být promotorem jeho růstu. 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 relativní riziko (RR) při HRT do 5 let 1,023/rok, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5 let po vysazení HRT nezávisle na délce užívání je RR 1,0. Vliv HRT se snižuje s rostoucím BMI (body mass index). Původně uvažovaný protektivní vliv progestinů na vznik karcinomu prsu, obdobný jejich úloze v ovlivnění endometria, nebyl prokázán (5). Opak potvrzují i recentně publikované výsledky studie WHI.

Ženy s HRT mají poloviční úmrtnost na karcinom prsu oproti neuživatelkám. Je to dáno včasným zachytem nádoru a jeho menší agresivitou.

Tromboembolická nemoc (TEN). Obdobně jako perorální hormonální antikoncepce také HRT je spojena se zvýšením rizika TEN. V různých studiích se RR pohybuje od 1,4 do 4,0. Ze studie HERS vyplývá RR 2,89 (14), ze studie WHI 1,4 (21). RR pro TEN při léčbě raloxifenem je 2,49 oproti placebu a 1,00 ve srovnání s ERT či HRT. Zvýšené riziko opakované trombembolie (RR 2,92) u uživatelék HRT ve složení 2 mg estradiolvalerát + 1 mg norethisteronacetát prokázala studie EVTET (Estrogen in Venous Thromboembolism Trial) v souboru 140 žen s anamnézou TEN (13). U pacientek s trombózou v anamnéze je doporučována transdermální HRT vzhledem k nižší účinné dávce estrogenu ve srovnání s perorálním podáním.

Karcinom endometria. Při užívání neoponovaných estrogenů u žen s dělohou je relativní riziko vzniku karcinomu endometria 2,3–9,5. Toto zjištění první publikovali v roce 1975 Ziel a Finke a potvrdili v reanalýze 30 studií v roce 1995 Grady a spol. (10). Riziko se zvyšuje s délkou užívání. Signifikantně vyšší riziko výskytu adenomatoidní a atypické hyperplazie endometria při neoponované estrogenní léčbě vyplynulo i ze studie PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) (19). Přidání progestinu vede ke snížení rizika až pod hodnoty rizika u neuživatelék.

### Bias fenomén

Vedle prokazatelného účinku na příznaky akutního klimakterického syndromu bylo za 60 let praktického používání HRT z observačních studií sledováno množství pozitivních účinků jejího podávání přímo úměrných délce léčby. Nedostatkem observačních epidemiologických studií je jejich zatížení tzv. selekčním bias. Ženy užívající HRT mají obvykle vyšší vzdělání, pocházejí z vyšší

sociální třídy a vykazují obecně nižší výskyt rizikových faktorů.

Medicína založená na důkazech považuje za zlatý standard důkazu ovlivnění sledovaného znaku lékem prospektivní randomizovanou dvojité slepou placebem kontrolovanou studii. Mezi observačními a intervenčními randomizovanými studiemi vznikly rozdíly, které jsou předmětem odborných polemik.

### HRT a ischemická choroba srdeční

Nejbouřlivější diskuze v poslední době proběhla nad vlivem HRT na ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Věková závislost zvýšeného výskytu ICHS u žen prokázala Framinghamskou studii publikovanou v roce 1978 (9) a odlišný vliv ethinylestradiolu a přirozených estrogenů užívaných v HRT na lipidový profil naznačily možné pozitivní ovlivnění rizika ICHS podáváním substituční terapie.

Řada menších studií publikovaných mezi roky 1987 a 1991 ukázala protektivní vliv HRT. Následovaly studie potvrzující pozitivní efekty na lipidový profil, distribuci podkožního tuku, vazodilataci i mírnou hyperhomocysteinemii (20).

Význam složení preparátu HRT byl prokázán v řadě studií. Přidaný progestin způsobuje útlum pozitivního efektu estrogenů na lipidový profil úměrně jeho androgenicitě.

V roce 1987 Colditz a spol. (4) publikovali přehled populačních studií zabývajících se vztahem ERT a ICHS a zjistili, že celkové RR 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. Ke stejnému závěru dospěli v metaanalýze epidemiologických studií provedených do roku 1995 Grodsteinová a Stampfer (11), kteří zjistili RR pro uživatelky HRT 0,65 a pro současné uživatelky dokonce 0,49 oproti ženám, které nikdy HRT neužívaly. Fakt pozitivního působení HRT na riziko ischemické choroby srdeční se jevil nezvratný i dle výsledků observační studie Nurses' Health Study publikované v roce 1996.

Newton a spol. a Henderson a spol. prokázali signifikantní snížení rizika progresu ICHS u žen s anamnézou infarktu myokardu užívajících estrogeny (RR 0,5 pro současné uživatelky a 0,6 resp. 0,8 pro bývalé uživatelky). Schlipak a spol. (18) v souboru 114 724 žen hospitalizovaných pro infarkt myokardu s prevalencí užívání HRT 6,4 % zjistil signifikantně vyšší přežívání uživatelek HRT (úmrtí 7,4 % proti 16,2 %) s RR úmrtí na ICHS 0,41.

Studie HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (14) 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 čtvrtém roce sledování. Nulový až negativní účinek HRT v sekundární prevenci ICHS kontrastuje s příznivým ovlivněním lipidového spektra.

Na základě výsledků autoři nedoporučují zahajovat HRT v rámci sekundární prevence ICHS, nepovažují však za nutné její přerušení při manifestaci ICHS.

Odpůrci studie HERS ji vyčítají nejen vysoký průměrný věk žen zařazených do studie, 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 (10).

Ani dodatečná reanalýza výsledků studie HERS v 86 znacích neidentifikovala žádnou podskupinu účastnic, u které by HRT bylo jednoznačně prospěšné (7).

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.

Význam HRT v primární prevenci ICHS měla prokázat studie Women's Health Initiative (WHI) (21). Do studie byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let minimálně šest měsíců po menopauze. Po minimálně tříměsíčním přerušení léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HRT užívaly. Studie probíhala ve dvou základních liniích – čistě estrogení léčba pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogen-gestagení terapie pro ženy s dělohou. 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 (6). V souboru 8 506 uživatelek a 8 102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a trombembolie. Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačuje v této studii k vyvážení negativ (tabulka 1). 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

**Tabulka 1.** Výsledky WHI pro estrogen-gestagení 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)      |
| Trombembolie                     | 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 úmrtí                    | 0,98 (0,82–1,18)      |
| Celkový index                    | 1,15 (1,03–1,28)      |

přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % BMI nad 30, 50 % abusů nikotinu, 4,4 % diabetiček, 6,9 % uživatelů hypolipidemik, 20 % uživatelů aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zarážející (8).

Beralová a spol. (1) shrnuli výsledky studií HERS, WHI, WEST a EVTET, které tvoří placebem kontrolované prospektivní studie s více jak 20 000 ženami sledovnými po 4–9 let. Uvádí, že HRT významně zvyšuje riziko karcinomu prsu (RR 1,27), cévní mozkové příhody (RR 1,27) a TEN (RR 2,16), signifikantně snižuje riziko zlomeniny femuru (RR 0,72) a snižuje výskyt kolorektálního karcinomu (0,64). Žádné signifikantní změny nebyly pozorovány ani pro endometriální karcinom, ani pro ICHS.

Další údaje snad přinesou výsledky větve studie WHI pouze s CEE, studie ESPRIT-UK rovněž s čistě estrogení

léčbou 12 000 žen a studie WISDOM s estrogen-gestagením preparátem u 22 000 zdravých žen.

### Závěr

Individualizovaná HRT podle současných znalostí je stále nejlepším lékem pro akutní klimakterický syndrom s výrazným potenciálem pozitivního vlivu na prevenci osteoporózy a atrofii urogenitálního traktu a dalšími možnými účinky dlouhodobého užívání. Recentní studie neukázaly novou kontraindikaci, neprokázaly indikaci HRT v sekundární prevenci ICHS a zpochybnila indikaci primární prevence ICHS. Tyto studie nastolily otázku příčin výrazně rozdílných výsledků observačních a intervenčních studií a významu studií prováděných na cílové skupině odlišné od běžných uživatelů.

### Literatura

1. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet* 2002; 360: 942–944.
2. Cardozo L. *Urogynecology*. London: Churchill Livingstone, 1997: 729 s.
3. Cibula D, Henzl MR, Živný J, et al. *Základy gynekologické endokrinologie*. Grada-Avicenum, Praha 2002: 340 s.
4. Colditz GA, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 316/1987; 1105–1110.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. *The Lancet* 1997; 350: 1047–1059.
6. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 366–368.
7. Furberg CD, et al. Subgroup interactions in the heart and estrogen/progestin replacement study. *Circulation* 2002; 105: 917–922.
8. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the Women's Health Initiative. *Gynecol Endocrinol*, 2002; 16: 255–257.
9. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157–161.
10. 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* 2002; 288: 49–57.
11. Grodstein F, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 453–461.
12. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *JADA* 1996; 127: 453–461.
13. Hoibraaten E, et al. Increased risk in recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double blind, placebo controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Tromb Haemost* 2000; 84: 961–967.
14. Hulley S, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280, 1998: 605–613.
15. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts and age-related maculopathy in women: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 322–326.
16. Nanda K, et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 880–888.
17. Paganini-Hill A. ERT and Alzheimer disease. *BJOG* 1996; 103 (Suppl. 13): 80–86.
18. Schlipak MG, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300–2304.
19. The Writing Group for the PEPI Trial: Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
20. Van de Moeren MJ, et al. HRT may reduce high serum homocystein in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1995; 24: 733–736.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*, 2002; July 17, Vol 288 – No 3: 321–333.
22. Živný J. Hormonální substituční terapie. In: Stárka et al. *Aktuální endokrinologie*. Maxdorf, Praha 1999: 579–588.