

STÁRNUTÍ ŽENY A HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

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

Klimakterium je období přechodu mezi reprodukčním obdobím a seniem, ve kterém postupně zaniká funkce vaječníku. Je podán přehled současných názorů na endokrinologii procesu stárnutí u ženy, na změny probíhající v jednotlivých orgánech event. systémech, na farmakologii, indikace a kontraindikace hormonální substituční terapie. Ženám s dělohou podáváme kombinaci estrogenů s progestiny (HST), ženám bez dělohy pouze estrogeny (EST). HST/EST musí být indikovaná a přísně individuální. Je stále nejlepším lékem pro akutní klimakterický syndrom a pro prevenci a léčbu atrofie urogenitálního traktu. Diskutována je otázka významu, přínosu a rizika v prevenci a léčbě osteoporózy.

Klíčová slova: stárnutí ženy, menopauza, klimakterium, klimakterický syndrom, hormonální substituční terapie, estrogeni substituční terapie.

AGING OF A WOMAN AND HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

Climacterium (= change of life) is period between a reproduction and oldness, when a function of ovary fades slowly. Overview on contemporary opinions on endocrinology of this process of aging of a woman is presented, on undergoing changes in single organs or systems, on pharmacology, indications and contraindications of hormonal replacement therapy. Women with a uterus are given a combination of oestrogens and progestins (HRT), women without uterus oestrogens only (ERT). HRT/ERT must be indicated and strictly individual. It is still the best treatment for acute climacteric syndrome and for prevention and treatment of genitourinary tract atrophy. The questions on importance, profit and a risk in prevention and therapy of osteoporosis are discussed.

Key words: aging of a woman, menopause, climacterium, climacteric syndrome, hormonal replacement therapy, oestrogen replacement therapy.

Ve vyspělých zemích se s růstem socio-ekonomické úrovně a lékařské péče prodlužuje průměrná délka života. V průběhu posledního století se život ženy prodloužil o 30 let. Průměrná očekávaná délka života ženy je dnes 79 let.

Tento trend vede ke stárnutí populace. Samotné prodloužení délky života by ovšem bylo samoúčelné. Hlavním cílem současné medicíny se stává udržení kvality života. Jedním z oborů, jehož náplní je právě zlepšování kvality života ženy, je klimakterická medicína.

Klimakterium (přechod) 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.

Menopauza je poslední fyziologické krácení z dělohy po odlučení endometria, po kterém následuje alespoň jeden rok amenorea. Jedná se o údaj retrospektivní. Menopauza přichází obvykle mezi 48. až 52. rokem s mediánem 51 let.

Premenopauza zahrnuje v širším slova smyslu celé reprodukční období předcházející menopauze a v užším smyslu období začínající několik let před menopauzou, kdy začínají první endokrinní známky nastupujícího klimakteria, ale bez jeho klinických příznaků. Premenopauza v užším smyslu začíná obvykle po 40. roce.

Perimenopauza začíná s nástupem prvních klinických příznaků klimakteria (okolo 45. roku) a končí jeden až dva roky po menopauze.

Postmenopauza zahrnuje v širším smyslu celé období života ženy po menopauze a v užším smyslu období od menopauzy do začátku senia tj. okolo 65. roku.

Základním způsobem léčby klimakterických obtíží a prevence organických změn je hormonální substituce. Již v roce 1893 byla použita injekce extraktu ovaria. V roce 1923 Allen a Doisy izolovali estrogen. V roce 1941 byl vyvinut estradiolový implantát, v roce 1943 byl ve Spojených státech uveden na trh dodnes užívaný preparát Premarin, extrahovaný jako směs konjugovaných estrogenů z moči březích klisen. V dalších letech došlo s rozvojem farmaceutického průmyslu k vývoji mnoha forem hormonálních preparátů. V osmdesátých letech minulého století se objevily transdermální systémy, v devadesátých letech tibolon. V naší republice, podobně jako je tomu v perorální kontracepci, se v posledním desetiletí značně zvýšil počet registrovaných preparátů používaných pro hormonální substituční terapii. Přes tyto možnosti a osvětovou činnost lékařů i farmaceutických firem užívá u nás substituční terapii kolem 12–15 % žen v peri- a postmenopauze.

Fyziologie klimakteria

Počet folikulů v ovariu je nejpravděpodobnější faktor určující ukončení ovariální činnosti. Snižuje se produkce ovariálních steroidů a inhibinu a zpětnovazebně se zvyšuje sekrece hypotalamických a hypofyzárních hormonů. 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 se snižuje tvorba estradiolu a progesteronu. Hladiny estradiolu v séru klesají o 90 % a estronu o 70 %. Zdrojem estrogenů u postmenopauzálních žen je periferní konverze androgenů produkovaných ve stromálních a hilových buňkách ovarií a aromatizace adrenálních steroidů. Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17-β estradiolu < 0,1 nmol/l (20 μg/l) a inhibinu < 72 IU/l (2 ng/l).

Primární anatomickou změnou je atrofie ovaria. Kůra ovaria je nahrazována fibrózní pojivovou tkání. Primární folikuly mizí, degenerují cévy ovaria. Tyto změny jsou pravděpodobně geneticky programovány a vše ostatní je důsledkem snížení hladiny ovariálních estrogenů.

Symptomatologie klimakteria

Rozsáhlá symptomatologie klimakteria je dělená na syndromy vegetativní (poruchy vazomotorické, psychické) tabulka 1, organické (změny kožní, urogenitální, tělesné hmotnosti) a metabolické (ovlivnění lipidového spektra, aterosklerózy, osteoporózy).

Vegetativní příznaky snižují kvalitu života, ale neohrožují významně zdraví ženy. Jsou též označovány jako **akutní klimakterický syndrom**. Jejich nástup je individuální a není úměrný hladinám estrogenů. Organické (sub-

akutní) a metabolické (chronické) změny mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako estrogen-deficitní metabolický syndrom. Terapie klimakterického syndromu může být hormonální nebo nehormonální. Prevence dlouhodobých organických změn je však prokázána pouze u hormonální substituční terapie event. estrogenní substituční terapie (HST [EST], hormone [estrogen] replacement therapy).

Osteoporóza je nejdůležitější dlouhodobou změnou spojenou s menopauzou. Svými důsledky ovlivňuje morbiditu a mortalitu žen vyšší věkové kategorie. Po menopauze se metabolismus kostí zrychluje, zvyšuje se novotvorba, ale mnohem více se zvyšuje resorpce kostí a vzniká klimakterická osteoporóza. Tento typ osteoporózy postihuje převážně ženy a především trabekulární kost. Asi 75% žen ztrácí 2% kostní hmoty za rok, zbývajících 25% ztrácí až 6% (fast losers).

Klimakterická osteoporóza je projevem stárnutí kosti a nedostatku estrogenů. Primární účinek estrogenů na přestavbu kosti spočívá ve snížení její resorpce. Následkem osteoporózy je zvýšená lomivost kostí. Typické pro klimakterickou osteoporózu jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku kosti stehenní a zlomeniny zápěstí. Zlomeniny krčku femuru, jako nejzávažnější komplikace osteoporózy, přináší s sebou 15% mortalitu do 6 měsíců a 50% invalidizaci postižených.

Osteoporóza je spojována s věkem vyvolanou ztrátou zubů. I zde by proto mohlo být užívání estrogenů účinnou prevencí.

Kardiovaskulární změny: Nedostatek estrogenů v postmenopauze vede k proaterogenním změnám. Existuje silná inverzní korelace hladiny lipoproteinů vysoké denzity (HDL) s rizikem kardiovaskulárních chorob. Premenopauzální ženy mají zvýšené hladiny HDL a snížené hladiny VLDL a nízké LDL proti mužům stejného stáří. Po menopauze se snižuje HDL a zvyšuje LDL, triglyceridy a plazmatický cholesterol. Estrogeny vracejí lipidovému spektru předmenopauzální poměry – stoupá HDL a apolipoprotein A1. Kardioprotektivní úloha estrogenů spočívá z 1/3 – 1/2 v ovlivnění lipidového spektra. Exogenně podávané estrogeny pozitivně ovlivňují aterogenezi, agregaci destiček i cévní tonus. Snížení ukládání LDL-C v cévní stěně vede k snížení lipidy indukované proliferace hladkého svalstva média cévní stěny a snížení periferní rezistence.

Nedostatkem observačních epidemiologických studií, které prokazují schopnost HST vý-

znamně snížit riziko ICHS, je jejich zatížení, tzv. selekčním bias. Ženy užívající HST mají obvykle vyšší vzdělání, pocházejí z vyšší sociální třídy a vykazují obecně nižší výskyt rizikových faktorů. Řada experimentálních studií prokázala významně pozitivní vliv estrogenů na lipidový metabolismus a jiné metabolické děje, které ovlivňují stav a funkci kardiovaskulárního systému, ale klinické, prospektivní, randomizované studie neprokázaly žádný význam HST/EST pro primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob.

Urogenitální změny: Estrogenní receptory byly prokázány v pochvě, uretře, trigonu močového měchýře i ve svalstvu pánevního dna. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dysparenií, pruritem a chronickou vaginitidou. Nedostatek estrogenů prohlubuje morfologické změny pánevního dna, které jsou jednou z příčin stresové inkontinence. Snížení prokrvení urogenitálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím. Z toho vyplývající nykturie, dysurie a urgentní inkontinence jsou projevy nedostatku estrogenů. HST může zlepšit urgenci a frekvenci mikce, nykturii, dysurii a brání vzniku a recidivám infekcí močového traktu. V léčbě urogenitální estrogenní insuficience je vhodné kombinovat systémovou HST s lokálními estrogeny ve formě globulí, krémů, čípků nebo estrogeny nasycených pesarů. Lokální terapii lze užít samostatně i u žen, pro které není systémová HST vhodná.

Onemocnění CNS: Alzheimerova choroba je onemocnění pozdějšího věku a vyskytuje se častěji u žen, než u mužů. Vznik a progresse této choroby s velkou pravděpodobností souvisí s nedostatkem estrogenů, neboť estrogeny chrání nervové buňky před toxickým účinkem β -amyloidu supresí apolipoproteinu E, potencují růst a větvení neuronů, zvyšují průtok krve mozkovým řečištěm, stimulují tvorbu synapsí a tvorbu acetylcholinu a serotoninu. Z recentních studií také vyplývá pozitivní vliv estrogenů na riziko, nástup, průběh a účinnost medikace pro Parkinsonovu chorobu.

Podle populačních studií HST snižuje riziko vzniku karcinomu tlustého střeva, senilní makulární degenerace a zlepšuje symptomy revmatoidní artritidy. Patofyziologie těchto procesů není zcela jasná a prospektivní studie potvrzující tyto vlivy nejsou zatím k dispozici.

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Farmakologie

Pro hormonální substituci se používají všechny 3 skupiny steroidních pohlavních hormonů – estrogeny, gestageny a androgeny. K hormonální substituci můžeme dále zařadit tibolon, selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs), dehydroepiandrosteron (DHEA) a tzv. alternativní terapii. Léčba jednou skupinou pohlavních hormonů se nazývá monoterapií, při užívání více skupin jde o léčbu kombinovanou. Cílem HST je udržet v postmenopauze přibližně stejnou koncentraci ženských pohlavních hormonů v plasmě jako je ve fertilním věku.

Estrogeny

Pro hormonální substituční terapii jsou téměř vždy používány tzv. přirozené estrogeny. Mezi ně patří estradiol, estron, estriol, jejich konjugované deriváty a konjugované equinní estrogeny (CEE) izolované z moči březích klisen. Konjugované a mikronizované formy estradiolu jsou při orálním podávání lépe absorbovány z gastrointestinálního traktu (GIT) než ostatní formy. Standardní dávky jednotlivých estrogenů a tibolonu jsou uvedeny v tabulce 2. Účinnost a tudíž dávky jednotlivých estrogenů jsou různé, ale rozdíly v jejich účincích jsou nevýznamné. Dávka 0,625 mg konjugovaných estrogenů je ekvivalentní 1 mg mikronizovaného estradiolu, 0,05 mg transdermálního estradiolu nebo 5–10 μ g ethinylestradiolu (naposledy uvedený syntetický estrogen je vysoce účinný, užívá se hlavně pro orální kontracepci, pro substituční léčbu jen velmi málo). V poslední době je snaha používat co nejnižší dávky, ale ještě účinné. Další přirozené estrogeny estron, estron sulfát a estriol jsou biologicky méně aktivní než estradiol a většinou se používají k lokální symptomatické léčbě. I v postmenopauze je vhodné podávat hormonální substituci tak, aby byl zachován poměr estradiolu ku estronu větší než 1 tj. takový jako je ve fertilním období.

CEE jsou řazeny k přirozeným estrogenům, i když obsahují vedle estrogenů, vyskytujících se u člověka, estrogeny nehumánní (equilin, equilin-sulfát).

Progestiny

Preparáty HST obsahují většinou syntetické progestiny, které jsou deriváty progesteronu nebo nortestosteronu. Přirozený (krystalický) progesteron se nepoužívá, neboť při perorálním podávání je rychle metabolizován v játrech a jeho biologická dostupnost je nízká. Biologická dostupnost a vstřebávání se zvyšují je-li mikronizován, ale i tak k dosažení terapeutické hladiny je nutné podávat vysoké dávky tj. 2 krát denně 100 mg. Řada žen tuto dávku pro vedlejší účinky netoleruje. Od progesteronu je odvozen další používaný proges-

Tabulka 1. Symptomy při akutním klimakterickém syndromu u žen ve věku 45–55 let

Vazomotorické stavy	Psychologické symptomy	
Návaly Noční pocení Palpitace	Nespavost Zhoršení paměti Ztráta sebevědomí Úzkost Ztráta libida Častá změna nálady	Poruchy koncentrace Nerozhodnost Ztráta energie Podrážděnost Plačtivost

tin, dydrogesteron (retroprogesteron), který má zanedbatelné androgenní účinky a orálně se podává v dávce 5–10 mg denně. Součástí některých preparátů pro HST je derivát 17 alfa hydroxyprogesteronu – tj. medroxyprogesteron acetát (MPA), který se podává v dávce 2–10 mg.

Další skupinu tvoří progestiny odvozené od 19-nortestosteronu – norethisteron, lynesterol, norgestimat, levonorgestrel, gestoden, desogestrel aj. Tyto steroidy mají vedle svého progestogenního účinku nechtěné účinky androgenní. Androgenní účinky jsou závislé na dávce a jejich podávání je nutné uvážit při zvýšeném riziku kardiovaskulárních chorob. Pro kombinovanou hormonální substituci se používají zejména norethisteron a levonorgestrel. Pro transdermální podání zatím pouze norethisteron (tabulka 3).

Androgeny

Exogenní androgeny mohou být podávány v ojedinělých případech, kdy jsou kontraindikovány estrogeny nebo při výrazných vedlejších a nežádoucích účincích estrogenů a pro zvýšení libida. Používá se testosteron, testosteron enanthát a dehydroepiandrosteron. Vedlejšími účinky androgenů při HST jsou hirsutismus, seborea a akne. Z metabolických nežádoucích účinků je to zvýšení hladiny celkového cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu v plasmě.

Antiandrogeny

Pro silný gestagenní účinek se pro kombinovanou substituční terapii používá cyproteron acetát (tabulka 3).

Další možnosti hormonální substituce

Tibolon

Tibolon je syntetický steroid podobný 19-nortestosteronu, který se metabolizuje na 3 metabolity, které mají rozdílnou afinitu k hormonálním receptorům a v důsledku toho má estrogenní, progestogenní a slabou androgenní aktivitu. Tibolon příznivě ovlivňuje klimakterický syndrom, kostní denzitu, zvyšuje libido, neindukuje proliferaci endometria a zvýšení denzity prsní žlázy v mamografickém obraze. Svým účinkem je srovnatelný s klasickou HST.

SERMs

SERMs je skupina látek s vysokou afinitou k estrogenovým receptorům, v některých tkáních mají estrogení účinky, v jiných působí jako antagonisté estrogenů. Prvním představitelem této skupiny je derivát trifenylethylenu-tamoxifen. Má výrazné antiestrogení účinky na prsní žlázu a řadu let se používá k léčbě karcinomu prsu. Snižuje hladinu celkového cholesterolu a má příznivé účinky na kostní hmotu. Indukuje proliferaci endometria, tvorbu endometriálních polypů a při

Tabulka 2. Denní dávky různých forem estrogenů a tibolonu

	Standardní	Nižší než standardní
Konjugované equinní estrogeny (tabl.)	0,625 mg	0,3 mg
Mikronizovaný 17beta estradiol (tabl.)	1–2 mg	0,25–0,5 mg
17beta estradiol (transdermal. syst.)	50 µg	25 µg
Estriol (tabl.)	2–8 mg	1–2 mg
Tibolon (tabl.)	2,5–5,0 mg	2,5 mg

dlouhodobém podávání může zvyšovat incidenci karcinomu endometria.

Další, novější látkou patří do této skupiny je derivát benzothiofenu – raloxifen, má podobné vlastnosti jako tamoxifen s tím rozdílem, že nevyvolává proliferaci endometria.

Nevýhodou obou SERMs je, že neovlivňují akutní klimakterický syndrom a zvyšují riziko tromboembolických příhod. Relativní riziko je téměř stejné jako u EST.

DHEA

DHEA je produkovan převážně v kůře nadledvin. Publikace z posledních let referují o jeho příznivém účinku na srdeční a kostní metabolismus, inzulinovou senzitivitu, imunitní systém, kognitivní funkce a kvalitu spánku zejména u starších mužů a žen.

Alternativní léčba

U některých žen je hormonální léčba kontraindikována nebo některé ženy z různých důvodů tuto léčbu odmítají, přestože by byla indikována. Epidemiologické studie prokazují, že ženy v asijských zemích, zejména v Japonsku, mají podstatně nižší riziko výskytu tzv. západních civilizačních chorob tj. akutního klimakterického syndromu, kardiovaskulárních chorob, osteoporózy a karcinomu

Tabulka 3. Denní dávky nejčastěji užívaných progestinů a antiandrogenů (pro orální podání)

Progesteron mikronizovaný	200 mg
Dydrogesteron	10,0 mg
Medroxyprogesteron acetát	2,5–10 mg
Levonorgestrel	0,15–0,25 mg
Norethisteron acetát	0,5–1,0 mg
Cyproteron acetát	1,0 mg

prsu a endometria. Toto je dáno nejen odlišným způsobem života, ale také odlišnou dietou, která obsahuje daleko vyšší procento fytoestrogenů. Fytoestrogeny jsou látky, které jsou obsaženy v některých rostlinách a bylinách, strukturálně podobné estrogenům, a které se váží na estrogení receptory. Jejich vazba na tyto receptory je mnohem slabší a z toho vyplývá také jejich slabší účinek na jednotlivé tkáně, který může být jak estrogení tak antiestrogení. Do skupiny fytoestrogenů majících estrogení účinky patří isoflavony a lignany. Nejvíce isoflavonů obsahuje soja a výrobky z této rostliny (1g sojových proteinů obsahuje 1–3 mg fytoestrogenů), červený jetel a cimifuga racemosa. Bohatá na lignany jsou semínka lnu. Estrogení aktivitu mají také některé látky produkované plísněmi nazývané mykoestrogeny. Další

Tabulka 4. EST/HST – časové režimy

<

možností alternativní terapie je podávání vitamínu E, fyzikální terapie a akupunktura.

Uvedená alternativní terapie se uplatňuje hlavně při léčbě akutních menopauzálních symptomů. Publikace týkající se této problematiky jsou však krátkodobé a většinou neobsahují skupinu, které je podáváno placebo. Zlepšení zejména vazomotorických obtíží nastává ve 30 % i po placebo.

Způsoby podávání

Preparáty pro monoterapii a kombinovanou terapii se podávají nejčastěji perorálně. Další vstupní cesty jsou transdermální, perkutánní, intramuskulární, nasální, implantací do podkoží a vaginální. K dosažení terapeutické hladiny estradiolu při perorálním podávání je nutná 4x vyšší dávka než při transdermálním podání. Denní dávky estrogenů, tibolonu a progestinů jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. V současné době je tendence podávat minimální, ale ještě účinné dávky. Při perorálním podávání je koncentrace estrogenů v játrech 4–5x vyšší než v periferní krvi. Zvýšená koncentrace estrogenů v játrech způsobuje zvýšení syntézy některých proteinů, zejména proteinů ovlivňujících koagulaci a krevní tlak (fibrinogen a angiotensinogen). U uživatelů hormonální substituce však nebyly pozorovány změny koagulace ani krevního tlaku.

Léčebné režimy

Léčebné režimy jsou uvedeny v tabulce 4. Platí však pravidlo – monoterapii estrogeny (cyklickou i kontinuální) podáváme zásadně pouze ženám po hysterektomii. Ženám se „zdravou“ dělohou podáváme vždy terapii kombinovanou.

Cyklickou sekvenční kombinovanou substituci s přerušením léčby podáváme ženám v perimenopauze. Estrogen je aplikován 21–25 dní a progestin posledních 10–13 dní. Po týdenní pauze se celý cyklus opakuje. Při podávání progestinu kratší dobu než 10 dní se zvyšuje relativní riziko hyperplázie endometria event. karcinomu. Při tomto léčebném schématu nastává obvykle pravidelné krvácení. V perimenopauze event. premenopauze při „relativním“ nedostatku progesteronu můžeme podávat samotné progestiny. Kombinovaná kontinuální léčba je určena pro ženy v postmenopauze. Při tomto léčebném režimu uživatelky nemenstrují.

Pro ženy v perimenopauze tj. ve věku 45–50 let, které mají menopauzální symptomy a poruchy cyklu (event., které mají obavy z otěhotnění), se doporučuje nízkodávkovaná orální kontracepce s 15–20 µg ethinylestradiolu. Ve věku 50–51 let je vhodné podávání kontracepce ukončit nebo při přetrvávání příznaků pokračovat hormonální substituční terapií.

Hormonální substituci obvykle začínáme podávat při manifestaci akutního klimakterického syndromu a nebo krátce po menopauze. Není vhodná v pozdní postmenopauze. Vysazování léčby je postupné. Absolutní riziko vedlejších účinků

Tabulka 5. Preparáty pro hormonální substituci v ČR (2004)

Preparáty pro transdermální podání		
E2	7 denní	Climara emp Climara forte emp Dermestril septem 25, 50, 75 emp
	2x týdně	Dermestril 25, 50 emp Estraderm TTS 25, 50, 100 emp Estraderm MX 25, 50, 100 emp Estrahexal 25, 50, 100 emp Oesclim TTS 25, 37,5, 50, 75, 100 emp System 25, 50, 75 emp
	denně	Estreva gel Oestrogel gel
E2 + NES	2x týdně	Estracomb emp Estalis sequi 50/140, 50/250 emp Estalis 50/140, 50/250 emp System sequi emp System conti emp
Preparáty pro perorální podání		
Estriol		Ovestin 1, 2 mg tbl
CEE		Oestro-Feminal 0,3, 0,6, 1,25 mg cps Premarin 0,625, 1,25 mg tbl obd
CEE + MPA		Cyclo-Premella tbl obd Premella 2,5, 5,0 por tbl obd Premia 0,3, 0,45 mg por tbl obd
E2 + MPA		Estrofem 1, 2, 4 mg tbl Estrimax tbl
E2 + progestin	E2+norethisteron	Activelle tbl Kliane tbl Kliogest tbl Novofem tbl Pausogest tbl Triaklim tbl Trisequens tbl
	E2+dydrogesteron	Femoston conti tbl Femoston 2/10, 2/20 tbl
EV + progestin	EV+cyproteronacetát	Climen tbl
	EV + dienogest	Klimodien tbl
	EV+levonogestrel	Cyclo-Menorette tbl Klimonorm tbl
	EV+MPA	Divina tbl Diviseq tbl Indivina 1/2,5, 1/5, 2/5 tbl
Tibolon		Livial tbl
Preparáty pro vaginální podání		
Estriol		Orthogynest crm Orthogynest D glob.vag. Ovestin glob.crm.
E2		Divigel 0,1% gel Estring pesar Vagifem tbl vag.
Promestrien		Colpotrophin cps vag. crm Colposeptin tbl vag
Ostatní preparáty		
E2 depotní		Riselle 25 mg impl
E2 nasální spray		Octodiol
Zkratky: CEE	Konjugované equinní estrogeny	E2 Estradiol
EV	Estradiol valerát	MPA Medroxyprogesteronacetát
NES	Norethisteron	

Tabulka 6. 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	Estravone, 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, Soja Plus, HRT bylinný, Meno-balance, Menobiol, Tofupil, Menopausal formula

Tabulka 7. Vedlejší účinky estrogenů a progestinů

Estrogeny	Progestiny	
	C19 a C21	C19
Nauzea, vomitus	Únava	Akné
Nadýmání	Úzkost	Hirsutismus
Retence vody	Agresivita	Seborea
Napětí v prsou	Deprese	Zhrubění klasu
Migréna	Snížení libida	Snížení HDL-C
Cholestáza + cholelitiáza	Suchost v pochvě	Zvýšení chuti k jídlu
Křeče dolních končetin	Napětí v prsou	
Bolesti v podbřišku		
Časté změny nálady		

HST/EST je u zdravých žen (kromě menopauzálních symptomů) velmi nízké.

Délka podávání HST/EST je individuální. Při akutním klimakterickém syndromu je preferována krátkodobá léčba tzn. 6 měsíců až 4–5 let. Hormonální substituce by měla být vysazena vždy při akutní koronární příhodě.

Preparáty registrované v České republice pro hormonální substituci jsou uvedeny v tabulce 5.

Preparáty pro alternativní léčbu klimakterických obtíží jsou uvedeny v tabulce 6.

Indikace

Na základě rozsáhlých multicentrických studií z posledních let (WHI, HERS I, II) je indikační šíře pro hormonální substituci významně menší a doporučená doba podávání kratší. Indikací je:

1. akutní vegetativní klimakterický syndrom
2. organický estrogen-deficitní syndrom s významnou atrofií kůže, sliznic a pojiva
3. prevence opakovaných infekcí močových cest v postmenopauze v souvislosti s atrofií sliznic močových cest a genitálu (je předmětem diskuse)
4. kastrace ve fertilním věku
5. prevence a léčba osteoporózy (je předmětem diskuse). Někteří odborníci doporučují hormonální substituci v souvislosti s osteoporózou pouze u žen, které nemohou užívat bisfosfonáty a raloxifen
6. prevence kolorektálního karcinomu u žen s rodinnou anamnestickou zátěží event. s polyty v tlustém střevě (je předmětem diskuse)

Primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění není indikací pro hormonální substituci.

Kontraindikace

1. Nevyléčený karcinom endometria
2. Nevyléčený karcinom prsu
3. Těžké onemocnění jater
4. Hluboká venózní trombóza.

Relativní kontraindikací jsou stavy po vyléčeném karcinomu prsu, genové mutace BRCA1 a 2, aktivní dysplázie prsu, stavy po tromboembolizacích, hyperplazie endometria. Při krvácení z dělohy nejasné etiologie podáváme hormonální substituci až po stanovení diagnózy.

Kontraindikací nejsou stavy po hluboké žilní trombóze, současná povrchová tromboflebitida, hypertenze, ICHS, diabetes mellitus, benigní onemocnění prsu, migréna, otoskleróza, lupus erythematoses, myom děložní a endometrióza. Tato onemocnění byla v minulosti kontraindikací EST/HST.

Doporučená vyšetření před a v průběhu hormonální substituce

- gynekologické, včetně onkologické cytologie hrdla děložního (1x ročně)
- ultrasonografie (výška endometria) – (1x ročně)
- mamografie (1x ročně)
- závažnost akutního klimakterického syndromu (Kuppermanův index event. jiné indexy)
- krevní tlak
- hmotnost
- v indikovaných případech (zejména u rizikových pacientek) vyšetření hormonálního stavu reprodukčního systému, kostní denzity, biochemických markerů kostního metabolismu, jaterních testů, lipidového profilu, glykemie.

Vedlejší a nežádoucí účinky

Vedlejší účinky vedou ke zhoršení compliance a často k přerušení léčby ze strany pacientky. Jejich výskyt se pohybuje okolo 10 %. Vedlejší účinky estrogenů a progestogenů jsou uvedeny v tabulce 7.

Nežádoucím účinkem při hormonální substituci je nepravidelné krvácení z dělohy. Příčina může být v souvislosti s podáváním estrogenů, jejich předávkování (hypertrofie, hyperplázie a naopak atrofie endometria, endometriální polyp), nedostatek progestinů (nízká dávka, krátká doba podávání), nevhodně zvolený progestin, nedodržení léčebného protokolu, poruchy krvácivosti, současné užívání antikoagulantů, nesteroidních antirevmatik, hormonálně aktivní tumory ovaria event. reziduální endogenní produkce hormonů v ovariu, děložní myom a karcinom endometria. Relativní riziko karcinomu endometria při HST je stejné jako u neužívatelky. Při EST záleží jeho relativní riziko na délce jejího podávání. Při EST delší než 10 let je relativní riziko karcinomu endometria 10× vyšší než u neužívatelky. V minulosti byla pro stanovení diagnózy prováděna téměř vždy probatorní abrazie endometria. Nyní je postačující ultrasonografické vyšetření, které informuje o výšce endometria a o vztahu endometria a myometria. U perimenopauzálních uživatelek a u žen se sekvenční HST jej provádíme 4.–6. den cyklu, u žen v postmenopauze při kontinuálním HST kterýkoliv den. Po 4–6 měsících HST je endometrium atrofické, jeho dvojnásobná šířka by měla být 4 mm a méně a hranice endometria a myometria ostrá. Po posouzení všech anamnestických údajů, při opakovaném krvácení a při abnormálním ultrasonografickém vyšetření (viz výše) je pak indikována hysteroskopie s biopsií endometria.

Jedním z nežádoucích účinků hormonální substituce je mastodynie, strach a zvýšené relativní riziko karcinomu prsu. Výsledky nerandomizovaných studií nejsou jednoznačné, metaanalýzy však prokazují zvýšení relativního rizika karcinomu prsu na 1,06–1,3 u uživatelek EST. U uživatelek hormonální substituce v postmenopauze se zvyšuje riziko karcinomu prsu každý rok o 2,3%. Jeho riziko se významně nezvyšuje u žen, které užívají EST méně jak 5 let. EST však zhoršuje detekci karcinomu v mamografickém obraze. Dlouhodobá HST (5–10 let a více) zvyšuje riziko vzniku tohoto karcinomu asi o 10–15 %, současně se však snižuje riziko mortality o 16 %. Příčinou snížení rizika úmrtí je, že ženy s hormonální substitucí jsou vybraným souborem žen, které o sebe více pečují, karcinom je diagnostikován dříve a je převážně dobře diferencovaný, tj. méně agresivní. Studie Women's Health Initiative (WHI) a Million Women Study (MWS) prokázaly, že mortalita žen s karcinomem prsu, které užívaly HST/EST, se naopak zvyšuje. Riziko vzniku karcinomu prsu u žen s HST je vyšší než s EST a zvyšuje se s délkou léčby (tabulka 8).

Tabulka 8. Relativní riziko karcinomu prsu v závislosti na délce podávání EST/HST

	Užívatelky v minulosti	Pouze estrogeny	Estrogen–progestogen
1 rok	0,94 (0,84–1,05)	0,81 (0,55–1,20)	1,45 (1,19–1,78)
1–4 roky	1,01 (0,92–1,12)	1,25 (1,10–1,41)	1,74 (1,60–1,89)
5–9 let	1,14 (1,00–1,30)	1,32 (1,20–1,46)	2,17 (2,03–2,33)
10 let	1,05 (0,84–1,30)	1,37 (1,22–1,54)	2,31 (2,08–2,56)

Million Women Study 2003

Riziko hluboké venózní trombózy a tromboembolie bylo diskutováno v části kardiiovaskulární systém.

Některé recentní studie prokazují při dlouhodobé hormonální substituci zvýšené riziko karcinomu ovaria, jiné toto neprokazují (užívatelky hormonální kontracepce mají riziko vzniku karcinomu ovaria významně nižší).

Absolutní riziko výskytu vedlejších nežádoucích účinků je u žen s HST/EST extrémně nízké.

V souvislosti s podáváním HST/EST nebylo prokázáno zvýšení hmotnosti uživatelek v porovnání s neužívatelkami. Zvýšení hmotnosti žen v postmenopauze nastává obvykle v důsledku snížení pohybové aktivity.

Na základě výsledků Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS, HERS II), MWS a zejména na základě výsledků WHI jsou indikace k HST/EST předmětem diskuzí mezi jednotlivými vědeckými společnostmi a komisemi.

WHI je velká multicentrická studie probíhající v USA. Byla prováděna ve 2 ramenech. Rameno A, ve kterém bylo ženám s dělohou podáváno 0,625 mg CEE a 2,5 mg medroxyprogesteron acetátu denně, bylo zastaveno po 5,2 letech v červenci 2002. Hlavním důvodem předčasného zastavení této části studie bylo, že se zvýšil počet diagnostikovaných onemocnění srdce, iktů, embolií do plicnice a karcinomů prsu ve srovnání s placebem. Naopak se snížil počet fraktur kyčle a kolo- rektálního karcinomu. Celkový přínos hormonální substituce nebyl hodnocen jako příznivý. V únoru 2004 bylo téměř po 7 letech zastaveno na pokyn National Institute of Health druhé rameno studie (B), které mělo být ukončeno v roce 2005. V rameni B byly ženám bez dělohy podávány pouze CEE v dávce 0,625 mg/den. Předběžné výsledky prokázaly, že ani samotný estrogen nemá příznivý vliv na onemocnění srdce, což bylo základním cílem studie. Výsledky dále prokázaly, že se u žen s CEE zvyšuje riziko iktů a snižuje se riziko fraktur kyčle ve srovnání s placebem. Nebylo zjištěno zvýšené riziko karcinomu prsu.

K podávání HST/EST se vyjádřila na své 14. konferenci v září 2003 North American Menopau-

sal Society (11) a International Menopausal Society tj. společnosti, které obvykle udávají směr vývoje klimakterické medicíny, Committee for Proprietary Medicinal Product, European Medicine Evaluation Agency a ředitelé evropských kontrolních lékových úřadů. Doporučení vydaná těmito organizacemi nejsou zcela ve shodě.

Dne 3. 12. 2003 vydal SÚKL prohlášení k bezpečnosti hormonální substituční terapie. Hlavní závěry jsou tyto:

- poměr rizika a přínosu HST je pozitivní pro léčbu menopauzálních symptomů. Měla by se používat minimální účinná dávka v co nejkratší době podávání
- poměr rizika a přínosu HST je negativní pro prevenci osteoporózy jako první volby užití
- u zdravých žen bez příznaků je poměr rizika a přínosu HST všeobecně negativní.

Sekce Klimakterické medicíny ČGPS ČSL JEP (5. 12. 2003) vyjádřila námitky k doporučení SÚKL. Se stanoviskem sekce Klimakterické medicíny se ztotožnil výbor ČGPS ČLS JEP.

Závěr

Byl podán přehled současných názorů na endokrinologii procesu stárnutí u ženy, na změny probíhající v jednotlivých orgánech event. systémech, na farmakologii, indikace a kontraindikace hormonální substituční terapie. Ženám s dělohou podáváme kombinaci estrogenů s progestiny (HST), ženám bez dělohy pouze estrogeny (EST). HST/EST musí být indikována a přísně individuální. Je stále nejlepším lékem pro akutní klimakterický syndrom a pro prevenci a léčbu atrofie urogenitálního traktu. Diskutována je otázka významu, přínosu a rizika v prevenci a léčbě osteoporózy. HST je neúčinná v primární a sekundární prevenci kardiiovaskulárních chorob. Význam EST bude zhodnocen po dokončení multicentrických randomizovaných studií. Hormonální substitucí v širším smyslu je podávání tibolonu, SERMů (tamoxifen, raloxifen) a fytoestrogenů tj. extraktů z některých plodin. Názory na podávání fytoestrogenů nejsou jednotné, neboť chybí dlouhodobé, randomizované studie.

Literatura

1. Cibula D, Henzl MR, Živný J, et al: Základy gynekologické endokrinologie, Grada Avicenum Praha 2002, 344 s.
2. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al: Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal European/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999; 100, s. 717
3. Donát J: Estrogenní deficit v klinické praxi, DoMeNa Praha 2003, 184 s.
4. Hormone replacement therapy and the menopause, Marsh MS and Compston JE (ed.), M. Dunitz Ltd, London 2002.

5. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Nonvascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 1999; 281: 147.
6. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial for estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular diseases outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart et Estrogen/progestin Replacement Study follow up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49.
8. Lobo RA. Homocystein i women's health *Menopause* 2003; 10: 271.
9. *Menopause. The State of Art*, HPG Schneider (ed). The Parthenon Publishing Group. Boca Raton-London-New York-Washington DC 2003.
10. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study *Lancet* 2003; 362: 419.
11. NAMS Report: Amended report from the NAMS advisory panel on postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2003; 10: 6–12.
12. The North American Menopausal Society Report: Amended report from the NAMS advisory panel on postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2003; 10: 6.
13. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial *JAMA* 2003; 289: 2663.
14. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. for Estrogen ThromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk *Lancet* 2003; 362: 428.
15. Schindler AE. Hormone replacement therapy (HRT) after genital cancer *Maturitas* 2002; 41 (suppl 1): 105.
16. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and Mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial *JAMA* 2003; 289: 2651.
17. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant supplements on coronary arteriosclerosis in postmenopausal women: randomized controlled trial *JAMA* 2002; 288: 2432.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized trial *JAMA* 2002; 288: 321.
19. Živný J, Jeníček J, Fait T, et al. Changes in bone density and bone metabolism in women with surgically induced menopause treated with hormone replacement therapy drug containing estradiol valerate and levonorgestrel *Drugs of Day* 2001; 37 (suppl C): 37.