

Hormonálna substitučná liečba, pre a proti v roku 2014

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc., MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.

I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Obdobie okolo menopauzy je u každej ženy spojené s množstvom otázok, obáv a zmien. Prejavy klimakterického syndrómu, vaginálnej atrofie značne znižujú kvalitu jej života. Je to však aj obdobie, keď správnym prístupom môžeme pacientku opäť navrátiť do normálneho spoločenského života a zároveň preventívne zasiahnuť proti navonok neviditeľným nástrahám postmenopauzy (osteoporóza, kardiovaskulárne ochorenia). Správny výber pacientky, jej poučenie a preklenie jej obáv z nasadenia vhodnej hormonálnej liečby je dôležitou súčasťou gynekologickej praxe. Jednotlivé odporúčania o hormonálnej liečbe sa postupne menili, vyvíjali, boli napádané médiami na základe často vedecky nepotvrdených informácií a u pacientok sú v súčasnosti „hormóny“ skôr postrachom. V článku sú rozpísané najnovšie odporúčania ohľadom hormonálnej liečby podľa výsledkov najnovších štúdií.

Kľúčové slová: menopauza, hormonálna liečba, estrogény, gestagény, osteoporóza.

Hormone replacement therapy, for and against in 2014

The time around menopause is associated with a lot of questions, distress and changes by each woman. Signs of climacteric syndrome, vaginal atrophy decrease her quality of life. But it is a time, when we can with the right approach bring the patient back in normal life and prevent externally invisible traps of postmenopause (osteoporosis, cardiovascular diseases), too. The right choice of patient and with good instruction get her over the fear from hormonal therapy is very important part of gynecological practice. The recommendations about hormonal therapy were changing progressively, there were beleaguered by media with not scientific verified information and today women are afraid of „hormones“. In this article are discussed the latest recommendations about hormonal therapy from results of latest studies.

Key words: menopause, hormonaltherapy, estrogens, gestagens, osteoporosis.

Via pract., 2014, 11(5): 175–177

Menopauza je výsledkom minútia sa folikulov vaječníka. Vek menopauzy je v priemere 51,4 roku. Môže sa prejavovať skôr ako dôsledok chemoterapie, rádioterapie alebo odstránenia ovárií, ako aj ako predčasné zlyhávanie vaječníkov s menopauzou pred 40. rokom veku. Asi 4 roky pred menopauzou začínajú symptómy, ako je nepravidelná menštruácia, návaly tepla so spotiením, najmä v noci, zmeny nálady a správania, teda tzv. klimakterický syndróm. S rokmi po menopauze sa dlhodobý nedostatok estrogénov prejaví atrofiou urogenitálneho traktu a neskôr aj kardiovaskulárnymi komplikáciami a osteoporózou (2).

Návaly tepla sú najtypickejším klimakterickým symptómom, ktoré udáva až 80 % žien. Sú typické pocitom horúčavy v hornej časti tela. Sú spojené so začervenaním, strachom a tachykardiou a môžu byť veľmi nepríjemné. Až tretina žien máva epizódu návalu tepla až 10-krát za deň. Prevalencia návalov vrcholí rok po menopauze, ale 50 % žien ich pociťujú aj 4 roky po menopauze a 10 % aj po 12 rokoch (8). Klimaktérium sa spája aj so zmenami kognitívnych funkcií, hoci závislosť medzi koncentráciou estrogénov a funkciami mozgu je nejasná. Predpokladá sa, že výkyvy koncentrácií hormónov môžu viesť k strate pamäti, iní sú toho názoru, že porucha

myslenia a vnímania je dôsledkom depresie alebo následkom porúch spánku pre návaly (3).

Na konci 90-tych rokov sa hormonálna substitučná liečba v postmenopauze (HSL) predpisovala najmä na prevenciu chronických chorôb ako osteoporóza, koronárne ochorenie srdca a demencia a predpokladalo sa, že veľké randomizované štúdie jasne potvrdia benefit liečby, a vedecky tak podporia jej väčšie rozšírenie. V USA sa s týmto zámerom zorganizovala rozsiahla WHI (Women's Health Initiative) štúdia.

Pred nečakaným skorším ukončením WHI štúdie podávaním konjugovaných estrogénov (CEE) s medroxyprogesterónacetátom (MPA) bolo prevažujúcim názorom, že HSL je liečba s nízkym rizikom, s okamžitým účinkom na klimakterické symptómy nedávno menopauzálnych žien a že HSL by mohla zabezpečiť dlhodobú ochranu pred závažnými chronickými ochoreniami, ktoré začínajú byť po menopauze obzvlášť dôležité. Ochorenie koronárnych artérií srdca (KVCH) je vedúcou príčinou smrti žien v najvyspelejších krajinách, a teda liečba, ktorá zníži toto riziko, má výrazný význam pre zdravie žien. Na podklade observačných štúdií a štúdie hodnotiacej jednotlivé markery ovplyvňujúce KVCH (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions (PEPI)) sa verilo, že HSL je kardio-

protektívna. Výsledky veľkých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií HERS (Heart and Estrogen Replacement Study) a WHI tieto očakávania zmenili. Nečakane sa zistilo zvýšené riziko koronárneho ochorenia srdca, mozgovej mŕtvice a rakoviny prsníka. Treba však kriticky podotknúť, že tieto štúdie neboli nasmerované na zhodnotenie výsledkov typickej HSL so začiatkom skoro pred a po menopauze. Boli skôr smerované otestovať, či známe pozitívne pozorovania u žien, ktoré začali HSL tesne okolo menopauzy, je možné aplikovať aj na ženy, ktoré začnú HSL desať a viac rokov po menopauze (6).

Dizajn a riadenie WHI štúdie boli veľmi podrobne a kvalitne vypracované, avšak prezentácia výsledkov štúdie a ich generalizácia mali za následok poškodenie žien vo veku, v ktorom je HSL v praxi indikovaná, a ktoré neboli vo WHI štúdiu primerane zastúpené. Významným výsledkom WHI štúdie je, že účinky HSL vo väčšine prípadov sú na jednotlivé orgánové systémy rôzne v závislosti od veku ženy a času od skončenia posledného fyziologického vplyvu hormónov žene vlastných pred menopauzou.

Na základe nesprávnych záverov výsledkov WHI štúdie sa pri úvahe o HSL väčšina žien a lekárov rozhoduje, či sa liečiť, alebo nie, často nesprávne a typicky sa zvyrazňuje strach

z rakoviny prsníkov, preháňa sa reálne riziko ochorenia a podceňuje sa pozitívny účinok liečby. Málo lekárov a žien si uvedomuje, že je oveľa pravdepodobnejšie ochoriť na závažné kardiovaskulárne ochorenie ako na akúkoľvek rakovinu. Nie sú si tiež vedomé vysokej incidence a morbiditu spojenej s osteoporózou. Bezprostredne po nevhodnom medializovaní výsledkov WHI štúdie HSL prudko klesla pod vplyvom strachu z rakoviny prsníka a skepticizmu ohľadne kardiovaskulárnej protekcie HSL. V kontraste s výraznou medializáciou výsledkov WHI štúdie vetvy s CEE a MPA boli výsledky WHI štúdie vetvy s iba CEE publikované o dva roky neskôr médiami takmer nepovšimnuté, hoci ukázali prevenciu koronárneho ochorenia srdca u žien, ktoré začali s liečbou pred 60-kou a ukázali redukciu rakoviny prsníka. Zvýšené riziko rakoviny prsníka sa ukázalo iba u žien, ktoré brali hormóny už dávnejšie pred WHI štúdiu. V rokoch po publikovaní prvých výsledkov WHI štúdie sa prehodnotila charakteristika žien, ktoré môžu z HSL zdravotne profitovať. Sú to najmä ženy s krátkodobým benefitom (vazomotorické symptómy) a následne s dlhodobým benefitom (prevencia osteoporózy). Démonizácia HSL v dôsledku dezinterpretácie výsledkov WHI štúdie má za následok väčší výskyt chronických ochorení žien vyššieho veku, ktoré by mohli byť preventívne potlačené alebo aspoň odložené ich klinický prejav. Je naozaj potrebné korigovať negatívne dôsledky WHI štúdie a znovu dať HSL na terapeutické miesto, kam podľa vedeckých poznatkov a klinickej praxe patrí (7).

HSL je veľmi dobre ženami tolerovaná, preferujeme najnižšiu klinicky účinnú dávku, u žien po hysterektómii podávame čisté estrogény a ženám s atrofickými symptómami v pošve lokálnu estrogénovú vaginálnu liečbu. Pre ženy s maternicou vyberáme prípravky s gestagénom bez androgénnych vedľajších účinkov, ktoré majú znížené riziko trombembolickej choroby a rakoviny prsníka. Transdermálne podávanie HSL môže riziko tromboembólie ešte zredukovať. Dnes vieme, že HSL nemôžeme použiť na prevenciu chronických ochorení vyššieho veku u žien nad 70 rokov, u ktorých je riziko mozgového mŕtvice a rakoviny prsníka zvýšené.

Starostlivosť o ženu v období okolo menopauzy zahŕňa denzitometrický skríning osteoporózy a ultrazvukové zhodnotenie endometria. Sledujeme životný štýl, problémy s nadváhou a dostatok vitamínu D. Najmä znížená koncentrácia vitamínu D aj v súvislosti so zníženým počtom receptorov D vitamínu v procese starnutia má byť v centre pozornosti lekára, v ktorého starostlivosti

je postmenopauzálna žena. Nadváha a obezita zhoršujú zdravotný stav asi u polovice populácie v západných krajinách. Prevalenciu ovplyvňujú genetické a výchovné dôvody a vplyv prostredia. Po menopauze sú ženy na obezitu obzvlášť náchylné, čo svedčí o tom, že strata funkcie ovárií hrá podstatnú úlohu. Až u polovice tejto skupiny žien môžeme identifikovať metabolický syndróm a až u pätiny už diagnostikujeme diabetes mellitus II. typu. Centrálna obezita je hlavným indikátorom inzulínovej rezistencie a vysokej koncentrácie glukózy v sére. Obe vedú ku kardiovaskulárnemu ochoreniu. Vysoká koncentrácia inzulínu prispieva k zvýšenému rastu malígnych buniek. In vitro štúdie ukázali, že estradiol cestou svojich alfa receptorov chráni bunky pankreasu pred apoptózou. In vivo zvyšuje estradiol periférnu senzitivitu inzulínu. Hepatálna glukoneogenéza, najmä v nočných hodinách, sa znižuje. Výsledkom je, že koncentrácia inzulínu a glukózy zostáva výhodne nízka. Stabilizácia inzulínovej senzibility je najdôležitejšou pre vyhnutie sa vzniku diabetu II. typu. Porovnanie žien bez diabetu a žien s diabetes II. typu ukázalo trojnásobne zvýšené riziko KVCH a šesťnásobne zvýšené riziko zhubných nádorov. Z toho gynekologické malignity (prsník, ovárium a endometrium) sa ukazujú až 10-násobne zvýšené. Pozitívny metabolický účinok estradiolu na metabolizmus glukózy je benefitom HSL na zachovanie zdravia ženy po menopauze.

So skorým nástupom menopauzy sa zvyšuje riziko koronárneho ochorenia srdca. Metabolické problémy toto riziko ešte zvyšujú.

Rok pred a 2 roky po menopauze je strata kostnej hmoty 7,4 %, za desaťročie okolo menopauzy je strata 10,6 % (4).

HSL zabezpečí zníženie kostného obratu, čo zníži incidenciu fraktúr. Všetky formy HSL sú účinné bez ohľadu na cestu podania. Potrebná dávka estrogénu je výrazne závislá od veku ženy a času od menopauzy. Na začiatku liečby je potrebná dávka vyššia a vekom ženy sa znižuje. Vo vyššom veku sú dostatočné aj ultranízké dávky estrogénu. HSL je jedinou liečbou, ktorá redukuje zlomeniny krčka stehennej kosti u postmenopauzálnych žien bez osteoporózy a na prevenciu osteoporózy ju pokladáme za liečbu prvej línie.

Pre postmenopauzálnu osteoporózu je významná možnosť podávania selektívnych modulátorov receptorov estrogénu (SERM), ktoré výrazne znižujú riziko rakoviny prsníka.

HSL v postmenopauze je základným spôsobom terapeutického ovplyvnenia klimakterických symptómov a prevencie straty kostnej hmoty. Jej použitie môže ale u niektorých žien

zvýšiť riziko niektorých vážnych komplikácií, ako je riziko trombózy. Podávanie estrogénov sa spája s alteráciou koagulácie a parametrov fibrinolyzy. V určitých situáciách, ako je napríklad prítomnosť osobnej geneticky získanej predispozície, to môže viesť k vážnemu klinickému stavu, ako je hlboká venózna trombóza, embólia do pľúc a ischemia mozgu. Tieto vedľajšie účinky estrogénov sú potenciálne závažné klinické stavy, ktoré si vyžadujú intenzívnu zdravotnú starostlivosť a môžu viesť k dlhodobým zdravotným dôsledkom, dokonca k smrti. Tieto komplikácie sú síce vo všeobecnej populácii žien kandidátok na HSL zriedkavé, sú však častejšie u starších žien po 60-ke alebo u žien s prídavnými rizikovými faktormi, ako sú obezita, varikózne venózne plexy alebo hypertenzia. HSL by mala byť u týchto rizikových žien starostlivo zvážená. V tejto skupine žien skôr zvažujeme transdermálne podávanie estrogénov, pretože dostupné dáta ukazujú, že obídenie pečene s firstpass účinkom estrogénov redukuje výrazne riziko. Dôležitý môže byť aj výber podávaného gestagénu (9).

Vieme, že trvanie klimakterických ťažkostí môže trvať aj viac ako desať rokov. WHI štúdia potvrdila, že HSL 5 – 7 rokov je bezpečná, ak sa začne okolo 50-ky alebo v desaťročí po menopauze. Bohužiaľ, nemáme randomizovanú štúdiu s údajmi o možnom prínose a rizikách, ak liečba trvá dlhšie. Estrogéngestagénová liečba má v porovnaní s čisto estrogénovou horší rizikový profil, keď sa predpokladá ľahko zvýšené riziko rakoviny prsníka. Na prevenciu osteoporózy je vhodnejšie dlhodobé podávanie čistého estrogénu. Je to jasné u žien po hysterektómii, ale nízka dávka estrogénu sa ukázala aj u žien s uterom pri pravidelnej ultrazvukovej kontrole endometria vhodnou. V porovnaní s perorálnymi estrogénmi sa pri transdermálne podaných estrogénoch ukazuje riziko venózne trombózy nižšie (5).

Ženy po menopauze pociťujú aj výrazné zmeny v sexuálnych funkciách. Veľmi častým problémom je dyspareunia (sťažená a bolestivá súlož), ktorá je dôsledkom atrofie pošvy (u 10 – 40 % žien po menopauze). Stenčenie epitelu pošvy a strata elasticity pošvy má za následok vyhladenie a skrátenie pošvy. Znižuje sa tiež sekrécia pošvy, pH pošvy sa stáva viac alkalickým, tým je alterovaná vaginálna flóra a zvyšuje sa riziko infekcie. Vzhľadom na podobné zmeny na epiteli močového mechúra sú častejšie zápaly močových ciest a poruchy udržania moču v zmysle imperatívneho močenia z dráždivého mechúra alebo úniku moču na základe anatomických zmien znížením obsahu

kolagénu v tkanivách. Atrofia je priamo úmerná hypoestrogénnemu stavu a lokálne podanie estrogénov veľmi účinne dyspareuniu a ostatné symptómy zlepšuje. Samozrejme môžeme odporučiť aj použitie lubrikancií (predovšetkým na vodnej báze, nie s alkoholom) alebo minerálne a rastlinné oleje (1).

Literatúra

1. American College of Obstetrics & Gynecology. Practice bulletin number 141. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;117:1472–83.

2. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. In: Barbieri RL, Crowley WF (eds). *Up To Date*. Waltham, MA, Accessed July 2, 2014.

3. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;96:351–8.

4. Greendale GA, Sowers M, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: result from the Study of Women's Health Across the Nation/SWAN). *J. Bone Mineral Res.* 2011;27(1):111–8.

5. Kaunitz AM. Extended Duration use of menopausal hormone therapy. *Menopause.* 2014;21:679–681.

6. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomised trials. *JAMA.* 2013;310:1353–1368.

7. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257–271.

8. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Geriatr Intern Med.* 2008;23:1507–13.

9. Rees M. EMAS position statements and clinical guides. *Maturitas.* 2014;77:303–304.

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

I. gynekologicko-pôrodnická
klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
borovsky@pe.unb.sk
