

KEDY ODPORUČÍME HORMONÁLNU SUBSTITUČNÚ LIEČBU V KLIMAKTÉRIU?

Miroslav Borovský, Zuzana Václavová, Michaela Lattáková

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

Ženy tvoria 55 % svetovej populácie a v budúcich troch desaťročiach sa bude toto percento zvyšovať. Európa má najvyšší podiel starších žien vo svete. Ideálny prístup k populácii postmenopauzálnych žien spočíva v liečbe všetkých okolností, ktoré môžu zlepšiť fyzické, mentálne a sociálne pocity pohody. Nízkodávkovaná hormonálna substitučná liečba zlepšila symptómy klimakteria a vulvovaginálnej atrofie. Lekári by mali zisťovať prítomnosť a závažnosť klimakterických symptómov a zaistiť príslušnú liečbu.

Kľúčové slová: klimaktérium, menopauza, hormonálna liečba.

Kľúčové slová MeSH: klimaktérium; menopauza; terapia estrogénna substitučná.

WHEN SHOULD BE THE SUBSTITUTIONAL HORMONAL THERAPY RECOMMENDED?

Women make up 55 % of total world population. This percentage is set to steadily increase over the next three decades. Europa also has the highest proportion of older women in the world. An ideal approach for the female postmenopausal population would be treatment of any condition that can improve physical, mental and social well-being. Low-dose hormonal therapy has been shown to improve menopausal and vulvovaginal atrophic symptoms. Physicians should investigate the presence and severity of the climacteric symptoms in order to provide appropriate treatment.

Key words: climacteric and cardiovascular system, prevention of cardiovascular diseases in women.

Key words MeSH: climacteric; menopause; estrogen replacement therapy.

Via Pract., 2006, roč. 3 (6): 284–287

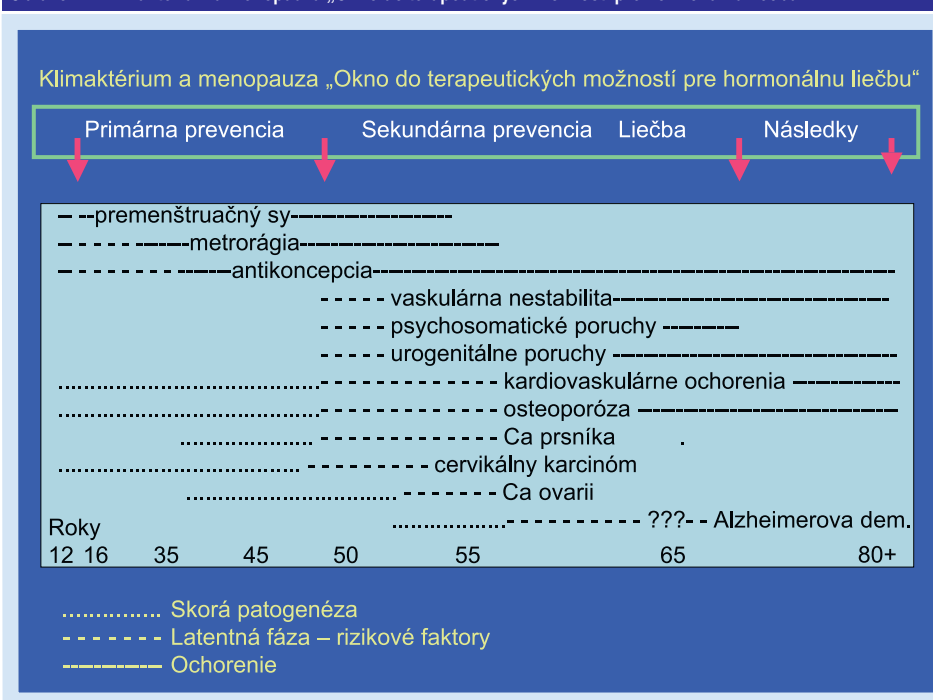
Starnutie populácie žien vo vyspelých krajinách bude zásadnou otázkou 21. storočia. Zastúpenie starých ľudí v populácii rastie. Okolo r. 2020 sa odhaduje svetová populácia nad 60 rokov na viac ako miliardu a veková štruktúra sa bude v budúcich 50 rokoch dramaticky meniť aj v rozvojových krajinách. Ženy predstavujú 55 % svetovej populácie a toto percento v budúcich troch desaťročiach ešte narastie. V EÚ predstavujú ženy v každej krajine viac než 50 % obyvateľstva. Európa má tiež vo svete najvyššie zastúpenie starých žien. Na 2 mužov vo veku 65 až 79 rokov pripadajú 3 ženy a nad 80 rokov je počet žien dvojnásobný.

Koncept starostlivosti o ženu je založený na predpoklade, že veľa ochorení sa vyvíja od skoréj mladosti a teda skorá prevencia má začať dávno pred menopauzou (1).

Hormonálna substitučná liečba (HSL) predstavuje kauzálnu liečbu všetkých stavov spojených s deficitom estrogénov. Estrogén-deficitný syndróm sa prejavuje vo všetkých tkanivách ženského organizmu obsahujúcich estrogénové receptory. Klimaktérium je obdobie postupného vyhasínania endokrinologickej funkcie vaječníkov. Menopauza je posledné menštruačné krvácanie v živote ženy, definuje sa po uplynutí 12 mesiacov amenorey. Perimenopauza začína nepravidelnosťami menštruačných krvácaní a končí 1 rok po menopauze. Odvtedy začína postmenopauza, ktorá kontinuálne prejde do obdobia sénia.

HSL znamená podávanie čistých gestagénov, čistých estrogénov alebo kombinácie oboch hormónov v rôznych schémach ženám s ich endogénnym

Obrázok 1. Klimaktérium a menopauza „Okno do terapeutických možností pre hormonálnu liečbu“.



deficitom. Najčastejšie ide o ženy v perimenopauze a postmenopauze.

Hormonálnu substitučnú liečbu indikujeme po komplexnom a individuálnom zvážení zdravotných rizík u žien v týchto klinických situáciách:

- klimakterický syndróm,
- atrofia urogenitálneho traktu,
- prevencia osteoporózy (2).

Gestagénová substitúcia v perimenopauze. Perimenopauza je charakteristická poruchami endokrinnej sekrécie ovárií, znížením produkcie in-

hibínu A, výkyvmi v produkcii FSH, nepravidelným a zníženým vylučovaním progesterónu, relatívnym hyperestrogenizmom. Klinickým prejavom sú najmä poruchy menštruačného krvácania.

V terapii je indikované cyklické podávanie adekvátnej dennej dávky syntetického gestagénu po dobu aspoň 10 dní v luteálnej fáze cyklu. Dosiahneme reguláciu cyklu, prevenciu metrorágií a tiež prevenciu hyperplázie endometria.

Používame syntetické gestagény v tabletkovej forme:

- Duphaston 2 x 1 tbl,
- Lutenyl 1 tbl,
- Provera 2 x 1 tbl,
- Utrogestan 2 x 1 tbl,
- Noretisterón 2 x 1 tbl.

Pri poruchách funkcie pečene, poruchách resorpcie v GIT, resp. iných stavoch spojených s nemožnosťou perorálnej liečby volíme parenterálnu formu aplikácie gestagénu: Agolutin 120 mg i. m.

Veľmi perspektívnu sa ukazuje v terapii dysfunkčného krvácania a na ochranu endometria v perimenopauze použitie intrauterinného systému uvoľňujúceho levonorgestrel (LNG IUS – Mirena).

Ak pri cyklickej terapii gestagémi v perimenopauze žena prestane krváčať a pridružia sa iné príznaky estrogénového deficitu (návaly a pod.), je indikovaná kombinovaná estrogén-gestagénová substitúcia.

Estrogénová substitučná liečba (ESL)

U pacientok po hysterektómii je indikovaná neoponovaná substitúcia estrogénmi. Používa sa synteticky vyrobený prirodzený 17 β -estradiol, konjugované estrogény a estriol.

Estradiol má po perorálnom podaní krátky biologický polčas (cca 1 hodinu), jeho biotransformácia prebieha v pečeni za vzniku estriolu, estrónu a konjugátov. Časť metabolitov vstúpi do enterohepatálneho obehu. Pri transdermálnom podaní obchádza estradiol enterohepatálny obchádz, čo spôsobí menšie kolísanie jeho plazmatických hladín.

Estradiol je k dispozícii vo forme tabletiiek, transdermálnych náplastí alebo gélu a tiež ako nosový spray.

Estery estradiolu majú predĺžený biologický účinok, najčastejšie sa používa estradiolvalerát v tabletkovej forme. Konjugované estrogény sú zmesou estrogénnych zlúčenín extrahovaných z moča žrebých kobýl alebo sú rastlinného pôvodu. Estriol je biologicky slabý estrogén, ktorý má svoje opodstatnenie najmä v trofickom pôsobení na sliznice v oblasti močovopohlavných orgánov. Podáva sa vo forme tabletiiek, ale aj lokálne ako masť.

Preparáty ESL

- 17 β estradiol – 1 – 2 mg – Estrofem, Estrimax,
- 25 – 50 μ g transdermálne systémy Estrahexal, Estraderm, Climara, FEM 7, System, ,
- 0,5 gramu perkutánne – Oestrogel, Estreva, Divigel,
- 300 μ g nazálne – Octodiol,
- konjugované estrogény – 0,3, 0,625, 1,25 mg – Premarin, Oestrofeminal.

Nízкодávková HSL

V minulosti sa za metabolicky účinné považovali dávky estradiolu 2 mg perorálne, 50 mi-

Tabuľka 1. Biologická aktivita syntetických gestagérov

	G	E	A	antiA	glukokortikoidná	antimineralokortikoidná
progesterón	+	-	-	+-	+	+
dydrogesterón	+	-	-	+-	-	+-
cyproteróna-cetát	+	-	-	++	+	-
MPA	+	-	+-	-	+	-
nomegestrola-cetát	+	-	-	+-	-	-
norethisterón	+	+	+	-	-	-
levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
dienogest	+	+-	-	+	-	-
drospirenon	+	-	-	+	-	++

MPA – medroxyprogesterónacetát, G – gestagénna, E – estrogénna, A – androgénna

krog transdermálne a 0,625 mg konjugovaných estrogénov. Snaha o znížovanie výskytu komplikácií substitučnej liečby a snaha o rozšírenie možností individualizácie dávky viedla k vzniku nízkodávkovaných preparátov. K dispozícii sú výsledky štúdií potvrdzujúcich dostatočnú účinnosť nízkych dávok estrogénu v potlačení akútnych klimakterických symptómov aj v prevencii úbytku kostnej hmoty. Hormonálna substitučná liečba sa v súčasnosti má začínať nízkodávkovanými preparátmi a až pri nedostatočnom terapeutickom úspechu dávku estrogénu zvyšovať.

Kombinovaná estrogestagénová hormonálna substitúcia

Všeobecne platí zásada o nutnosti opozície estrogénov gestagémi u žien s maternicou. Zabezpečujeme tak prevenciu hyperplázie endometria, resp. vzniku karcinómu endometria. Syntetické gestagény podávané systémovo do istej miery oponujú pozitívny efekt estrogénu, najmä v súvislosti s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Ide o dôsledok ich vedľajšej androgénnej aktivity, preto najmä u starších postmenopauzálnych žien, ktoré sú obézne a majú inzulínovú rezistenciu volíme menej androgénny gestagén. Zdravé ženy v peri- a postmenopauze bez kardiovaskulárných rizikových faktorov môžu užívať akýkoľvek gestagén.

Schémy perorálnej kombinovanej HSL

Na našom trhu sú dostupné rôzne preparáty HSL, z ktorých lekár po konzultácii so ženou vyberie najvhodnejší z hľadiska režimu a spôsobu podávania.

Sekvenčná estrogestagénová liečba

Je indikovaná v perimenopauze a skorej postmenopauze, vyvoláva cyklické pseudomenštruačné krvácanie. Sekvenčné preparáty existujú v 21-dňovom režime aktívnych tabliet so 7-dňovou pauzou bez hormónov a v 28-dňovom režime, kde kon-

tinuálna aplikácia estrogénov je kombinovaná so 14-dňovým podávaním gestagénu. Preparáty bez prestávky ordinujeme pacientkám, u ktorých sa počas 7-dňovej pauzy objavili výraznejšie klimakterické symptómy.

Podľa dávky estrogénu a druhu syntetického gestagénu máme k dispozícii:

1 mg estradiolu

Dydrogesterón – Femoston 1/10

Noretisterón – Novofem

1 mg estradiol + estriol

Levonorgestrel – Cyclo-Menorette

2 mg estradiolu

Dydrogesterón

Femoston 2/10

Noretisterón – Trisequens

2 mg estradiolvalerát

Medroxyprogesterón – Divina

Levonorgestrel - Klimonorm

Cyproterón – Climen

4 mg estradiolu

Noretisterón – Trisequens forte

0,625 mg konjugovaných estrogénov

Medroxyprogesterón – CycloPremella

Kontinuálna kombinovaná liečba

Preparáty sú určené pre ženy aspoň jeden rok po menopauze, nevyvolávajú krvácanie zo spádu, pretože podávame kontinuálne rovnakú dennú dávku estrogén-gestagénovej kombinácie. Atrofia endometria môže spôsobiť nepravidelné slabé krvácanie, resp. špinenie. Na trhu sú preparáty s rôznou dávkou estrogénu v kombinácii s uvedenými gestagémi: 1 mg estradiolu + Noretisterón: *Activelle*; 1 mg estradiolu + Dydrogesterón: *Femoston conti*; 1 mg estradiolu + Drospirenon: *Angeliq*; 1 mg estradiolvalerát + Medroxyprogesteron 2,5 alebo 5 mg: *Indivina*; 2 mg estradiolu + Noretisterón: *Pausogest*, *Kliogest*; 2 mg estradiolvalerát + dienogest: *Klimodien*; 0,625 mg konjugovaných estrogénov + Medroxyprogesterón: *Premella*.

Parenterální léčba

Ak volíme iný ako perorálny spôsob podania hormónov, obchádzame vstrebávanie z črevnej sliznice cez portálnu vnu do pečene, hormóny teda nepodliehajú prvotnému pečenejmu metabolizmu. Po perorálnom podaní estrogénov sa tieto konjugáciou menia na glukuronidy a sulfáty a časť estradiolu sa mení na estrón. Vzniká tzv. first-pass efekt. Znamená zníženie biologickej dostupnosti estrogénov, teda nutnosť podania vyšších perorálnych dávok. Estrogény v pečeni menia metabolizmus lipidov a hemokoagulačných faktorov, indukujú syntézu väzbových proteínov a renínového substrátu.

Najčastejšou parenterálnou aplikáciou v HSL je transdermálne podanie. Transdermálne je možné podávať hormóny v nízkych koncentráciách.

Priaznivé metabolické účinky transdermálnej HSL vyplývajú z neprítomnosti stimulácie pečenejmu metabolizmu. Transdermálna liečba je indikovaná najmä u žien s poruchou pečenejvých funkcií, so sklonom k tvorbe žlčových kameňov, pri poruche metabolizmu lipidov, u hypertoničiek, pri zvýšenom riziku TECH a u fajčiarok.

Režimy a prípravky:

- Sekvenčná transdermálna estrogestagénová liečba – 50 µg estradiolu + Noretisterón: *System sequi, Estracomb*;

- Kontinuálna transdermálna estrogestagénová liečba – 50 µg estradiolu + Noretisterón: *System conti*; + Levonorgestrel: *FEM 7 combi*;

- Intramuskulárna – estrogény + androgény: *Gynodian depot, Folivirin* (estro-androgénna HSL je indikovaná najmä u žien s poruchami nálady, depresiou a poruchami libida).

Livial. Livial – tibolon je syntetický analóg steroidov, ktorého metabolity majú estrogénne, gestagénne aj androgénne účinky. Potláča klimakterické symptómy bez sprievodnej stimulácie endometria a tkaniva prsníka, pôsobí preventívne voči úbytku kostnej hmoty. V dávke 2,5 mg denne je indikovaný u postmenopauzálnych žien (3).

Lokálna estrogénová liečba. Podáva sa vo forme perorálnych tabletiiek, ale aj lokálne ako vaginálne tablety, resp. masť a je indikovaná pri ťažkostiach vyplývajúcich z urogenitálnej atrofie.

Lokálna aplikácia ani perorálne podanie estriolu (biologicky slabý estrogén) nevyžaduje gestagénovú substitúciu.

Vaginálne tablety. 17 β-estradiol – *Vagifem* vag. tbl 25 µg; estriol – *Ortho-Gynest D* vag. supp. *Vaginálny krém*: estriol – *Ovestin crm*. *Perorálne tablety*: estriol – *Ovestin* tbl a 1mg.

V posledných rokoch sa významne zredukovali absolútne ako aj relatívne kontraindikácie hormonálnej liečby. Pozornosť sa zamerala smerom k hľadaniu možností ako ženám hormonálnu liečbu umožniť a redukovat prípadu, keď radíme liečbu nepodať (4).

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a FNŠP, Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: borovsky@npba.sk

Literatúra

1. Palacios S, Borrego RS, Forteza A. The importance of preventive health care in postmenopausal women, *Maturitas*, 52, Suppl. 1, 2005, s. 53–60.
2. Practical recommendations for hormone replacement therapy in peri- and postmenopause. *Climacteric*, 7 (1), 2004, SI, s. 11–35.
3. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group, *Maturitas*, 51, 2005, 21–28.
4. Borovský M, Václavová Z. Hormonálna liečba v gynekológii, SAP, Bratislava, 2005, s. 80.

II. Interní klinika a Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká společnost pro léčbu rány, Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci a společnost Solen Vás zvou na kongres

LÉČBA A OŠETŘOVÁNÍ RAN V PRAXI

▶▶▶ 19. – 20. října 2006 / Olomouc ◀◀◀

MÍSTO KONÁNÍ: Kongresové centrum RCO, Jeremenkova 40B, Olomouc

PŘIHLÁŠKY K ÚČASTI: Rychlé a jednoduché přihlášení na www.solen.cz, nebo vyplněné přihlášky zašlete do 9. 10. 2006 na adresu organizačního sekretariátu, přihlášky k aktivní účasti prosím posílejte do 15. 8. 2006.

VÝZVA K AKTIVNÍ ÚČASTI: Cílem kongresu je multidisciplinární pohled odborníků na téma hojení ran v terénu aneb prolínání péče v primární, sekundární a terciární oblasti. Kongres bude zaměřen zejména na následující témata:

Antibiotika v hojení ran • Ošetření akutních ran v terénu • Rány a stomie • Enzymoterapie • Bolest • Výživa • Protetika – obuv, protézy, kompenzační pomůcky • Sociální témata, psychika • Edukační programy v hojení ran • Vedení dokumentace • Ekonomické aspekty (úhrada pojišťovnou)

ODBORNÍ GARANTI: MUDr. Milada Franců, MUDr. Ivo Bureš, MUDr. Jan Stryja, MUDr. Hana Šarapatková, Markéta Koutná, Bc. Lenka Šeflová. **KOORDINÁTOR KONGRESU:** Bc. Lenka Šeflová

ÚČASTNICKÝ POPLATEK: lékaři i sestry do 9. 10. 2006 – 400 Kč, po 9. 10. 2006 – 500 Kč. Na základě přihlášky Vám bude asi tři týdny před konáním akce zasláno potvrzení o účasti společně s proformafakturou.

ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT: Marta Křepelová, SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc, tel.: 582 396 038, mob.: 777 557 415, fax: 582 396 099, e-mail: krepelova@solen.cz

UBYTOVÁNÍ: Každý účastník si zajišťuje sám, k dispozici jsou předjednané hotely SIGMA (tel.: 585 232 076) a FLORA (tel.: 585 422 200). Při rezervaci pokojů na recepci prosím uveďte, že jste účastníkem lékařského kongresu pořádaného společností SOLEN pro získání zvýhodněných cen.

Podrobnější informace, rychlé a jednoduché přihlášení: www.solen.cz