

UŽIVATELKA HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

MUDr. Marcela Burdová

Soukromá gynekologická praxe, Praha

Hormonální substituční léčba (HRT) je ve světě užívána již více než 50 let. Až posledních 10 let zaznamenáváme i u nás rostoucí zájem lékařů a laické veřejnosti o tuto preventivní i léčebnou metodu. Je to jistě i zásluha stále se rozšiřujícího spektra preparátů i jejich aplikačních forem, takže HRT (Hormone Replacement Therapy) dnes může být plně individualizována, ušita „přímo na tělo“ (tailor therapy). V současné době užívá v ČR HRT asi 12 % žen příslušné věkové kategorie. Cílem gynekologů je vyhledávání žen z rizikových skupin, které při estrogenním deficitu častěji a dříve onemocní civilizačními chorobami. Zde je nutná aktivní spolupráce s praktickými lékaři, protože mnohé ženy v menopauze a po ní nenavštěvují gynekologické ordinace, takže jejich osobní zvýšené riziko může detekovat právě praktický lékař.

Hormonální substituční terapie doznala v posledních letech velkého rozmachu díky tomu, že přešla z léčby pouhého vegetativního klimakterického syndromu k multioborové spolupráci s odborníky dalších specializací, protože se výrazně rozšířily její indikace. Poznatky o širší roli estrogenů umožnily jejich aplikaci u dalších chorob, z nichž některé bývaly dříve i kontraindikacemi. Mnohé z nastupujících či hrozících civilizačních nemocí zachytí ve své ordinaci praktický lékař. Proto by měl vědět, které pacientky využijí HRT ku prospěchu kvality svých dalších let.

Klíčová slova: menopauza, HRT, compliance, vegetativní klimakterický syndrom, orgánový a metabolický estrogen-deficitní syndrom, postmenopauzální osteoporóza, karcinom prsu, rizika a benefit.

A WOMAN AT GENERALLE PRACTICIONAR TREATED BY HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Hormonal substitutional treatment is worldknown more then 50 years. Since last ten years we noticed an increasing interest in this prevent and care method on the side of physicians and both on the side of common pupulation. It is due in the way of continuesly spreading of medicaments spectrum and its aplicable forms and so hormone replacement therapy could be individualized in all „siutable to each body“ (tailor therapy). Present in Czech Republic nearly 12 per cent of women in siutable age use the named therapy. The aim of gynecologists is seeking women in categories of risk where estrogen deficit could often and more earlier leed to civilization diseases. An active cooperation with generalle practicionares is very important because women in the time of menopause and after are not visiting a gynecologist and if they are of risk , that can outfind a generalle practicionar maybe.

Hormone replacement therapy had shown a great swing throug the last years thanks changes from vegetative climacteric syndrome to multispecialized cooworking because of expressive indicationes spreding. The knowledge of spreading estrogen's role ´makes them applicable in other diseases, where some of them were of contraindication before. A great part of civilization diseases the generalle practicionare can identifikate. That is why he should know which patient-women intake HRT for a better quality of their future life.

Key words: menopause, hormone replacement therapy – HRT, compliance, vegetative climacteric sy., organ and metabolic estrogen – syndrom of deficite, postmenopausal osteoporosis, mammal carcinoma, risk and benefit.

Definice menopauzy

Menopauza je definována jako trvalé vymizení menstruace (3). Stanovuje se zpětně jako 12 měsíců trvající amenorea. Podle WHO se postmenopauza specifikuje jako trvalé vynechání menstruace v důsledku ztráty ovariální folikulární aktivity.

Endokrinologie menopauzy

Postupná ztráta hormonální produkce ovárií je provázena laboratorně detekovatelnými změnami, které klinicko-vi pomohou v terapeutickém rozhodovacím algoritmu. To je důležité zvláště tam, kde žena po hysterektomii s ponechanými ovárii nemá aktuální obtíže, avšak patří do rizikové skupiny a HRT by jí proto měla být nabídnuta ve správný okamžik postupujícího hormonálního deficitu. Za nejdůležitější změny v hormonální sekreci v menopauze a postmenopauze lze považovat hladinu FSH (folikulostimulační hormon), která se postupně zpětnovazebně zvyšuje v souladu s tím, jak ovária pomalu končí svou hormonální produkci (1) (tabulka 1).

Za dolní hranici menopauzálních kritérií považujeme hodnotu FSH 20–40 mIU/ml. Vzhledem k jistě malé extragenitální produkci estrogenů jejich hladina klesá pomaleji a je případ od případu výrazně variabilní. Pro praxi je třeba připomenout, že hormonální hladiny FSH a 17-beta estradiolu nejsou vždy v souladu s tíží vegetativních příznaků pacientky. Jsou časté případy, kdy žena laboratorně do přechodu „teprve pomalu mířící“ je subjektivně vegetativními příznaky výrazněji postižena než ta, která má laboratorně „větší nárok na obtíže“ (2).

Tabulka 1.

Hormon	Období reprodukce	Perimenopauza	Postmenopauza
FSH (mIU/ml)	5–30	zvýšení	60–70
LH (mIU/ml)	5–25	mírné zvýšení	60
E2 (pg/ml)	50–350	snížení	méně než 30
PG (ng/ml)	0,2–20	variabilní	méně než 0,4
T (ng/ml)	2,0–2,5	2,0–2,5	0,5–1,0
DHEA (ng/ml)	1,4–8,0	snížení	0,3–4,5

(Berkow a Fletcher, eds. The Merck Manuel 16th Ed. 1992)

Estrogen-deficitní syndrom

Představuje dnes samostatnou klinickou jednotku. Ještě začátkem 20. století byl průměrný věk ženy 48–50 let a tak následky dlouhodobého chybění estrogenu v organizmu ženy nebyly ani popsány, ani studovány. Dnes má padesátiletá žena šanci dožít se skoro 80 let, a proto může být plných 30 let ohrožena tímto hormonálním deficitem. Pro praxi rozlišujeme tři fáze estrogenního nedostatku v závislosti na čase jeho vzniku.

Akutní = fáze vegetativních klimakterických obtíží (návaly horka, noční pocení, poruchy spánku, deprese, nesoustředěnost, bušení srdce, bolesti hlavy, kloubů a páteře, změna nálad a libida, závratě, problémy se zvyšující se hmotností, příznaky urychleného stárnutí), která přichází většinou s počínající nepravidelností menstruačního cyklu ve smyslu vynechávání menstruací či naopak častějšího a nepravidelného krvácení (graf 1).

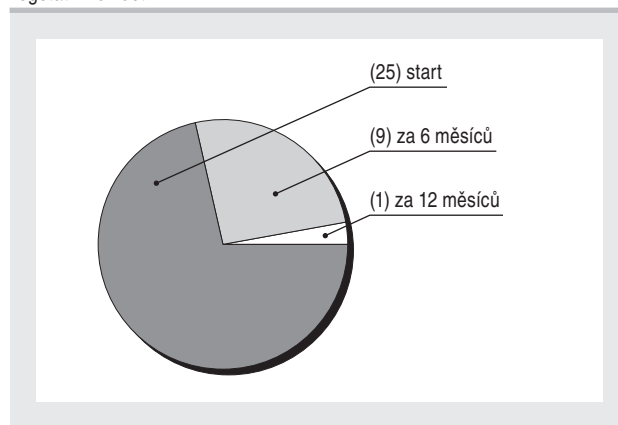
Subakutní = fáze orgánových změn. Přichází většinou v časně postmenopauze, za 2–5 let po ukončení menstruační pravidelnosti. Deficit estrogenu postihuje tkáň atrofizací, což se netýká jen vaginální sliznice, ale i epitelu dolních močových cest, sliznice dutiny ústní a oka. Sliznice jsou v tomto období atrofické, tenké, mnohdy s petechiemi, mají menší odolnost proti mechanickému dráždění, rychleji vznikají pomalu se hojící fisury, oděrky. V genitální oblasti se často přidružuje úporný prurit bez průkazu bakteriologického vyvolávajícího agens. Taková pacientka dosti často navštíví praktického lékaře se steskem na zánět močového měchýře. Subjektivní příznaky této diagnózy téměř odpovídají, avšak bakteriologický nálezný v moči je minimální či nulový. Následná léčba antibiotiky nepřinese kýžený terapeutický efekt. Tato pacientka má být léčena celkovou či lokální hormonální léčbou, která sliznicím navrátí jejich původní obranyschopnost, prokrvení a správný hormonální status.

Chronická = fáze metabolických změn. Přichází v různém časovém rozmezí mezi 2–10 roky od menopauzy (u žen z rizikových skupin i mnohem dříve). I žena, která prožila nástup menopauzy bez vegetativních a orgánových změn, může být postižena poruchou metabolismu lipidů, karbohydrátů a metabolismu kosti s převahou osteoresorpce. V této době se nejčastěji manifestují civilizační choroby – hypertenze, dyslipidémie, metabolický syndrom X, porucha glukózové tolerance, ischemická choroba srdeční.

Hormonální substituční léčba (HRT)

Hormonální substituční léčba není jen velmi účinnou a rychlou terapií vegetativního klimakterického syndromu. Představuje současně výborný léčebný zásah proti postmenopauzální osteoporóze a zvýšenému riziku KVCH (kardiovaskulární choroby). Estrogenní deficit je sanován podáním přirozeného estrogenu v různé dávce, v různé aplikační formě a v různém terapeutickém režimu tak, aby dlouhodobá léčba plně odpovídala věku pacientky, potřebám prevence či léčby a i jejímu osobnímu přání. Jde tedy o jedinou terapii, kterou můžeme nazvat léčbou kauzální. Rozdíl mezi hormonální antikoncepcí (HAK) a HRT je nejen

Graf 1. Kuppermanův index v závislosti na délce léčby – účinná likvidace vegetativních obtíží



v tom, že HAK je určena ženám ve fertilním věku k optimálnímu plánování rodiny a počtu chtěných gravidit, ale i ve faktu, že chemický estrogen v antikoncepční pilulce je v HRT nahrazen estrogenem přirozeným (estrogeny rostlinného původu či koňské konjugované estrogény). Proto může být podáván hluboko v postmenopauze – nemá však, ani v kombinaci s progestiny, antikoncepční účinky. Tyto skutečnosti představují největší diagnostický gordický uzel – je totiž někdy velmi těžké najít správnou chvíli, kdy ženě zaměnit hormonální kontracepci za klasickou formu HRT. Zde se dobře uplatní orientační hormonální vyšetření a zvyšující se hladina FSH je pak indikací ke změně terapie. Aby byla HRT opravdu účinná preventivně i terapeuticky, je nutné, aby trvala nejméně 7–10 let. Přesvědčit někdy pacientku, u které díky této léčbě odezněly všechny vegetativní obtíže a cítí se proto dobře, aby užívala HRT dalších několik let, není vždy lehké. Žena může získávat negativní podněty a zprávy o HRT nejen ve svém nejbližším okolí, ale zavádějící informace poskytuje mnohdy i tisk. Odsuzující postoje a negativistický přístup praktického lékaře mohou pak být tím hlavním důvodem, proč žena HRT ke škodě svého zdraví vynechá. Proto je ordinace praktického lékaře důležitým rozhodovacím místem a je třeba, aby praktický lékař znal i rizika a benefit HRT. Je na druhé straně starostí gynekologa, aby v rámci dlouhodobé compliance ženě ve vhodnou dobu upravit optimálně formu aplikace, nabídl věku odpovídající terapeutický režim a hlavně zvolil minimální ještě účinnou dávku estrogenů. Zatímco doposud byly hlavní terapeutickou dávkou estrogenu 2 mg v tabletě (= 50 mikrogramů v transdermálním systému), nové studie prokázaly dobrou preventivní i léčebnou účinnost dávky poloviční – 1 mg v tabletě (= 25 mikrogramů v náplasti). Snižování dávky bez ztráty efektu léčby je vedeno snahou o další likvidaci vedlejších účinků (mastodynie, nepravidelné krvácení) hlavně u starších žen.

Aplikační formy HRT

Tableta – kombinovaná estrogen-progestinová (postmenopauzální ženy s dělohou).

Tableta – estrogenní monoterapie pro ženy po hysterektomii.

Transdermální systém- náplasti s estrogenem (možno kombinovat s tabletovou formou progestinu jak pro ženy menstrující, tak i pro pacientky v postmenopauze).

Transdermální systém – náplasti estrogen-progestinové (pro ženy menstrující či pro pacientky v postmenopauze bez krvácení).

Estrogenový gel – perkutánní systém – možno opět kombinovat s progestiny.

Podkožní estrogenový implantát – pro ženy bez dělohy, funguje 6 měsíců.

Nazální estrogenový spray s dávkovačem.

Injekční depotní preparáty pro léčbu vegetativního klimakterického syndromu.

Lokální estrogenová terapie ve formě mastí, krémů, vaginálních čípků a tablet.

Terapeutické režimy

Pro plnou kompliance pacientky je třeba zvolit správný léčebný režim, jinak HRT předčasně opustí. U ženy v časně menopauze volíme režim cyklický či sekvenční s pravidelným krvácením. U žen po hysterektomii vystačíme vždy s estrogení monoterapií. Ženy v postmenopauze jsou léčeny kontinuální kombinovanou léčbou = režim bez krvácení. U žen s dělohou musíme k estrogení terapii, ať již je ve formě tablet, náplastí, gelu či podkožního implantátu vždy přidat progestiny pro ochranu endometria. Samotný estrogen by zde způsobil nechtěnou proliferaci endometria a taková léčba by zvyšovala do budoucna riziko endometrálního karcinomu. Kombinovaná kontinuální terapie riziko karcinomu endometria nezvyšuje (4).

Indikace k HRT

Zcela jasnou indikací k HRT jsou vegetativní klimakterické potíže. V praxi se ještě opakovaně setkáváme s tím, že žena sama špatně zhodnotí své problémy a začne léčbu u psychiatra. Zde je úloha praktického lékaře nezastupitelná – obtíže psychického rázu spolu s nespavostí a bušením srdce by měl umět zhodnotit komplexně a vztáhnout je k věku pacientky a charakteru jejího menstruačního cyklu. HRT v tomto případě do tří měsíců zlikviduje vegetativní syndrom z 50 % a do šesti měsíců by měla být žena zcela bez obtíží. HRT však můžeme doporučit i ženě, která je subjektivně bezpříznaková, avšak řadíme ji do některé z rizikových skupin pro výskyt civilizačních chorob (KVCH, osteoporóza v rodinné anamnéze, dyslipidémie, chronická léčba kortikoidy, kuřáctví, poruchy výživy – BMI pod 20). Před zahájením léčby je nutno ženu komplexně vyšetřit – gynekologické vyšetření včetně onkologické cytologie, vstupní mamografické vyšetření, lipidogram a jaterní testy, krevní tlak, sonografické vyšetření výšky a pravidelnosti endometria. U rizikových pacientek pro osteoporózu připojujeme ještě densitometrii a biochemické markery kostní remodelace. Tato vyšetření se pak pravidelně opakují. Sledujeme tím nejen úspěch léčby, ale zvyšujeme compliance uživatelek tím, že jsme schopni dát jim objektivní zprávu o tom, že terapie opravdu funguje.

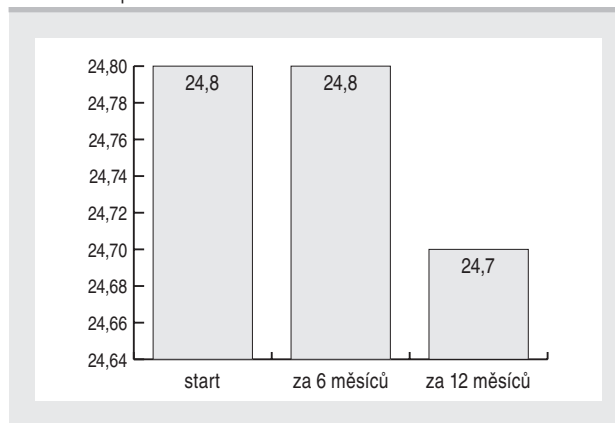
Kontraindikace HRT

Ještě před několika lety bylo kontraindikací mnoho. Jak postupovaly výzkumy a vyhodnocovaly se velké multicentrické studie a metaanalýzy, kontraindikací rychle ubývalo. Dnes uznáváme jen následující kontraindikace: léčený karcinom endometria (po léčbě již kontraindikací není), karcinom prsu, akutní tromboembolická nemoc, fakultativně akutní jaterní onemocnění. Ostatní dřívější kontraindikace dnes považujeme jen za stavy vyžadující individualizovaný přístup k léčbě – děložní myom, endometrióza, cholecystopatie, další typy karcinomů, varixy, hypertenze. Některé kontraindikace se naopak staly indikací k HRT, jako typický příklad lze uvést diabetes mellitus. Z výše uvedeného vyplývá, že jen zlomek žen příslušné věkové kategorie (uvádí se cca 4 %) nemůže HRT užívat. Jistě není celosvětovou snahou, aby HRT užívaly všechny ostatní ženy. Praktičtí lékaři jsou však právě těmi, kteří by mohli vytipovat rizikové ženy, kterým by HRT měla být podána včas a přednostně. Jen tak budou jejich ordinace navštěvovat starší ženy s dobrou kvalitou života a bez zvýšené nemocnosti.

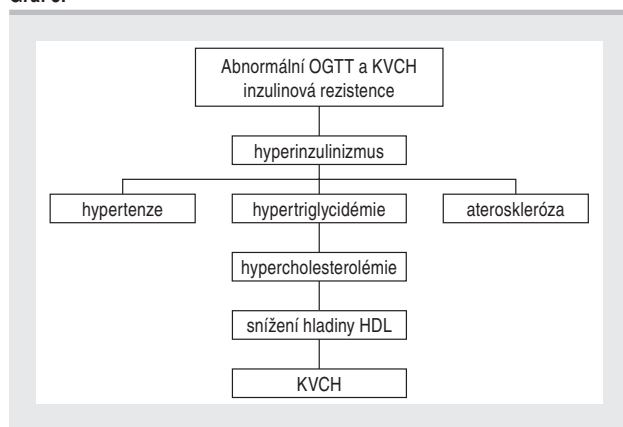
Vedlejší příznaky HRT

Vedlejší příznaky HRT, byť neškodné pro další pokračování léčby, spolu se studováním příbalových letáků k těmto preparátům – to je hlavní důvod zbytečného přerušování léčby, která má být skutečně dlouhodobá. Stává se to tehdy, když dopředu nevysvětlíme prvouživatelce možné subjektivně nepříjemné vjemy, které ji mohou potkat. Proto je tak důležité věnovat této kapitole HRT dostatek času v ordinaci spolu s možností dalších, např. telefonických konzultací. Nejčastějšími steskami je inciální mastodynie, hlavně u starších žen a spotting v průběhu prvních měsíců užívání. Tyto příznaky jsou skutečně neškodné a dopředu poučenou pacientku proto neztratíme. Poukazujeme zde i na skutečnost, že ženy s HRT jsou dnes nejlépe preventivně a komplexně vyšetřovanými pacientkami. Za nejrizikovější skupinu žen považujeme ty, které neměly vegetativní klimakterické obtíže a po zástavě menstruační činnosti se dále ani neobávají neplánované gravidity. Proto je v gynekologických ordinacích nevidíme a unikají tak prevenci civilizačních chorob i mamografickému skríningu. U žen, které užívají více tabletových léků již před HRT, raději vybi-

Graf 2. BMI v průběhu HRT



Graf 3.



ráme transdermální HRT systém, abychom vynechali first-pass v gastrointestinálním traktu (GIT). Tak předejdeme možným zažívacím obtížím. HRT nezvyšuje hmotnost pacientky (graf 2).

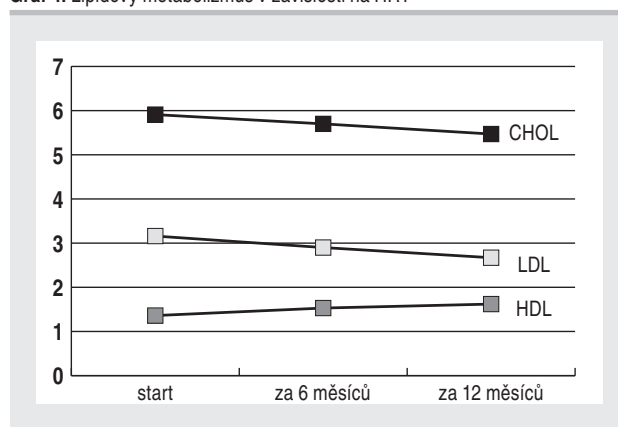
Zatímco ještě před 10 lety jsme léčili pouze vegetativní příznaky nastupujícího klimakteria, současné vědecké poznatky umožnily nebývalé rozšíření indikací. Proto se dnes HRT dotýká také interní medicíny, kardiologie, neurologie, osteologie, endokrinologie, očního lékařství, stomatology, revmatologie a začíná zasahovat i do imunologie.

HRT a kardiovaskulární choroby (KVCH)

Menopauza je obdobím, kdy přicházejí první projevy KVCH: hypertenze, dyslipidémie, první infarkt myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP). Zatímco české ženy se nejvíce obávají karcinomu prsu, umírají po 65. roce věku nejčastěji na KVCH – činí to více než 43 % ze všech úmrtí (5). Mnohdy změna životního stylu a dietní opatření nestačí a pak jsou na místě farmakologické postupy. Zatímco v sekundární prevenci mají své místo hypolipidemika, kyselina acetylsalicylová a beta-blokátory, u primární prevence se jeví jako optimální HRT (graf 3).

Incidence KVCH je závislá na věku. Zatímco muži dominují před ženami premenopauzálními, v postmenopauze se tento trend vyrovnává a po 65. roce je postižených žen dokonce více. Dříve se myslelo, že kardioprotektivní efekty estrogenů jsou vysvětleny ovlivněním hladin lipoproteinů, dnes je známo, že toto jejich působení odpovídá jen za třetinu jejich účinku. Za hlavní mechanismus ochrany je dnes považován přímý účinek estrogenů na cévní stěnu. Estrogeny mají též systémové účinky: ovlivňují plazmatické koncentrace lipoproteinů, zasahují do koagulačního a fibrinolytického systému, antioxidačního děje a mají též vliv na produkci vazoprotektivních látek jako prostaglandinů a oxidu dusnatého (6) (tabulka 2).

Graf 4. Lipidový metabolismus v závislosti na HRT



Zatímco v primární prevenci má HRT své nezastupitelné místo, protože zlepšuje prognózu postmenopauzálních žen, u sekundární prevence je to složitější. Lze soudit, že v terénu již rozvinuté ischemické choroby srdeční pravděpodobně není protektivní efekt estrogenů dostatečný. Proto je na místě zdůraznit hlavní roli praktického lékaře, který je prvním, kdo ve své ordinaci může zachytit iniciační rizika KVCH u postmenopauzální ženy. Může ji včas o možnosti HRT informovat (graf 4).

HRT a osteoporóza

Osteoporózu definujeme jako úbytek organické i minerální kostní hmoty a převahu osteoklastické resorpce nad osteoblastickou apozicí. Epidemiologické studie prokazují, že 6–7 % obyvatel ČR má osteoporózu a 30 % žen po 50. roce věku utrpí osteoporotickou frakturu. Od r. 1973 vzrostl počet fraktur krčku femuru o 303 % (7). Na následky zlomenin krčku umírá 15–20 % nemocných do 6 měsíců. Estrogen – deficitní syndrom se zde uplatňuje velmi negativně, proto vznikl pojem postmenopauzální osteoporóza. U zjištěné osteopenie či osteoporózy u žen je HRT lékem první volby. Estrogeny stimulují proliferaci osteoblastů, zvyšují syntézu kolagenu, je zde kompetice s parathormonem. Estrogeny tlumí produkci cytokinů stimulujících osteoklasty. Prokazatelně snižují kostní obrát a tím brání urychlenému poklesu kostní hmoty

Tabulka 2. Působky kardiovaskulárního systému, jejichž geny jsou regulovány estrogeny

prostacyklin syntáza	vazodilatace
endoteliální NO-syntáza	vazodilatace
inducibilní NO-syntáza	vazodilatace při poškození endotelu
endotelin - I.	vazokonstrikce
kolagen	tvorba matrix v cévní stěně
E- selektin	adhese na endotel
vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)	angiogeneze a proliferace endotelu
destičkový růstový faktor (PDGF)	proliferace po poškození cévní stěny
fibrinogen	hemostáza
protein S	hemostáza
inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1)	hemostáza
tkáňový aktivátor plazminogenu	fibrinolýza
apolipoproteiny A, B, D, E, Lp(a)	lipidový metabolismus a ateroskleróza
angiotenzin konvertující enzym	vazokonstrikce
AT receptor pro angiotenzin II.	vazokonstrikce

Mendelshon M.E., N.Engl. J. Med. 1999

(BMD) u postmenopauzálních žen. I zde je nezastupitelná úloha praktického lékaře, který může vytipovat včas ženu s rizikovými znaky pro osteoporózu (věk, pozitivní rodinná anamnéza, BMI, chronické choroby jater a ledvin, aplikace kortikosteroidů, poruchy GIT, abúzus alkoholu a nikotinu, dlouhodobá imobilizace, časný nástup menopauzy či kastrace) a může tak být prvním, kdo HRT indikuje ve správnou chvíli.

HRT a diabetes

Diabetes mellitus patřil dříve ke kontraindikacím HRT. Léta výzkumů, která prokázala přímý protektivní vliv estrogenů na cévní stěnu, učinila z kontraindikace indikací. Estrogeny u diabetiček mohou zlepšovat inzulinovou rezistenci i funkci pankreatických beta buněk. Diabetičky s HRT mají nižší hladinu proinzulinu, což znamená, že více proinzulinu je konvertováno na inzulin než u žen neužívajících. Riziko infarktu myokardu (IM) se u diabetiček s HRT s délkou užívání výrazně snižuje. HRT je zde spojena se zlepšením fyzických funkcí a mentálního zdraví, je zvýšená vitalita a rychleji se likvidují různé bolestivé vnímané stavy. Byla prokázána lepší kompenzace diabetu. Diabetičky tvoří zvláštní skupinu uživatelék HRT, u nichž dbáme na exaktní výběr vhodného, zcela neandrogenního progestinu (např. retroprogesteron) (tabulka 3).

HRT a kolorektální karcinom

Tato diagnóza zaujímá dnes 3. místo v incidenci i mortalitě. Bylo zjištěno, že riziko se snižuje u žen, užívajících HRT, i u těch, které užívaly dříve. HRT snižuje riziko výskytu kolorektálních polypů a snižuje i progresi již existujícího karcinomu. Největší redukce byla zjištěna u tumorů proximálního kolon (8). Protože tuto diagnózu dnes řadíme mezi další civilizační choroby a její výskyt dále narůstá, bude pro praxi jistě zajímavé, že relativní riziko (RR) úmrtí u žen s HRT je pouze 0,5–0,6 (9).

HRT a Alzheimerova choroba (AD)

Tato chronická neurodegenerativní nemoc, spojená se ztrátou kognitivních funkcí, je jako 4. nejčastější příčina úmrtí diagnostikována celosvětově již u 25 miliónů lidí. Předpokládá se, že v r. 2025 se její incidence zvýší na 34 milióny. Při mechanismu vzniku hrají roli: vznik zánětlivých plaků v mozku, vaskulární dysfunkce způsobená amyloid beta proteinem, který je také neurotoxický. Po menopauze se průtok krve mozkem signifikantně snižuje a hypertenze dále zhoršuje kognitivní funkce. Estrogeny na druhé straně mají přímý pozitivní efekt na cévní endotel i neurony a přímo ovlivňují metabolismus glukózy v mozku (10). Zde může být vysvětlení, proč ženy onemocní AD 3× častěji než muži, protože příčinou může být časná estrogenní deficiencia. Bylo zjištěno, že ovariectomie v mladším věku proces AD urychluje. Za rizikové faktory považujeme: ženské pohlaví, věk, diabetes mellitus, cévní choroby, genetické příčiny, vlivy prostředí (viry?). Estrogeny mohou oddálit iniciační fázi AD, ale nemohou kladně ovlivnit AD již probíhající. Budeme-li kromě medicínského přístupu uvažovat i ekonomicky, pak je třeba vědět, že cena lékařské péče

Tabulka 3. HRT a RR DM II. Studie USA, 12 let sledování (věk + BMI)

Kategorie	Počet	RR (95%)
Neuživatelky HRT	747	1,00
Dřívější uživatelky	342	1,07
Současné uživatelky	160	0,80

(RR – relativní riziko) Manson et al. 1992

u AD výrazně převyšuje cenu léčby nemocných se všemi karcinomy i KVCH dohromady.

HRT a Parkinsonova choroba (PD)

PD je neurodegenerativní proces v mozku, navozující zvyšující se deterioraci motorických funkcí. Je spojen s progresivní ztrátou buněk produkujících dopamin. Přichází nejčastěji mezi 50.–60. rokem života a vyznačuje se klinikou tremorem, rigiditou, bradykinezi a posturální nestabilitou. U 40 % pacientů s PD se vyvíjí i demence. Přestože je třeba dalších klinických studií k objasnění konkrétní role estrogenů u nemocných s PD, již dnes je možno říci, že HRT redukuje parkinsonské symptomy, může zlepšit mentální funkce u žen s PD, zlepši i verbální paměť a výkon nových činností. Můžeme proto konstatovat, že estrogeny mohou pozitivně ovlivnit tíži PD.

HRT a orální zdraví

HRT prokazatelně snižuje ztrátu zubů, snižuje riziko osteoporózy mandibuly a jeví se jako protektivní faktor při riziku periodontálních nemocí svou prokázanou ochranou sliznic.

HRT a další oblasti medicíny

Hormonální substituce je významnou prevencí stařecké makulární degenerace a snižuje tak riziko pozdější slepoty. Nejnověji byl zkoumán vliv HRT na některé poruchy imunitního systému a zdá se, že HRT najde své uplatnění také u systémového lupus erytematodes (SLE) a autoimunní Hashimotovy thyreoidis. Zdá se totiž, že estrogeny mohou hrát pozitivní roli v bilanci imunitních pochodů. Dosavadní výzkumy však zatím nemohou být zobecněny pro malý počet probandek.

HRT a rizika

Jako každá farmakologická intervence může mít i HRT svá rizika. Ta dnes spatřujeme především v nesprávné indikaci, v nesprávném léčebném režimu, ve špatně určené dávce a v nevhodném věku. U pacientky s perimenopauzálními menstruačními nepravidlostmi a s relativním hyperestrinismem by bylo chybou nasazení klasické HRT – to by jen prohloubilo problémy s hyperestrinismem a vedlejší nepříjemné příznaky by dominovaly. Bylo by také chybou nasadit ženě s dělohou pouze estrogenovou monoterapii (ERT). V takovém případě se s délkou léčby výrazně zvyšuje riziko karcinomu endometria. Neoponovaná estrogenní terapie je vyhrazena pouze ženám po hysterektomii. U všech dalších volíme estrogen-progestinovou léčbu s citlivým ohledem na jejich věk a přání, zda chtějí dále menstruat. Mnohdy se ženy před nasazením HRT obávají přírůstek hmotnosti. Ženy v menopauze primárně inklinují

ke zvýšení hmotnosti – metabolismus se zpomaluje, avšak ženy přijímají stále stejné energie z potravy, zatímco jejich pohybová aktivita klesá. Začátek HRT může být skutečně někdy spojen s přírůstkem 2–3 kg, avšak hmotnost se vrací k normálu, pokud ženu poučíme o nutnosti dodržovat současně zdravý životní styl s dostatkem pohybu. Riziko gynekologických karcinomů se při HRT a správné indikaci nezvyšuje. Naopak dnes neváháme zlepšit kvalitu života i těm ženám, které prodělaly karcinom endometria, ovaria i cervixu. Určitým rizikem zůstává HRT u ženy s prodělanou flebotrombózou a embolizací. Není-li současně trombofilie, je na místě nízkodávková, nejlépe transdermální léčba.

HRT a karcinom prsu

Úloha estrogenů při vzniku karcinomu prsu je stále odbornou veřejností diskutována a představuje pro laickou veřejnost dosud největší strašák. Od r. 1970 přibývá incidence karcinomu prsu, i když u nás méně než ve vyspělých zemích. Zlepšuje se však léčba, a proto je menší i mortalita. V r. 1998 bylo v ČR diagnostikováno 4 100 nových případů. Na vzniku karcinomu prsu se podílí mnoho faktorů: věk, pozitivní rodinná anamnéza, předchozí karcinom prsu, atypická hyperplázie v anamnéze, geografické faktory, proliferující onemocnění prsu, počet předchozích biopsií, expozice ionizujícímu záření, věk menarche a menopauzy, pozdní věk při prvním porodu, abúzus alkoholu a nikotinu, parita, BMI. Jednotlivé rizikové faktory se kumulují. V ČR je současné riziko 8 %, tj. každá 11. žena může být ohrožena. Jednoznačně je třeba říci, že estrogeny nejsou kauzální příčinou vzniku karcinomu prsu. Na druhé straně víme, že riziko karcinomu prsu stoupá s délkou aplikace HRT. Do

10 let není rozdíl mezi uživatelnými a ženami neužívajícími. Poté riziko mírně stoupá, to však může být jen důsledkem toho, že s věkem karcinomu prsu přibývá. U žen s HRT jde však při karcinomu prsu vždy o nádor menší, diferencovanější, s menším postižením uzlin. Uživatelky HRT mají významně větší přežití, jejich RR je udáváno jako 0,7–0,8. U žen z rizikové skupiny proto musíme vždy zhodnotit benefit verus riziko, musíme zachovat správný diagnostický algoritmus, jsou nutná další vyšetření a jejich pravidelné kontroly, je potřebná komplexní informovanost pacientky před zahájením HRT.

Závěr

HRT představuje poměrně novou možnost ovlivnění kvality života starších žen. Snižuje významně rizika civilizačních chorob a pomáhá tak ženě prožít dalších 30 let po menopauze bez závažných chorob a jejich důsledků. Snahy posledních let v oblasti klimakterické medicíny směřují stále k menší dávce (low-dose), protože nižší terapeutická dávka je pacientkami lépe snášena a má stejné protektivní účinky proti KVCH a osteoporóze (11). Novinkou je „tailor therapy“, kdy se snažíme konkrétní pacientce ušít léčbu přímo na tělo, protože jen tak dosáhneme dlouhodobé compliance. Individualizace, snižování terapeutické dávky a nové formy pohodlné aplikace – to jsou trendy pro HRT v poslední době. Záchyt pacientek, které budou ihned či v nejbližších letech adeptkami preventivní či léčebné HRT není jen v rukou gynekologů. Je to především ordinace praktického lékaře, kde při komplexním preventivním vyšetření bývají zachycovány iniciační patologie. Pak už zbývá jen odeslat ženu ke gynekologovi.

Literatura

1. Donát, J. Hormonální substituční terapie, DoMeNa 1999, p. 12, 19, 23, 42.
2. Brosens, I. A.: HRT, King's College Hospit. 1998, p. 83.
3. Presl, J.: Biologie menopauzy, Č. Gyn. 63, 1998: 2, p. 114–121.
4. Archer, D. F.: Obstet Gynecol. 1999, p. 322–329.
5. Barrett-Conor, E. et al: HRT and heart disease, Annu Rev Public Health 1998, 19: p. 55–72.
6. Doležal, T. Kardiovaskulární účinky HRT, Prakt. gyn. 1/2001, p. 23–25.
7. Fait, T.: Osteoporóza a hormon. antikoncepce, Minisymposium SSG, 2001 Praha, p. 14–17.
8. Nanda, K. et al: HRT and risk of colorectal cancer: a metaanalysis Obstet Gynecol 1999, 93, p. 880–888.
9. Slaterry, M. et al: HRT and colorectal cancer, Am J Clin Pathol 2000, 113, p. 364–368.
10. Maki, P. M. et al: HRT and AD, Neurobiol Aging 2000, 21, p. 373–383.
11. Rebar R. W. et al: Low-dose therapy, Climacteric 2000, 3, p. 176–182.