

DISKUZE NAD ESTROGENY - KDO PODVÁDÍ ŽENY?

doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

Porodnicko-gynekologická klinika LF UK, Hradec Králové

O primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí Klimakterická medicína referovala v čísle 2/2001, kdy uveřejnila zprávu expertů Mezinárodní společnosti pro menopauzu (IMS) koncipovanou na „Workshopu expertů IMS“ konaném ve dnech 13.–16. 10. 2000 v Londýně, tedy bezmála před dvěma roky. Oficiální tiskový materiál, vydaný A. Genazzanim a M. Gambaccianim, byl pokusem o objektivní zhodnocení kontroverzního tématu prevence kardiovaskulárních nemocí (CVD) hormonální substituční terapií (HRT) u žen po menopauze na základě do té doby všech dostupných výsledků více než 40 epidemiologických studií. Připomeňme si jen, že zpráva expertů ze 17 zemí světa uvádí 20–50 % snížení rizika CVD při léčbě HRT.

Ohlédněme se ve stručnosti za výsledky prvních randomizovaných studií vztahu HRT ke kardiovaskulárnímu riziku. První, tříletá multicentrická randomizovaná studie PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) u souboru 875 zdravých postmenopauzálních žen ve věku 45–64 let dospěla k jednoznačně pozitivním výsledkům. Léčba estrogeny, samotnými nebo v kombinaci s medroxyprogesteronem acetátem (MPA), významně snižuje koncentrace LDL-C a zvyšuje HDL-C. Z dalších výsledků studie PEPI uveďme, že perorální léčba konjugovanými estrogeny (CEE) významně zvyšovala hladiny triglyceridů (TAG), významně snižovala hladiny lipoproteinu (a), neměnila krevní tlak, mírně snižovala inzulinemii a glykémii a neměnila koncentrace fibrinogenu (u skupiny s placebem se hladiny fibrinogenu zvyšovaly). Jako zásadní byly ve studii hodnoceny pozitivní změny v lipidogramu při ERT/HRT. Riziko ischemické nemoci srdeční (CHD) je více spjato s nízkými hladinami HDL-C než s vyššími hladinami LDL-C.

Výsledky této randomizované studie potvrdily předchozí výsledky mnoha epidemiologických studií o příznivém vlivu HRT na profil lipidů v krvi postmenopauzálních žen.

Pozitivní výsledky měla i další randomizovaná studie na velkém souboru 48 470 zdravotních sester v USA (ve věku 30–63 let) „Nurses' Health Study“, trvající 16 let. Studie, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1997, zjistila významné snížení relativního rizika (RR) koronárního onemocnění včetně nefatálního infarktu myokardu a smrti na infarkt myokardu u žen se samotným estrogenem na 0,60, u žen s kombinací estrogen a progestin na 0,39. U žen s HRT byla zjištěna celkově nižší úmrtnost.

Ochranný účinek estrogenů na CVD byl více vyjádřen u žen s vysokým rizikem. Příznivé účinky ERT/HRT se objevují po 1–2 letech léčby a přetrvávají ještě 2–3 roky po jejím ukončení. Výsledky této studie vykazují snížení mortality u žen s HRT o 38 % a snížení výskytu koronární nemoci o 42 %.

To, co před dvěma roky přivedlo experty IMS do Londýna, nebyly pochybnosti o primární prevenci, ale výsled-

ky studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) zaměřené na sekundární prevenci CVD. Randomizovaná slepá placebem kontrolovaná studie byla provedena na souboru 2 764 žen v postmenopauze s průměrným věkem 66,7 let, z nichž 1 380 užívalo HRT (CEE/MPA) a 1 380 placebo. Všechny ženy byly po koronární příhodě a jejich celkový zdravotní stav byl rizikový. Vedle dosti vysokého věku, což samo o sobě je významný CV rizikový faktor, 90 % žen bylo hypercholesterolemických, 59 % mělo hypertenzi, 13 % žen byly kuřáčky a 18 % mělo diabetes mellitus. Studie byla ukončena předčasně po 4,1 letech, protože nezjistila prospěch HRT v prvním roce užívání. RR dalšího koronárního onemocnění se v prvním roce studie zvýšilo oproti placebu na 1,52. Je však třeba zdůraznit, že ve druhém roce studie se RR vyrovnalo ve srovnání s placebovou skupinou na 1,0, třetí rok se snížilo na 0,87 a ve čtvrtém roce užívání kleslo dokonce na 0,67. Pokud nechceme vysloveně tyto výsledky zkreslovat, je třeba je interpretovat tak, že HRT by se neměla nasazovat ženám do jednoho roku po infarktu myokardu, ale nemusí se vysazovat, pokud ji žena již více než jeden rok užívá. Vezmeme-li v úvahu věk a zdravotní stav žen sledovaných studií HERS, nevybočují její výsledky z logického předpokladu. Přesto na základě těchto výsledků je HRT označována jako nevhodná pro sekundární prevenci CVD.

Přehnanost interpretace výsledků studie HERS více méně prokázala i studie ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis). Tato randomizovaná slepá placebem kontrolovaná studie hodnotila progresi koronárního onemocnění při ERT nebo HRT u normocholesterolemických postmenopauzálních žen s angiograficky ověřenou koronární nemocí. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v průměru lumina koronárních arterií u skupin s ERT, HRT a placebem. Během prvního roku studie nedošlo k žádnému vzestupu koronárních stenóz u žen s HRT/ERT. Výsledky této studie více méně korigují negativní výsledky studie HERS pro první rok užívání HRT.

V otázkách primární prevence CVD při užívání HRT/ERT se čekalo na výsledky velké multicentrické slepé placebem kontrolované studie WHI (Women's Health Initiative), prováděné americkou agenturou NIH (National Institutes of Health) a koncipované na dobu 8,5 roku. Studie probíhala ve dvou větvích – první větev žen bez dělohy dostávala samotné konjugované ekvinní estrogeny v denní dávce 0,625 mg (odpovídající preparátu Premarin 0,625), druhá větev žen s dělohou užívala kombinaci konjugovaných ekvinních estrogenů 0,625 mg s progestinem – medroxyprogesteronem acetátem (MPA) 2,5 mg denně (preparát Prempro). Překvapením bylo předčasné ukončení druhé větve studie WHI po 5,2 letech pro převahu rizika nad prospěchem. Studie byla ukončena 30. 4. 2002 a její výsledky byly zveřejněny 17. 7. 2002 v časopise

JAMA v článku s názvem *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women* pod autorstvím skupiny vědců WHI.

Pokusím se o stručné, ale komplexní zhodnocení výsledků studie. Byla provedena na velkém souboru 16 608 žen, žen údajně zdravých ve věku 50–79 let (průměrný věk byl 63,2 let). V průběhu 5,2 let bylo zjištěno významné zvýšení relativního rizika (RR) kardiovaskulárních nemocí a rakoviny prsu, ale zároveň významné snížení rizika rakoviny tlustého střeva a konečníku a zlomenin krčku stehenní kosti a obratlů páteře.

Pro přehled uvádím jednotlivá RR zároveň s čísly absolutního rizika:

RR pro infarkt myokardu 1,29 (v absolutním riziku +7 případů na 10 000 žen za 1 rok), mozkovou mrtvici 1,41 (v absolutním riziku +8 žen na 10 000 za rok), rakovina prsu 1,26 (+8 žen na 10 000 za rok), tromboembolie 2,11 (+18 žen na 10 000 za rok). Na druhé straně RR pro rakovinu tlustého střeva a konečníku bylo 0,63 (-6 žen na 10 000 za rok) a zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlů shodně pro obě lokality 0,66 (-5 žen 10 000 za rok).

Zůstanu u dvou posledních údajů, významné snížení rizika pro rakovinu tlustého střeva a konečníku a zlomenin kostí. Tady vidím obrovský přínos zmíněné studie. Byla to totiž první randomizovaná studie, která jednoznačně a na velkém počtu žen potvrdila dosavadní výsledky epidemiologických studií o preventivním účinku estrogenů vůči uvedené rakovině a osteoporotickým zlomeninám. Přitom rakovina tlustého střeva a konečníku dnes, pokud se týče včasné diagnózy, výsledků léčby, prognózy a konečně i kvality života, představuje pro ženy větší riziko než rakovina prsu. Výskyt rakoviny prsu stoupá ve všech zemích „západního světa“, ale trend vzestupu není v USA (kde se konjugované estrogény užívají od roku 1942 a HRT užívá 38 % žen) větší než v České republice, a kde se již více než 25 let nezvyšuje úmrtnost na rakovinu prsu. Již šest let přednáším po republice výsledky studií z USA, které prokazují statisticky významně nižší úmrtnost a lepší prognózu rakoviny prsu u žen s HRT ve srovnání se ženami, které HRT neužívají. Budu jen opakovat, že prvním, kdo tyto výsledky zveřejnil, byl Američan Willis, který v prospektivní devítileté studii zjistil na velkém souboru žen s rakovinou prsu statisticky významně delší dobu přežívání u žen s HRT a publikoval to již v roce 1996.

Zjištění zvýšení rizika pro rakovinu prsu při HRT v uvedené studii WHI není ničím novým. Výsledky jsou dokonce výrazně lepší než ty, které zveřejnil v roce 1995 Američan Colditz. Jeho výsledky pochopitelně vyvolaly diskuzi, která trvala čtyři roky a její výsledky jsou dostatečně známy. Ostatně celou problematiku jsem podrobně rozebral ve své publikaci „Hormonální substituční terapie“, vydané v roce 1999. Od té doby se v problematice rakoviny prsu nic nezměnilo a mohu jen doporučit, aby se s příslušnou literaturou seznámili i čeští onkologové. Nemohlo by pak docházet k mystifikaci a zastrašování žen jako v případě článku „Podvod na ženách“, uveřejněném v časopise Týden 36/2002, kde vyjádření onkologa postrádalo

jediný konkrétní údaj, jediné vlastní číslo, které by onkologické riziko HRT dokládalo. Jen okrajově se musím zmínit o tom, že sám mám zcela jiné zkušenosti. Za více než 20 let ordinování HRT jsem nezaznamenal ani jediný případ rakoviny prsu u žen dlouhodobě léčených HRT (v průměru více než 11 let).

Tedy ještě jednou, výsledky studie WHI, zjišťující zvýšení rizika rakoviny prsu, v ničem nepřekvapily, odpovídají údajům publikovaným opakovaně od 3. evropského kongresu o menopauze v Montreux v roce 1995. Musíme je však hodnotit i ve světle prokázané nižší úmrtnosti na tuto rakovinu při užívání hormonální léčby.

Dovolím si ještě několik poznámek k dalším rizikům zjištěných studií. Zarážející je zvýšení rizika pro mozkovou mrtvici a infarkt myokardu. Je třeba jen upřesnit, že v celkovém relativním riziku (RR) pro mozkovou mrtvici činil podíl RR pro mrtvici končící úmrtím 1,20 (což v absolutním riziku představuje nárůst čtyř smrtelných případů mrtvice na 10 000 uživatelék HRT za jeden rok oproti neuživatelkám) a v celkovém RR pro infarkt bylo RR pro infarkt končící smrtí 1,18 (v absolutním riziku nárůst 3,5 případů smrtícího infarktu myokardu na 10 000 uživatelék HRT za jeden rok oproti neuživatelkám).

Zjištění zvýšení RR pro tromboembolizmus na 2,11 však nevybočuje z toho, co je dávno známo. Ve zmíněné publikaci Hormonální substituční terapie podrobně hodnotím i problematiku RR a absolutního rizika hluboké žilní trombózy a připomínám citované velké studie, které prokázaly dvojnásobně až trojnásobně vyšší RR. V absolutních číslech je ale toto riziko malé, navíc hluboká žilní trombóza je onemocněním diagnostikovatelné a léčitelné.

Zvýšení RR kardiovaskulárních nemocí při HRT zjištěné studií WHI je obtížně vysvětlitelné. Přesto zde určité indicie můžeme nalézt. Studie byla programována jako preventivní, ženy měly být zcela zdravé. Jenže soubor vykazuje značné věkové rozpětí, s průměrem více než 63 let, což samo o sobě představuje vyšší riziko, dále více než třetina sledovaných žen byla obezních s BMI vyšším než 30, více než polovina žen kouřila v minulosti nebo v současnosti a více než třetina byla léčena pro hypertenzi. U žen nebyly vyšetřeny faktory krevní srážlivosti, nebylo vzato v úvahu zákonité riziko geneticky podmíněné trombofilie.

Z pohledu neobvyklé medializace výsledků studie WHI si musíme položit otázku. Znali novináři tyto údaje a souvislosti, když zahájili kampaň proti estrogenům a lékařům, kteří je předepisují? Věděli, že větve studie u žen užívajících samotné estrogény toto riziko nezjistila a že dále pokračuje? Věděli, že riziko pravděpodobně zvyšuje přidávaný progestin a ne estrogény? Věděli, že většina žen u nás užívá zcela jiné estrogény než ty, které byly použity ve studii? Věděli, že v naší zemi se hormony nepodávají preventivně zdravým lidem?

Pravděpodobně nevěděli, pokud ovšem úmyslně nepodávali zkreslené informace. Kdo tedy podvádí ženy? Citujme některé titulky novin: MF DNES z 11. 7. 2002 – „Hormonální léčba žen po menopauze je riziko“, Lidové Noviny z 18. 7. 2002 – „Američanky se bojí hormonální

léčby“ s podtituly „Riziko je větší než se myslelo“ a „Léčbu užívalo více než 40 procent žen v USA“, atd.

Pravdou je, že články byly převzaty, mnohdy bez ověření, ze zpráv publikovaných v zahraničí. Jednou z nich byl i článek časopisu Time ze 22. 7. 2002 „Pravda o hormonech“ kde profesionální fotografka Susan Pierresová, 70letá pani, 10 let užívající hormonální substituci, klade lékařům nepříjemné otázky. Je pochopitelné, že i v zahraničí vedou podobné články k protestům ze strany vědců a lékařů a že i tam vyvolávají reakci na poli menopauzálních společností. Jenže Ameriku nelze zcela automaticky a slepě převádět na naše podmínky. U nás užívá hormonální substituční léčbu zhruba 15 % žen a troufám si říci, že tyto ženy jsou léčeny zodpovědně a indikovaně a že strach vyvolaný některými novinami jim jen ublížil. Ženy

byly těmito údaji tisku klamány, údaje vytržené z kontextu vyvolaly u nich řadu negativních reakcí a emocí. A to není již jen otázka novinářské etiky a senzacechtivosti. To již je v podstatě šíření poplašné zprávy, které může uškodit těm, kteří hormonální léčbu skutečně potřebují. Výsledky vědeckých studií patří do rukou vědců a lékařů. Jedině oni mají právo výsledky studií komentovat, hodnotit a posuzovat to, jestli je léčba pro jejich pacientky vhodná či nevhodná. Konečné rozhodnutí však pochopitelně leží vždy na správně informované pacientce. V tomto případě tisk odvedl ženám medvědí službu, kterou budeme dlouho napravovat.

*Převzato z časopisu Klimakterická Medicína
2002; 3: 7-9.*