

MOŽNOSTI HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ LÉČBY

MUDr. Jaroslav Jeníček

Lékařský dům Praha, Centrum klimakterické medicíny
Gynekologicko-porodnická klinika III. LF UK a FNKV, Praha

Autor podává v přehledném článku svůj názor na indikace a prospěch léčby. Jsou velmi podrobně zmíněna možná schémata hormonální léčby a snaha o individualizaci hormonální substituční léčby. V části věnované rizikům a nežádoucím reakcím hormonální léčby jsou literární údaje konfrontovány s praktickými zkušenostmi autora.

Klíčová slova: hormonální substituční léčba, compliance, prospěch, rizika, nežádoucí účinky.

HORMONAL SUBSTITUTIONAL TREATMENT POSSIBILITIES

The author presented in his article a review and his objective to indication and benefit of such treatment. Very detailed are described the outlines of hormonal treatment possibilities aimed to individualize the hormonal substituted therapy. In the part where the risk and side effects of this treatment are discussed the author provides a comparison between the literature and his own practical opinion.

Key words: Hormonal substitutional treatment, compliance, benefit, risk, side effects.

Úvod

Za několik posledních let se v České republice mnohonásobil počet uživatelů hormonální substituční léčby (HRT). Ze zanedbatelných čísel až k cca 10 % klimakterických žen (1). To je jistě velmi potěšitelné. Lékaři mají možnost číst dostatek odborných prací, které jsou věnované problematice klimakteria a navštěvovat odborné přednášky věnované stejné problematice. Přesto se stále můžeme setkat s chybným přístupem k HRT nebo dokonce s neřešením problémů spojených s přechodem. HRT bývá nasazována předčasně a bez nezbytných vyšetření. Můžeme se setkat se ženami, kterým je 10 let aplikován Folivirín ke zmírnění subjektivních potíží. Můžeme se setkat s pacientkou, která užívá druhý rok pouze estrogeny, i když má zachovanou dělohu. Můžeme se ale již setkat i s tím, že odborní lékaři (internisté, psychiatři, praktičtí lékaři) odesílají své pacientky ke gynekologovi k zajištění HRT.

Fyziologie menopauzy

HRT bychom měli indikovat až po pečlivém komplexním vyšetření pacientky. Léčit bychom měli až po zjištění aktuálního hormonálního stavu pacientky a řešit jen vzniklý deficit hormonů (2).

V premenopauze dochází nejčastěji nejprve k relativnímu nadbytku estrogenů a absolutnímu nedostatku gestagenů z důvodů luteální insuficience. Gonadotropiny (FSH, LH) mívají v tomto období normální hladiny. Je-li tomu tak, stačí podávat pouze gestageny v druhé polovině cyklu. Občas se v Centru klimakterické medicíny objevují nespokojené pacientky s pestrými paletami potíží, které již užívaly 3 nebo 4 kombinované preparáty, z nichž ani jeden jim nevyhovoval (napětí prsou, nepravidelné krvácení, bolesti hlavy atd.). V takovém případě nejčastěji pomůže vysazení veškeré léčby nebo pouze aplikace gestagenů.

V perimenopauze můžeme již zjistit kromě nedostatku gestagenů i počínající nedostatek estrogenů. Gonadotropiny mají zvýšené hladiny. Za hraniční hodnotu FSH můžeme považovat 20 IU/l. Estrogenů by mělo být méně než 0,2 nmol/l. Zde můžeme již uplatnit při léčbě kombinované preparáty.

V postmenopauze nacházíme typický hormonální stav. Vysoké FSH a nízké hodnoty estrogenů a gestagenů v séru. U žen, které si přejí dále pravidelně krvácet, můžeme užít kombinované cyklické preparáty. Léčbu můžeme též zajistit kombinováním náplastí a cyklickým podáváním gestagenů alespoň 12 dní ve druhé polovině cyklu. Toto dávkovací schéma ale může být pro některé pacientky složité a nepřehledné. Pacientky, které nechtějí v postmenopauze krvácet, mohou užívat kontinuální kombinovanou léčbu, kdy užívají v jedné tabletě estrogeny i progestin nebo se léčba kombinuje pomocí estrogenových preparátů a preparátů obsahujících gestagen. Kombinování může přispět ke snadnějšímu nalezení optimálních dávek jednotlivých hormonů pro konkrétní pacientku. Ne vždy se daří léčbou dosáhnout uspokojivého cíle, tj. absence menstruace. Nepravidelné krvácení při hormonální substituci bývá nejčastějším důvodem přerušení léčby. U žen po hysterectomii je situace mnohem snazší. Zde nehrozí potíže s krvácením. Užíváme pouze estrogenní kontinuální terapii bez gestagenů. Není žádný medicínský důvod pro podání gestagenů ženám bez dělohy.

Indikace a prospěch léčby

HRT dobře působí na potlačení subjektivních potíží spojených s přechodem. Působí preventivně na sliznice, kůži, vlasy a nehty. Je účinná v prevenci osteoporózy a kardiovaskulárních chorob (3). HRT indikujeme u žen s:

1. akutními příznaky (návaly, pocení, neklid, nesoustředěnost, poruchy spánku, palpitace atd. – klimakterický syndrom)
2. příznaky středními (pálení pochvy, pálení a řezání při močení, inkontinence moči, pálení očí, zhoršení kvality kůže atd. – organický estrogen-deficitní syndrom)
3. příznaky chronickými (ishemická choroba srdeční, poruchy metabolismu lipidů, syndrom anginy pectoris, infarkt myokardu), osteoporóza nebo osteopenie – metabolický estrogen-deficitní syndrom (4)).

Onemocnění srdce a cév zaujímá první místo v příčinách úmrtí žen po 50. roce života. Nedávno dokončené

studie prokazují, že HRT snižuje úmrtnost na onemocnění srdce a cév až o 60 %. HRT též snižuje riziko mozkové mrtvice u žen. HRT po menopauze poskytuje ochranu před ICHS a snižuje riziko kardiovaskulární morbidita a mortality. V Nurses' Health Study (5), kde byla podávána kombinovaná terapie estrogen + progestin (HRT), se ukázal tento kardioprotektivní efekt ještě vyšší než při podávání estrogenů samotných (ERT): 61 % redukce rizika velké koronární příhody proti 40 %. Většina subjektů zařazených do studie užívala konjugované estrogény (CEE) a medroxyprogesteron-acetát (MPA). Nedávno dokončená HERS (6) studie sledovala účinek CEE a MPA na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u starší populace s prokázanou kardiovaskulární chorobou. Konečné výsledky ukázaly, že za 4,1 roku nebyl pozorován kardioprotektivní benefit a dokonce zde byl pozorován náznak zvýšeného rizika v prvním roce léčby. Přesto při analýze trendů byl v posledním roce studie prokázán prospěch, který je v souladu s kardioprotektivními účinky pozorovanými v předchozích epidemiologických studiích. Je zde několik limitací, které mohly ovlivnit výstupy HERS studie: zvolená statistická analýza, trvání studie (4,1 roku místo 5 let), více žen ze skupiny placebo užívala statiny, což mohlo vést k ovlivnění výsledků.

S prodlužujícím se věkem se zvyšuje výskyt Alzheimerovy choroby (ACH). Alzheimerova choroba se projevuje zhoršením mozkových funkcí (7). Je častější u žen než u mužů. Studie ukazují, že užívání HRT je spojeno s 50–60% snížením rizika ACH. Estrogeny chrání mozkové buňky, které se účastní procesu učení a paměti.

Objevily se též publikace, které referují o snížené ztrátě zubů v souvislosti s užíváním HRT (8), protože mandibulární kosti jsou rizikovou oblastí s trvalým úbytkem kostní hmoty obzvláště po menopauze. Poslední zajímavá studie referovala o očním onemocnění (senilní makulární degenerace), které vede k praktické slepotě. Podle této studie mají ženy s předčasnou menopauzou o 90 % zvýšené riziko pro vznik tohoto onemocnění. HRT toto riziko snižuje (9, 10).

Karcinom tlustého střeva je 3. nejčastější lokalitou rakoviny i příčinou úmrtí u žen. Incidence stoupá od 4. dekády života a vrcholu dosahuje v 60–75 letech.

Studie publikované v poslední době ukazují, že užívání estrogenů (ERT) je spojeno se signifikantním snížením incidence karcinomu tlustého střeva u postmenopauzálních žen (11). Tento pozitivní efekt se zvyšuje s délkou užívání a dávkou estrogenů a pravděpodobně přetrvává po léta.

Vyšetření před nasazením léčby a monitoring léčby

- anamnéza (gynekologická, rodinná se zaměřením na onkologická onemocnění)
- gynekologické vyšetření, včetně onkologické cytologické prevence a kolposkopie
- vaginální sonografie (vyšetření výšky a struktury endometria)
- mamografie
- váha, krevní tlak
- laboratorní vyšetření (jaterní testy, glykémie, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy)

- densitometrie u pacientek s rizikem osteoporózy.

Pacientky by měly být pravidelně kontrolovány během léčby. I zde platí princip individuálního přístupu. Určitá pravidla je ale třeba dodržet:

- gynekologické vyšetření každý rok, včetně onkologické prevence a kolposkopie
- UZ endometria vaginální sondou za 3 měsíce po nasazení HRT a pak 1× ročně
- laboratorní vyšetření 1× ročně
- mamografie 1× ročně
- densitometrie 1× ročně u rizikových pacientek léčených pro osteoporózu
- kontroly po 3–6 měsících.

Kontraindikace léčby

V současné době se výrazně redukuje kontraindikace HRT. Snahou je HRT ženám umožnit a ne hledat důvody, proč HRT nepodat. Vždy musíme zvažovat individuální prospěch a případná rizika léčby. Ve světě a v Evropě je již praktikované hormonální substituční léčení pacientek s anamnézou karcinomu prsu, které začíná i u nás. Důležitá je vždy spolupráce s onkologem, který by měl HRT spoluindikovat. Otázka vztahu HRT a karcinomu ovaria se zdá být uzavřena. Podle posledních závěrů světových kongresů zabývajících se problematikou klimakteria není HRT kontraindikována u pacientek s karcinomem ovaria v anamnéze, i když je třeba opatrnosti při endometroidním histologickém typu. Pro vysoké riziko obecné recidivy je nutno pacientku podrobně informovat, mít její souhlas a zahájit HRT s ročním odstupem od diagnózy. Karcinom čípku v anamnéze není kontraindikací HRT. Karcinom endometria po operační léčbě není při absenci reziduálního tumoru či recidivy kontraindikací HRT, i když názory se liší na dobu zahájení HRT po léčbě základní diagnózy.

Kontraindikace HRT podle současných názorů jsou:

- neléčený karcinom prsu
- neléčený karcinom endometria
- akutní hluboká tromboflebitis.

Léčebné režimy

Léčebných režimů, různých kombinací aplikačních forem a dávkování je velké množství. Záleží na osobní zkušenosti a znalostech lékaře. Pro každého je důležité to, že používá ty postupy, se kterými má dostatek dobrých zkušeností, ale lékař by se měl seznamovat i s novými terapeutickými možnostmi a využívat je pro své pacientky. Běžně používám v ambulanci všechny preparáty dostupné na našem trhu, protože každé pacientce může vyhovovat jiná HRT. Kromě všech dále jmenovaných režimů můžeme využít aplikaci parenterální a vaginální. Vaginální léčba slouží hlavně jako doplněk léčby celkové při výrazných lokálních potížích v pochvě. Velké rozšíření našich možností znamená dostupnost gelového preparátu na našem trhu. První praktické zkušenosti jsou dobré a velké většině pacientek vyhovuje. Perspektivní se jeví využití Mirény (IUD tělísko uvolňující levonorgestrel) jako součásti HRT. První sdělení

byla zmíněna v roce 1997 na kongresu Evropské společnosti pro menopauzu ve Vídni. V roce 2000 přišel na český trh implantát, který 6 měsíců uvolňuje estrogeny z malého válečku, který se zavádí podkožně. Postupně se rozvíjí paleta transdermálních systémů a to i kombinovaných, které obsahují estrogen i gestagen a můžeme je využít k cyklické i kontinuální léčbě.

Přehled některých léčebných režimů:

1. ženy s dělohou

- cyklické režimy

- a) perorální aplikace estrogenů a gestagenů
 - s pauzou (estrogen 21 dní, posledních 12 dní cyklu přidávek gestagenu – např. Cyklo-Menorette, Climen)
 - bez pauzy (snížení dávky místo sedmidenní pauzy – např. Trisequens tbl)
- b) perorální cyklické kontinuální (14 dní estrogen a dalších 14 dní estrogen a gestagen – např. Cyklo-Premella)
- c) transdermální aplikace estrogenů a gestagenů (14 dní estrogeny a dalších 14 dní estrogeny a gestageny – např. Climara duo, Estalis sequi, System sequi, Estracomb TTS)
- d) transdermální aplikace estrogenů (3 týdny např. Dermestril Septem, Climara, Estraderm MX, System, Oestrogel) a perorální aplikace gestagenu (posledních 12 dní přidání k estrogenům např. Provera, Utrogestan, Orgametril)

- kontinuální režimy

- a) perorální aplikace estrogenů a gestagenů (Kliogest, Premella, Activelle, Indivina)
- b) transdermální aplikace estrogenů a perorální aplikace gestagenů (každý den)
- c) Livial (Tibolon)

2. ženy po hysterectomii

- a) transdermální cyklická (3 týdny aplikace, 1 týden přestávka) nebo kontinuální (aplikace bez přestávky) aplikace estrogenů (Oestrogel, Climara, Dermestril, Dermestril Septem, Estraderm MX, System atd.)
- b) perorální cyklická nebo kontinuální aplikace estrogenů (Premarin, Estrofem)
- c) implantát á 6 měsíců (Riselle).

Individualizace léčby

HRT by měla být dlouhodobá. Proto musí pacientce vyhovovat a nezpůsobovat jí vedlejší nežádoucí účinky. Ty můžeme odstranit přísným výběrem léčby pro každou pacientku. Výběr závisí na našich znalostech a praktických zkušenostech. Do výběru preparátu a způsobu podání je možné v určitých mezích nechat zasahovat i samotnou pacientku. Zatím velké počty pacientek léčbu přerušují a nepokračují v ní. Co ovlivňuje snášenlivost – compliance léčby?

Výběr a dávka estrogenů

Každá pacientka nemusí tolerovat estradiol a každá nemusí tolerovat konjugované estrogeny. Estrogeny se mohou lišit i v dávkách, které vedou k příznivému účinku HRT. U žen, které nesnášejí žádný dostupný estrogen, můžeme

podat tibolon (Livial), který nahrazuje i podání gestagenů u žen s intaktní dělohou.

Výběr a dávka gestagenů

Dlouhou dobu byl na trhu dostupný pouze medroxyprogesteron acetát (Provera). Naše možnosti nyní rozšířil mikronizovaný progesteron (Utrogestan) nebo lynestrenol (Orgametril). Perspektivní se jeví užití nitroděložního tělíska s levonorgestrem (Mirena).

Způsob aplikace

Bývají zdůrazňovány výhody a nevýhody jednotlivých forem aplikace HRT. Jsou poměrně známé a nemá cenu je opakovat. Nejčastější formou užití HRT je perorální forma, druhá nejčastější je transdermální. Dominantní pozici v transdermální aplikaci zaujímají náplastové formy. V roce 1998 se objevil na našem trhu i preparát v gelové formě (Oestrogel) a v roce 2000 implantát. Výběr způsobu aplikace bych ponechal na preferenci pacientky, pouze v některých klinických situacích bych preferoval transdermální formu (17).

Způsob léčby

Existují i po menopauze pacientky, které si přejí pravidelně menstruuovat. U těch je nutné podávat HRT cyklicky. Ženy, které nechtějí po menopauze krvácet, by měly užívat kontinuální léčbu. Otázka krvácení při léčbě rozhoduje o compliance největší měrou a je otázkou nejdůležitější.

Nežádoucí účinky hormonální léčby

Výskyt nežádoucích účinků vede velmi často k přerušení léčby a k definitivnímu rozhodnutí ženy neužívat hormonální léčbu. Tomu můžeme předejít pečlivým indikováním léčby a podrobným rozhovorem s pacientkami před nasazením. Ženu bychom měli poučit o možném výskytu špinění či nepravidelného krvácení hlavně v prvních 3 měsících léčby, o možnosti napětí prsou, bolesti hlavy nebo žaludečních nevolností při perorální léčbě. Neměli bychom zapomenout na poučení o možnosti příbrání 2–3 kg po nasazení. Jedná se o zadržení vody účinkem hlavně estrogenů. Žena by měla vědět, že se jedná o přechodné účinky, které vymizí během 3–6 měsíců. Hlavně v prvních měsících po nasazení by měla mít možnost telefonické konzultace a my bychom měli trpělivě vysvětlovat, třeba opakovaně každou maličkost a rozptýlit fundovaně každou obavu.

Nežádoucí účinky způsobené estrogeny

- bolesti v prsech
- retence tekutin
- krvácení ze spádu
- křeče v dolních končetinách.

Nežádoucí účinky způsobené gestageny

- bolesti v prsech
- retence tekutin
- zvýšená chuť k jídlu
- nadýmání

- předrážděnost až agresivita
- anxieta, deprese.

Hormonální léčba nezpůsobuje v žádné své formě zvýšení hmotnosti. Ženy přibývají po menopauze i bez hormonální léčby. Přírůstek hmotnosti je způsoben vyšším energetickým příjmem nikoli hormonální léčbou.

Nejčastějším důvodem přerušení léčby je u žen se zachovanou dělohou nepravidelné špinění a krvácení. Krvácení se odlišuje dle režimu léčby. V literatuře můžeme též najít rozdílné výsledky v procentech cyklů s amenorheou při různých režimech kontinuální léčby. Praxe ukazuje, že žádný preparát nebo kombinace nezajistí 100% úspěšnost a na možnost krvácení nebo špinění musí být žena upozorněna. Měla by také předem znát možnosti diagnostiky a možnosti řešení. Nezbytnou součástí diagnostiky krvácení je vaginální ultrazvuk. Výška endometria do 4 mm by měla při krvácení znamenat pouze změnu gestagenu či dávky a až opakované krvácení by mělo být řešeno hysteroskopií a kyretáží. Pokud při krvácení nalezneme endometrium vyšší než 4 mm, měla by hysteroskopie s kyretáží následovat ihned. Při nepravidelném krvácení při cyklickém podávání bychom měli upravovat spíše denní dávku gestagenu než protahovat počet dní užívání. Za dostatečné považují 12–14 denní podávání gestagenů v cyklu.

Rizika hormonální substituční léčby

HRT a riziko karcinomu prsu

Provedené klinické studie a tím i názory jednotlivých odborníků na klimakterickou medicinu si zatím v pohledu na HRT a riziko karcinomu prsu protiřečí. Pro zhodnocení skutečného rizika byly provedeny meta-analýzy observačních studií včetně re-analýzy (1997) Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer (12). Z výsledků vyplývá, že aktuální a dlouhotrvající užívání HRT (více než 10 let) zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu mírně (kalkulované relativní riziko se pohybuje mezi 1,2 a 1,35). Odhady z provedené re-analýzy ukazují, že užívání HRT po dobu 5 let je spojeno s výskytem 2 extra případů karcinomu prsu, užívání HRT po dobu 10 let s 6 extra případy na 100 000 žen. Riziko se významně snižuje, je-li HRT vysazena. HRT pravděpodobně urychluje růst již preexistujícího tumoru než nese odpovědnost za nastartování karcinogenních změn v prsu. Dosud není žádný důkaz, že HRT stimuluje exkluzivně růst nádorů s pozitivními estrogenními receptory. Iowa Women's Health Study ukazuje, že užívání HRT je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu s příznivou prognózou. S výjimkou Nurses' Health Study (1997) většina studií ukazuje, že mortalita není ovlivněna nebo je dokonce zlepšena u žen s historií užívání HRT před stanovením diagnózy karcinomu prsu (13).

Příznaky estrogenní deficeience jsou nejčastěji se vyskytujícími průvodními příznaky protinádorové terapie u karcinomu prsu. Současné observační studie ukazují, že užívání HRT nemá vliv na prognózu recidivy pacientek, které

prodělaly karcinom prsu. Přesto v důsledku absence randomizovaných studií je zatím předčasné vydávat definitivní stanoviska a doporučení v tomto směru.

Tyto řádky jsou nesmírně důležité! Z vlastních zkušeností mohu říci, že všechny své pacientky pravidelně kontroly a ihned řešíme všechny nálezy na mamografiích. Za 7 let jsme diagnostikovali pouze 2 karcinomy prsu z několika set léčených pacientek, které užívaly hormonální léčbu. V jednom případě se jednalo o ženu, která měnila lékaře, a proto nebyla pravidelně kontrolována a mamografii jsem indikoval po třech letech léčby, kdy nebyla provedena, až já. HRT byla vysazena a pacientka podstoupila komplexní onkologickou léčbu a do naší ambulance přestala o své vůli docházet. Druhá pacientka užívala 1/4 obvyklé dávky gelu s estrogenem asi 2 roky a byla pravidelně kontrolována na jednom mamografickém pracovišti, včetně doplňujícího ultrazvuku (UZ) prsů. Nálezy byly pravidelně konzultovány s mamologem. Po dvou letech byla doporučena exstirpace útvaru, který byl bohužel pozitivní. Pacientka prodělala ablacii prsu a exenteraci axily. Uzliny byly histologicky vyšetřeny s negativním nálezem. Na doporučení onkologa byla vysazena HRT a pacientka je již 1 rok v klinické remisi na léčbě tamoxifenem.

Velmi závažnou otázkou zůstávají různé benigní mamografické nálezy cyst, těžké dysplázie nebo mastopatie s doporučením rentgenologa nepodávat HRT. Zdůrazňuji, že rozhodnutí o zahájení HRT je na gynekologovi. Žádný z těchto stavů není kontraindikací k podání hormonální léčby. I v tomto případě je ale na místě podrobné poučení pacientky a její aktivní souhlas.

V současnosti je také překonaná představa o kombinované hormonální léčbě u žen po hysterectomii jako ochraňující prsní tkáň gestagenem. Tato léčba není indikovaná.

Určitě není v současné době na místě obava z většího výskytu karcinomu prsu při hormonální léčbě při pravidelných kontrolách. Diskuze na světovém fóru utichla a poslední Světový kongres o menopauze, který proběhl již na podzim roku 1999 v Japonsku, se jí kromě jednoho satelitního sympozia vůbec nevěnoval.

HRT a riziko karcinomu endometria

50letá žena má 2,6% riziko, že onemocní rakovinou endometria. Protože toto onemocnění je dobře léčitelné, má pouze 0,3% riziko, že zemře na toto onemocnění. Neoponované estrogény zvyšují riziko karcinomu endometria 4–5×. Přidáním gestagenu se riziko onemocnění srovnává s populací neuživatelů nebo se i podle některých studií snižuje oproti normální populaci (14).

Pravidelné kontroly výšky sliznice v dutině děložní a ověření špinění nebo nepravidelného krvácení histologicky při ultrazvukovém nálezu vyššího nebo nehomogenního endometria jsou nedílnou součástí sledování pacientek na HRT. Podle různých autorů se liší výška endometria, kterou bychom měli histologicky ověřit. Za horní hranici považují 4 mm.

Z uvedených faktů vyplývá, že je třeba dodržovat jednoduchá pravidla správné léčby a přidávat k estrogenní

lčbě dostatečnou dávku gestagenů. Pro cyklickou léčbu je potřeba zvolit 12–14 dní trvající léčbu gestagenem a pro kontinuální je možno při amenorhei snížit denní dávku gestagenu až na polovinu. Alternativou je léčba tibolonem, který nestimuluje v obvyklých dávkách endometrium ani prsní žlázu. Pacientky, u kterých se vyvinul karcinom endometria během hormonální léčby, nevykazují vyšší mortalitu oproti pacientkám s HRT bez karcinomu endometria.

Z vlastní zkušenosti léčby několika set pacientek mohu říci, že jsem zatím diagnostikoval pouze 1 karcinom endometria u své pacientky při hormonální léčbě. Jednalo se o ženu, která užívala 3 roky cyklickou hormonální léčbu, pravidelně menstruovala a byla s léčbou spokojená. Vzhledem k věku (53 let) jsem jí změnil léčbu na kontinuální (transdermálně 25 µg a medroxyprogesteron acetát 5 mg denně). Kontrola za 3 měsíce ukázala 2 mm vysoké homogenní endometrium. Za další 3 měsíce pacientka zašpinila a UZ endometria ukázal nehomogenní 5 mm vysoké endometrium. Histologie potvrdila podezření a pro diagnózu adenokarcinomu podstoupila ihned pacientka hysterectomii a nyní absolvuje aktinoterapii.

HRT a další možná rizika

HRT nezvyšuje riziko karcinomu dalších reprodukčních orgánů. Nebylo zjištěno zhoršení jaterních funkcí při dlouhodobé hormonální léčbě.

Literatura

1. Trunkát, I.: Hormonální substituční terapie. Causa Subita, 11, 1999, s. 5–7.
2. Zahrádková, J.: Problematika žen v menopauze. Causa Subita, 6, 1999, s. 17–19.
3. Donát, J.: Hormonální substituční terapie, DoMeNa, Hradec Králové 1999, s. 35–55.
4. Grady D et al.: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992, 117: s. 1016–37.
5. Grodstein F., Stampfer MJ., Golditz GA. et al: Postmenopausal Hormone Therapy and mortality. *N Engl J Med* 336: s. 1769–1775, 1997.
6. Hulley S., Grady D., Bush T. et al: Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* August 19, 1998 Vol 280, No 7.
7. Paganni-Hill A, Henderson VW: Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 156: s. 2213–2217, 1996.
8. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ.: Postmenopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 1996, 335: s. 453–461.
9. The Eye-Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1992, 110: s. 1701–1708.
10. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman CM, et al.: Macular degeneration and early menopause: case-control study. *Br Med J.* 1995, 310:s. 1570–1571.

Relativní riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolizace se zvyšuje u uživatelék 2–4× (15). Nejvyšší je v prvních 5ti letech léčby. Na rozdíl od hormonální antikoncepce zde není vztah ke kouření. Zde bych se také rád zmínil o problému operace a hormonální substituce. U krátkých operací do 30 minut není nutno vysadit HRT ani není nutná antikoagulační profylaxe. U operací trvajících do 2 hodin není nutno přerušit HRT, ale je nutno podat ženám profylakticky antikoagulační léčbu. Teprve u operaci s předpokladem trvání déle než 2 hodiny je nutné vysadit HRT a ještě (a to se jistě běžně dělá) podat antikoagulační profylaxi.

Občas se setkávám s tím, že bývá doporučeno vysazení HRT praktickým lékařem pro hypertenzi. Žádná studie neprokázala vliv HRT na zvyšování tlaku (16). Krevní tlak se zvyšuje u žen po menopauze i bez hormonální substituční léčby. Většinou bývá u pacientek s HRT po několika měsících redukována léčba vysokého tlaku a svědčí to pro pozitivní vliv HRT na výskyt hypertenze.

Závěr

Směr, kterým se nyní problematika HRT vydává, je sympatický. Hledání optimální léčby a snižování dávky pro každou pacientku je dobrou cestou pro zvýšení compliance a tím prodloužení doby užívání. Nové indikace rozšiřují možnosti léčby a dřívější kontraindikace se stávají indikacemi hormonální léčby.

11. Calle EE., Miracle-McMahill HL., Thun MJ., Heath CW. Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1995, 87: s. 517–523.
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997, 350: s. 1047–1059.
13. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-controlled study of combined continuous oestrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause.* 1995, 2: s. 67–72.
14. Grady D, Gebredesadik T, Kerlikowske K et al. Hormonereplacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. *Obstet Gynecol.* 1995, 85: s. 304–313.
15. Donát, J.: Aktuální pohled na rizika hormonální substituční terapie. *Lege Artis.* 2. 1. 2001, s. 35–38.
16. Donát, J. : Hormonální substituční terapie, DoMeNa, Hradec Králové 1999, s. 75.
17. Lufkin EG et al. Relativní výhody transdermální a orální estrogenové terapie v různých klinických situacích. *Mayo Clinic Proc* 1994, 69: 131–135.