

STANDARD, DOPORUČENÍ NEBO MOŽNÝ POSTUP PŘI PŘEDPISU HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ LÉČBY?

doc. MUDr. Taťána Rešlová, CSc.

Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Hormonální substituční léčba (ERT/HRT) je pro většinu postmenopauzálních žen účinným řešením akutních, subakutních a chronických projevů estrogenního deficitu. S cílem sjednotit postup lékařů různých odborností je v předloženém článku popsán návrh rozhodovacího postupu pro předepsání ERT/HRT.

Klíčová slova: perimenopauza, postmenopauza, hormonální substituční léčba.

STANDARD, GUIDELINES OR OPTIONS FOR THE USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY?

Replacement therapy in the form of estrogen alone (ERT) or estrogen combined with progestogen (HRT) offers both short- and long-term benefits to the majority of postmenopausal women. The purpose of this article is to provide a decision tree that physicians from diverse disciplines can use to structure their decision of whether to recommend ERT/HRT.

Key words: perimenopause, postmenopause, hormone replacement therapy.

Na začátku 3. tisíciletí se dožívá více než 95 % žen menopauzy a vstupuje do životní etapy, která se vyskytuje pouze u člověka. Fyziologické ukončení ovariální funkce provází výrazný pokles plazmatické koncentrace estrogenů, který vede k rozvoji více nebo méně závažných somatických, funkčních a psychických změn. Projevy předčasné a indukované menopauzy mají shodné spektrum, ale jejich intenzita je často výraznější.

Současný stav poznání a péče o zdraví si vyžádal vypracování postupů, které by sjednotily přístup lékařů různých odborností k peri- a postmenopauzálním ženám s akutními, subakutními a chronickými důsledky estrogenního deficitu. Specifickým řešením jednotlivých symptomů a onemocnění je hormonální substituční léčba.

V předkládaném sdělení jsou popsány a stručně zdůvodněny jednotlivé kroky, které by měly tvořit základ rozhodovacího postupu pro předepsání ERT/HRT. Podkladem pro jeho vypracování byly praktické zkušenosti z dlouhodobé práce ve specializovaných poradnách pro patologie klimakteria a endometria, návrh „standardu“ pro hormonální substituční léčbu, který jsem vypracovala na žádost výboru Společnosti pro menopauzu a andropauzu a údaje ze světové literatury.

Standard, doporučení nebo možný postup?

Z následujících definic kategorií prováděcích postupů je zřejmé, proč žádný z doposud vytvořených návrhů pro předepsání ERT/HRT nemůže být řazen do skupiny standardů (6). Postupů, které by splňovaly kriteria standardu, je v současné péči o zdraví velmi málo a jsou uvedeny v publikacích WHO.

Standard

Standard tvoří v medicínské praxi postup, jehož podkladem jsou přesně definované výsledky. Správnost standardu je doložena velkým množstvím klinických studií. Standardy odrážejí vysoký stupeň jistoty a jsou platné v nejrozličnějších i zcela odlišných podmínkách.

Doporučení (guidelines)

Jsou spojeny s výstupy, které nemusí platit obecně. Jejich použití většinou vede k předpokládaným výsledkům,

ale pod vlivem komplikujících faktorů lze očekávat i výsledky odlišné. Doporučení představují nižší stupeň jistoty než standardy, a proto by měla být užita spíše pro podporu než pro prosazení optimální praxe.

Možné postupy, alternativy (options)

Jsou založeny na názorech, které jsou podloženy vědeckými důkazy. Pro vysoký stupeň nejistoty jsou užívány především ke stimulaci diskuze a k podpoře dalšího vývoje.

Při nejednotnosti výsledků studií zaměřených na výzkum problematiky menopauzy použila Americká lékařská společnost pro návrh postupu při preventivním užívání HRT označení „guidelines“ (7). McKinneyová a spol. (1998) vypracovaly „praktické směrnice“ pro předepsání HRT. Severoamerická společnost pro menopauzu začlenila výstupy z jednání zaměřených na problematiku indikací HRT na hranici mezi „guidelines a options“ (14).

Odbornosti, kterých se navrhovaný postup dotýká

Návrh možného postupu při předpisu ERT/HRT je určen gynekologům, ale při multidisciplinárním charakteru řešené problematiky se dotýká i dalších odborností. V oblasti diagnostiky a léčby to jsou odborníci v osteologii (probíhají jednání o funkční specializaci), internisté, endokrinologové, ortopedové, psychiatři, onkologové a praktičtí lékaři.

Místo použití

Návrh možného postupu byl vytvořen především pro ambulantní gynekology.

Personální, kvalifikační a technické předpoklady

Diagnostiku, prevenci a léčbu projevů estrogenního deficitu spojeného s menopauzou by měl zajistit *ambulantní gynekolog* s atestací I. stupně v oboru. Předpokládá se dostupnost ultrazvuku s abdominální a vaginální sondou, mammografu, densitometru a biochemické laboratoře. U komplikovaných případů by měla být zajištěna možnost konzultace se specializovanou poradnou.

Podmínkou pro výkon konziliární činnosti ve *specializované „menopauzální“ poradně* by měla být atestace II.

stupně v oboru, znalost problematiky gynekologické endokrinologie a patologií endometria. Je nutná snadná dostupnost konziliářů ze všech zúčastněných oborů. Kromě výše uvedených technických předpokladů by měly být dále k dispozici operační zázemí pro řešení patologií endometria a histopatologická laboratoř.

Použitá terminologie

Pro chybné nebo nepřesné definování období obklopujících menopauzu v naší i zahraniční literatuře je připomenuta ve volném překladu terminologie vytvořená v roce 1980 panelem expertů shromážděných ve Vědecké skupině WHO zabývající se problematikou výzkumu menopauzy a v roce 1994 upřesněná do podoby považované za obecně platnou (15).

1. *Přirozená menopauza* je definována jako trvalá zástava menstruace, která je výsledkem vymizení aktivity ovariálních folikulů. Věk přirozené menopauzy lze stanovit pouze retrospektivně po období amenorei v trvání 12 měsíců, při chybění jiných fyziologických a patologických příčin. *I přes intenzivní výzkum nebyl ani v současné době nalezen nezávislý biologický marker menopauzy. Proto je pouze z praktického hlediska používán údaj o poslední menstruaci při dodržení zásady výše uvedeného retrospektivního hodnocení.*
2. Pro zástavu menstruace chirurgickým odstraněním obou ovarii (s nebo bez hysterektomie) nebo iatrogením ukončením jejich funkce (chemoterapií nebo aktinoterapií) byl doporučen termín *indukovaná menopauza*.
3. *Předčasná menopauza* by měla být ideálně definována jako menopauza vyskytující se ve věku nižším než jsou dvě směrodatné odchylky od průměrného věku menopauzy v dané populaci. V praxi byl pro předčasnou menopauzu stanoven věk 40 let.
4. *Premenopauzou* se rozumí celé reprodukční období v životě ženy.
5. *Postmenopauza* je období, které začíná po poslední menstruaci bez ohledu na to, zda se jednalo o přirozenou nebo indukovanou menopauzu.
6. Termín *perimenopauza* označuje období, které bezprostředně předchází menopauze (kdy jsou přítomny endokrinologické, biologické a klinické znaky blížící se menopauzy) a končí jeden rok po menopauze.
7. Bylo doporučeno opuštění termínu *klimakterium* především proto, že je v literatuře používán k definování odlišných fází. Zároveň bylo navrženo zavedení názvu *přechod k menopauze (menopausal transition)*, který je vyčleněn pro období nepravidelných menstruačních cyklů před poslední menstruací.
8. Pojem *prostá hysterektomie* je užíván při ponechání alespoň jednoho ovaria, jehož funkce může být zachována i dlouhodobě po chirurgickém zákroku.

V textu jsou dále užity následující termíny:

Estrogenní substituční léčba (ERT) je aplikace estrogenů k řešení projevů estrogenního deficitu u žen bez dělohy.

Hormonální substituční léčba (HRT) je užití kombinace estrogenů s progestageny u žen s dělohou.

Cíl předepsání ERT/HRT

Zvýšení kvality života ovlivněním akutních a subakutních projevů estrogenního deficitu. Snížení morbidity a mortality snížením rizika vývoje kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy.

Podmínka předepsání ERT/HRT

Převaha prospěchu nad rizikem.

I. Indikace ERT/HRT

1. Perimenopauza
 - klimakterický syndrom
2. Postmenopauza
 - klimakterický syndrom
 - estrogen-deficitní syndrom
 - metabolický syndrom
 - prevence a léčba osteoporózy
 - prevence kardiovaskulárních onemocnění
 - součást komplexní léčby Alzheimerovy choroby – ve fázi klinických studií
 - prevence Parkinsonovy nemoci – ve fázi experimentálních a klinických studií
 - prevence makulopapulární degenerace – ve fázi experimentálních a klinických studií

II. Kontraindikace ERT/HRT

1. Karcinom prsu. Podmínkou zahájení ERT/HRT je skríning karcinomu prsu s využitím mammografie. Po léčbě karcinomu prsu lze podat ERT/HRT pouze v situacích, které výrazně ovlivňují kvalitu života (vazomotorické potíže jako důsledek indukované menopauzy). ERT/HRT nemá být lékařem doporučována, lze ji předepsat pouze na žádost pacientky, po jejím přesném poučení, které ji umožní zvážit poměr prospěchu a rizika (5). Nezbytná je předchozí konzultace onkologa. K ovlivnění vazomotorických potíží má být pacientce nejprve nabídnuta aplikace progestagenů (medroxyprogesteron acetát).
2. Karcinom endometria. HRT lze podat po chirurgické léčbě karcinomu I. a II. stupně pokročilosti. Není jednotný názor na to, zda lze aplikovat pouze estrogeny nebo kombinaci s progestageny. U vyšších stupňů onemocnění je HRT kontraindikována do 5 let od ukončení léčby (12).
3. Neobjasněné děložní krvácení.
4. Akutní onemocnění jater a chronické onemocnění jater s poruchou jaterních funkcí.
5. Akutní hluboká žilní trombóza.

III. Situace vyžadující speciální posouzení pro doporučení ERT/HRT

1. Familiární kombinovaná hyperlipidémie a hypertriglyceridémie – ERT může zvýšit, především v závislosti na aplikační formě, plazmatickou koncentraci triacylglycerolů (TAG). Nevhodné je proto podání estrogenů v perorální formě.
2. Prokázaná endometrióza – ERT může vést k exacerbaci potíží.
3. Přítomnost děložního leiomyomu – ERT/HRT může indukovat růst.

4. Hluboká žilní trombóza v anamnéze – před doporučením ERT/HRT je vhodná konzultace hematologa.
5. Onemocnění žlučníku – orální formy ERT/HRT podporují změny ve složení žluči. K úpravě nedochází ani po ukončení léčby. S trváním léčby narůstá u rizikové skupiny žen počet cholecystektomií.
6. Migrenózní cephaléa a epilepsie – spouštěcím faktorem mohou být cyklické změny hormonálních hladin.

IV. Rizika ERT/HRT

1. Riziko vývoje karcinomu prsu. V současné době není dořešena otázka vztahu ERT/HRT a rizika vývoje karcinomu prsu. Při ERT trvající 5 let je relativní riziko velmi nízké (RR 1,35). Zvýšení odpovídá pouze ročnímu nárůstu incidence s věkem od menopauzy. K výraznějšímu vzestupu dochází po 10 letech léčby. Ve skupině 1000 žen, které zahájí hormonální substituci v 50 letech a pokračují v ní po dobu 10 a 15 let se zvýší při srovnání se ženami bez léčby incidence karcinomu prsu o 6 a 12 případů. Uvedené údaje jsou důležité při úvahách o prospěchu a riziku dlouhodobé ERT/HRT u konkrétní pacientky. Riziko klesá po ukončení HRT a zcela vymizí po 5 letech (4). Většina studií zároveň upozorňuje na discrepanci mezi nárůstem incidence a poklesem počtu úmrtí na diagnózu karcinomu prsu. Před zahájením ERT/HRT je vhodné u pacientky hodnotit míru rizika onemocnět karcinomem prsu. Riziko onemocnět ovšem není kontraindikací ERT/HRT.
2. Riziko vývoje karcinomu endometria. Při srovnání s ženami neléčenými dosahuje RR u žen s ERT hodnoty 2,3. Jestliže trvá léčba 10 let, je RR 9,5 a zvýšení přetrvává nejméně 5 let od ukončení aplikace. Doplnění estrogenů progestageny v dostatečné denní dávce a trvání vede k eliminaci rizika (11).
3. Riziko žilního trombembolizmu. ERT/HRT zvýší riziko 2–3násobně. Vzhledem k nízké incidenci žilní trombem-

bolie u žen bez predispozice (1 případ/10 000 žen starších 50 let) se jedná o nevýznamný vzestup (9). Riziko lze ovlivnit především pečlivým odběrem anamnézy.

V. Vyšetření před zahájením a během léčby

Vyšetření před zahájením léčby:

- a) základní: výška, hmotnost, krevní tlak, gynekologické vyšetření, mammografie, transvaginální ultrasonografie endometria
- b) vyšetření u rizikových skupin žen dle indikací ERT/HRT: osteodenzitometrie; lipidový profil (cholesterol, LDL-C, HDL-C, triacylglyceroly); glykemie nalačno; jaterní testy
- c) další vyšetření jsou závislá na zdravotním stavu pacientky.

Vyšetření během léčby:

- a) při každé návštěvě: hmotnost
- b) ročně: gynekologické vyšetření, mammografie, TK
- c) vaginální ultrasonografie – při patologickém krvácení
- d) kontrolní osteodenzitometrie u rizikové skupiny po prvním roce léčby
- e) kontrolu lipidového profilu u rizikové skupiny zajišťuje ošetřující lékař (praktický lékař nebo lipidolog).

VI. Prováděcí postupy a jejich zdůvodnění

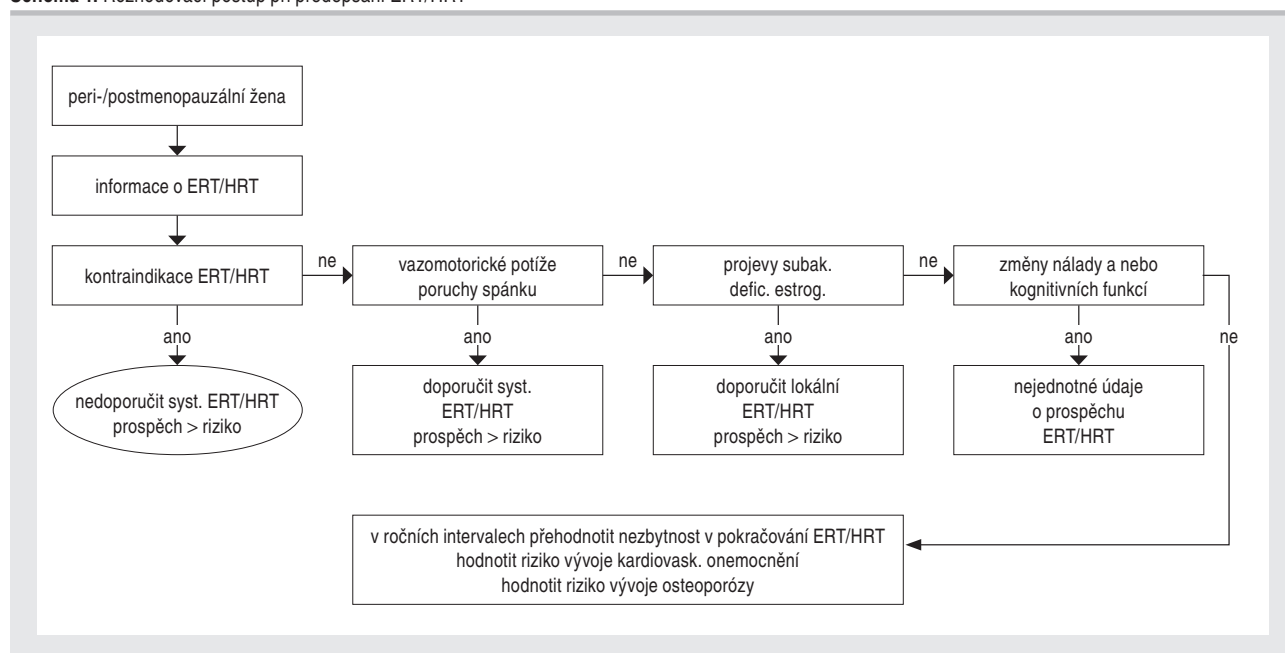
Jednotlivé prováděcí postupy jsou zaměřeny na následující situace:

1. Řešení akutních a subakutních projevů estrogenního deficitu (schéma 1).
2. Prevence vývoje ischemické choroby srdeční u rizikových skupin postmenopauzálních žen (schéma 2).
3. Prevence vývoje postmenopauzální osteoporózy u rizikových skupin (schéma 3).

Diskuze lékaře s pacientkou

Prvním společným krokem jednotlivých prováděcích postupů je diskuze o projevech estrogenního deficitu po

Schéma 1. Rozhodovací postup při předepsání ERT/HRT



menopauze a možnostech řešení. Optimální dobou pro její zahájení by měl být již nástup nepravidelných cyklů v pozdní premenopauze. Již při objednání ke konzultaci je vhodné ženě předat k vyplnění *dotazník*, zaměřený na uvedenou problematiku (13). Správně sestavený dotazník zpravidla upozorní pacientku na problémy, které ji zajímají a usnadní rozhovor s lékařem.

Cíl diskuze

- Poznání postoje ženy k vlastnímu zdraví.

- Zjištění míry informovanosti o problematice, která je podkladem rozhovoru.
- Doplnění znalostí pacientky, objasnění nesprávných nebo nepřesných názorů.

Podmínky úspěšné diskuze

- Vytvoření pocitu důvěry založeného na vytvoření vztahu dvou rovnocenných partnerů.
- Zaměření diskuze na konkrétní pacientku.
- Naslouchání názorům pacientky, bez jejich zlehčování.

Schéma 2. Rozhodovací postup při předepsání ERT/HRT

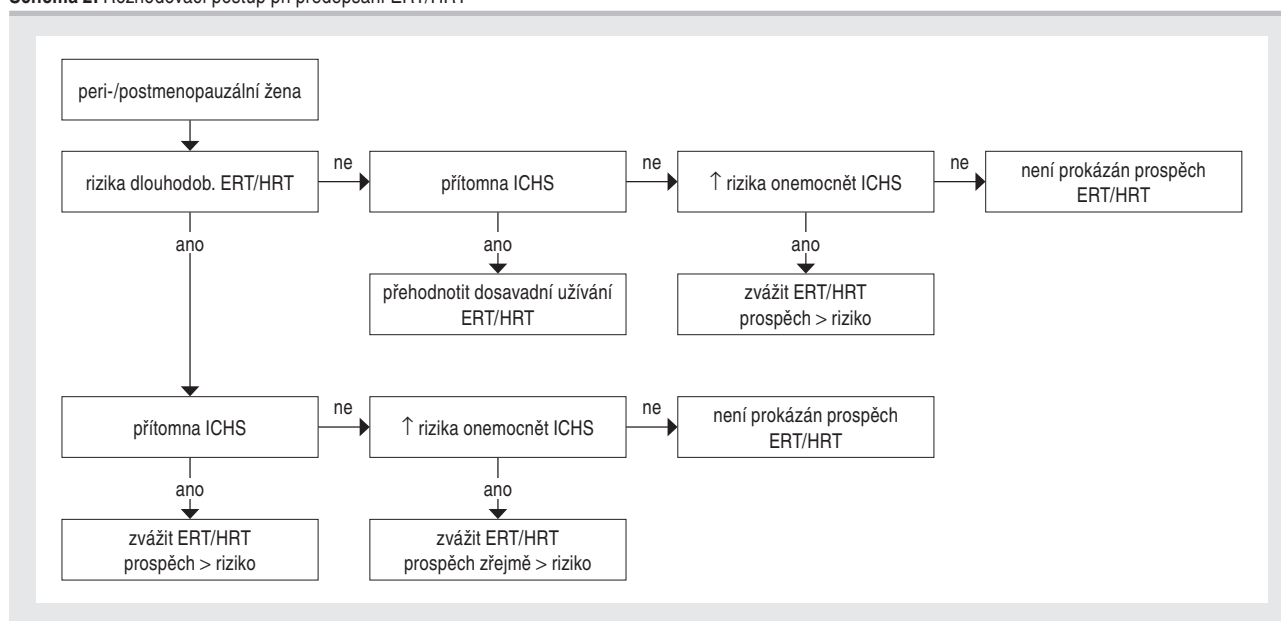
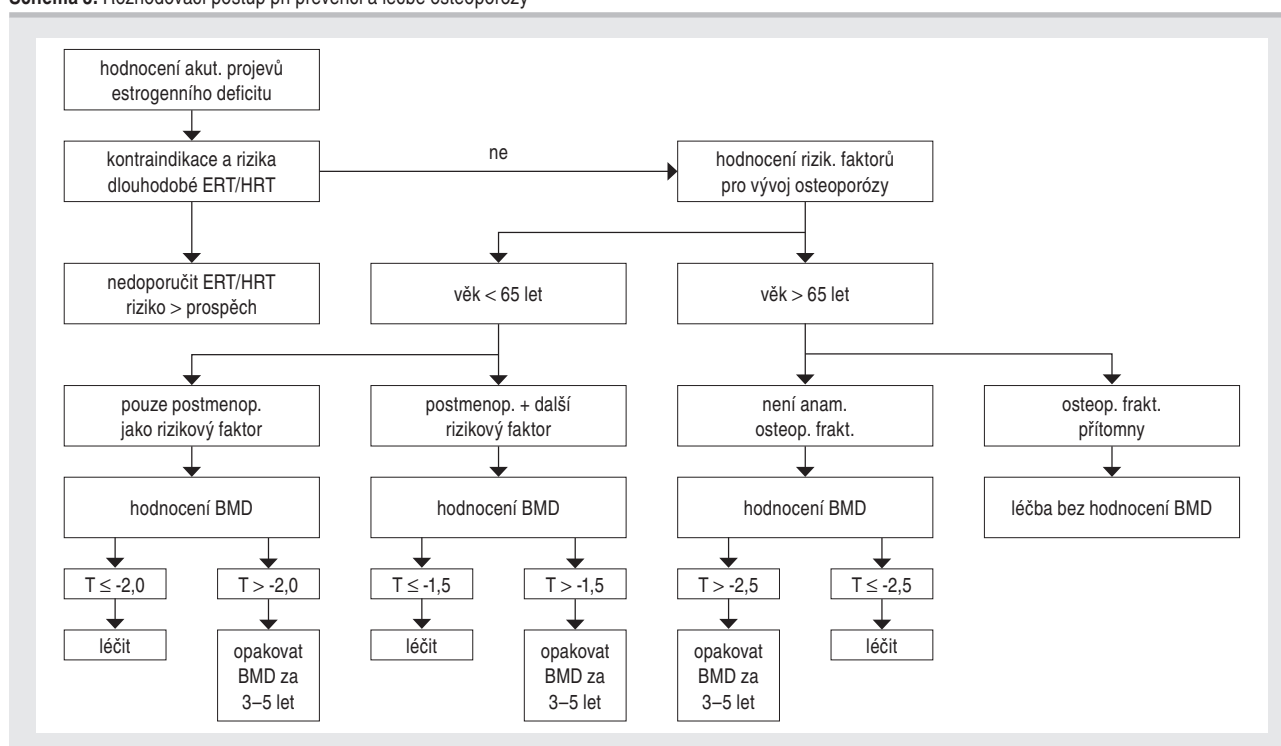


Schéma 3. Rozhodovací postup při prevenci a léčbě osteoporózy



- Objasňování diskutované problematiky co nejjednodušším, srozumitelným a nezkresleným způsobem s respektováním současného stavu poznání.
- Vyloučení osobního postoje k řešeným problémům.
- Poskytování nejvýznamnějších informací na začátku rozhovoru.
- Zdůraznění významu informace jejím opakováním.
- Získávání zpětné informace o pochopení problému pacientkou kladením jednoduchých otázek, poskytnutím tištěných informací, použitím jednoduchých pomůcek (náčrty, ukázka léků).
- Respektování rozhodnutí ženy.
- Vyčlenění si dostatečného času na pacientku.
- Umožnění telefonického kontaktu.

1. Akutní a subakutní projevy estrogenního deficitu

K ovlivnění vazomotorických potíží a poruch spánku je zpravidla podávána ERT/HRT pouze po dobu nezbytně nutnou. Před ukončením léčby je vhodné postupně snižování dávek estrogenů. Při návratu symptomů lze opět zahájit ERT/HRT s nezbytným ročním monitorováním (1).

Většina klinických studií nepotvrdila zvýšený výskyt deprese u postmenopauzálních žen. ERT/HRT má být použita pouze jako léčba doplňující. Progestogeny mohou rušit příznivý vliv estrogenů.

2. Snižování rizika vývoje kardiovaskulárních onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění jsou významnou příčinou morbidit a vedoucí příčinou mortality postmenopauzálních žen. Ischemická nemoc srdeční (ICHS) postihuje muže mezi 50.–55. rokem třikrát častěji než ženy. Rozdíl se zřetelně mění po menopauze a vyrovnává se v sedmém deceniu. Vazba komplikací v koronární oblasti na věk a pohlaví je zřejmá. Ženy v průměru umírají na diagnózu ICHS o 10–15 let později než muži. Z výsledků řady klinických studií je zřejmé, že ke zvyšování incidence ICHS s věkem alespoň zčásti přispívá ztráta ochranného účinku endogenních estrogenů (8). Uvedený předpoklad podporuje téměř sedminásobné zvýšení rizika vývoje ICHS u žen s indukovanou menopauzou ve fertilním věku. Od počátku 80. let jsou publikovány prospektivní studie, které se zabývají vztahem mezi sexuálními steroidy a obecně uznávanými rizikovými faktory, které jsou uvedeny v tabulce 1.

Získané výsledky se staly podkladem pro doporučení ERT/HRT v primární prevenci u žen ohrožených vývojem ICHS (10).

S výše uvedenými závěry kontrastují výsledky multicentrické studie HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), ve které byla srovnávána účinnost a bezpečnost kontinuální aplikace konjugovaných ekvinních estrogenů (denní dávka 0,625 mg) a medroxyprogesteron acetátu (denní dávka 2,5 mg) s placebem v sekundární prevenci infarktu myokardu (IM). Soubor 2 763 žen s ICHS (průměrný věk 66,7 let) byl sledován v průměru po dobu 4,1 roku. Hlavními hodnocenými kritérii byly nefatální IM a úmrtí z koronárních příčin. V konečném závěru studie nebyl prokázán účinek HRT v sekundární prevenci u žen

Tabulka 1. Rizikové faktory pro vývoj kardiovaskulárních onemocnění u žen

ovlivnitelné	neovlivnitelné
diabetes mellitus	věk >55 let
hypertenze	předčasná menopauza (věk < 40 let)
↑ LDL cholesterolu	zatížená rodin. anam. (žena – věk < 65 let, muž – věk < 55 let)
↓ HDL cholesterolu (↓ 0,9 mmol/l)	
hypertriglyceridémie	
obezita	
fyzická inaktivita	
kouření (současné)	

s ICHS. Zajímavé jsou však dílčí výsledky. Po 1 roce sledování bylo zaznamenáno zvýšení počtu koronárních příhod u léčené skupiny. Naopak po 4 a 5 letech byl jejich počet nižší než u kontrolní skupiny.

Uvedené diskrepance by mohl vysvětlit časný prokoagulační účinek estrogenů s pozdějším uplatněním antiaterogenního vlivu a dále snížení prospěchu estrogenů na lipidové spektrum zvoleným progestagenem. Riziko trombózy mohla ovlivnit i zvolená dávka estrogenů. Při zahájení ERT/HRT u žen s déle trvající postmenopauzou je proto doporučováno užití nižších dávek hormonů po dobu prvních šesti měsíců léčby (3).

Je třeba zdůraznit, že výsledky studie HERS nelze přenášet na ERT, odlišné režimy HRT, na mladší postmenopauzální ženy a pacientky bez ICHS.

K vyslovení konečného stanoviska k významu ERT/HRT v **sekundární prevenci** komplikací ICHS by měly přispět závěry dalších probíhajících studií.

Pro praxi trvá doporučení ERT/HRT v primární prevenci ICHS u rizikových skupin. U žen s hypercholesterolemií bylo dosaženo nejlepších výsledků kombinací statinů s HRT. Při nově diagnostikované ICHS by měla být užitá ke snížení rizika komplikací obvyklá léčba a nikoliv HRT. U pacientek s ICHS a ERT/HRT trvající déle než jeden rok je vhodné v léčbě pokračovat. Ženy s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění je třeba motivovat ke změně životního stylu.

3. Prevence a léčba osteoporózy

Ve věku 50 let má statistickou pravděpodobnost prodělat ve zbývajících částech života některou z osteoporotických zlomenin 40 % žen.

Primární prevence osteoporózy a ERT/HRT

Cíl: dosažení maxima kostní hmoty a jeho udržení.

Indikace ERT/HRT: u stavů charakterizovaných hypoestrogenizmem je léčba zahajována v době nástupu puberty. ERT je aplikována zpočátku v minimálních přísně individuálních dávkách odlišných od dávek užívaných u dospělých žen, za kontinuálního monitorování odpovědi organismu. Přejít na vyšší dávkování a později na HRT je možný za dodržení jasně daných kritérií.

Sekundární prevence osteoporózy a ERT/HRT

Cíl: časný záchyt žen se zvýšeným rizikem onemocnět osteoporózou, zástava akcelerovaného úbytku kostní hmoty.

Indikace ERT/HRT: s cílem zajistit prevenci vývoje osteoporózy u žen se zvýšeným rizikem, by měla být doporučena ERT/HRT co nejdříve po menopauze. Rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce 2. Zahájení léčby nečiní větší problémy u pacientek s akutními projevy estrogenního deficitu. Ženy ohrožené osteoporózou, ale asymptomatické, se často rozhodují pro užívání ERT/HRT až na základě objektivního průkazu zvýšeného rizika osteoporotické fraktury. U této skupiny má být provedena osteodenzitometrie a laboratorní vyšetření k určení dynamiky procesu. ERT/HRT je indikována při zjištění osteopenie a biochemického průkazu zrychlené osteoresorbce.

Léčba osteoporózy a ERT/HRT

U žen s frakturami na podkladě postmenopauzální osteoporózy lze zahájit léčbu i bez předchozího měření denzity kostního minerálu (BMD).

Ve schématu 3 je znázorněn postup při prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy. Základem jsou anamnéza, klinické vyšetření, hodnocení rizikových faktorů a kvantitativních změn kostní hmoty. Samotná přirozená postmenopauza bez přítomnosti dalších rizikových faktorů není důvodem k hodnocení BMD. Osteodenzitometrii by mělo předcházet rentgenové vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci. Prevence a léčba osteoporózy jsou příkladem spolupráce gynekologa a osteologa. Gynekolog by se měl podílet především na vyhledávání rizikových žen a zajistit v plném rozsahu hormonální substituční léčbu tam, kde je vhodná.

T skóre je směrodatná odchylka změřené BMD od průměrné hodnoty zjištěné u zdravých mladých dospělých žen. Normální nález charakterizuje T skóre vyšší než -1. Hodnoty T skóre v rozmezí -1 až -2,5 označují osteopenii. T skóre vyšší než -2,5 osteoporózu. Při interpretaci a klinické aplikaci T skóre je třeba vzít v úvahu mimo jiného také věk pacientky. U žen starších 75 let je vhodnějším kritériem hodnota Z skóre, které udává počet směrodatných odchylek od průměru BMD pro stejný věk a pohlaví.

Severoamerická společnost pro menopauzu (NAMS) doporučila měření BMD bez ohledu na přítomnost rizikových faktorů u všech žen ve věku 65 let, s výjimkou těch, které již utrpěly některou z osteoporotických fraktur. Zároveň vyčlenila femur jako standardní místo pro měření BMD (1).

VII. Lékové formy ERT/HRT

- orální
- transdermální
- perkutánní
- injekční
- vaginální
- subkutánní implantát
- nazální

VIII. Léčebné režimy

Cyklický: aplikace estrogenu 21 nebo 25 dnů s přestávkou 7 dnů nebo 3 dny.

Sekvenční: kontinuální aplikace estrogenu s dodáním progestagenu v trvání 10–14 dnů.

Tabulka 2. Faktory zvyšující riziko vývoje osteoporózy*

genetické

příbuzný 1. stupně s frakturami na podkladě osteoporózy

rasa – běloška

habitus – žena astenického habitu

faktory zevního prostředí

kouření

nadměrné užití alkoholu

sedavý způsob života/dlouhodobá imobilizace

dieta s nízkým obsahem Ca

↓ expozice slunečnímu záření, ↓ přívod vitaminu D

nadměrné pití černé kávy

menstruační stav

hypogonadismus

předčasná menopauza

předchozí sekundární amenorea trvající alespoň 1 rok (např. anorexia nervosa, hyperprolaktinémie, cvičením indukovaná amenorea)

onemocnění

osteoporotické fraktury v dospělosti

endokrinopatie (primární hyperparatyreóza, tyreotoxikóza,

Cushingův syndrom, diabetes mellitus 1. typu)

mnohočetný myelom

systémová mastocytóza

revmatoidní artritida

malabsorbní syndrom (celiakie, Crohnova choroba, operace

žalud. vředu)

chronická obstrukční plicní choroba

chronická jaterní onemocnění

chronická renální onemocnění

stavy po transplantaci orgánů

léky

kortikosteroidy (prednison $\geq 7,5$ mg/den déle než 6 měsíců)

dlouhodobá aplikace antikonvulziv

antikoagulantia

imunosupresiva

levothyroxin

medroxyprogesteron acetat v injekční formě v premenopauze dlouhodobě?

lithium

*Tučně jsou zvýrazněny rizikové faktory, které by měly být indikací pro stanovení denzity kostního minerálu (BMD)

Kontinuální: denní aplikace estrogenu a progestagenu nebo samotného estrogenu.

Cyklofazycký: kontinuální aplikace estrogenu s doplněním progestagenu v třídních intervalech.

Gonadomimetický: kontinuální aplikace tibolonu.

U žen s dělohou je nezbytné doplnění estrogenu progestagenem.

U žen bez dělohy je podáván pouze estrogen (výjimkou jsou ženy s anamnestickým endometriodním karcinomem ovaria a diagnostikovanou endometriózou).

Lékovou formu a režim určuje pacientka na základě diskuze s lékařem. Žádná léková forma nemá být lékařem preferována nebo odmítána.

IX. Optimální dávky estrogenů a progestagenů

Ideální dávka:

- zabrání nežádoucím účinkům
- zajistí plnou účinnost léčby
- zajistí spokojenost pacientky s léčbou.

Cílem je použít co nejnižší, ale ještě účinné dávky estrogenů pro udržení integrity skeletu. Jedná se o dávky, u kterých je zachován i kardioprotektivní účinek.

Prevence osteoporózy (denní dávky)

- konjugované estrogény 0,3 mg
- mikronizovaný 17 β -estradiol 1 mg
- 17 β -estradiol uvolněný z transdermálního systému 25 μ g
- tibolon 1,25 mg
- 17 β -estradiol uvolněný z implantátu.

Léčba osteoporózy (denní dávky)

- konjugované estrogény 0,625 mg
- mikronizovaný 17 β -estradiol 2,0 mg
- 17 β -estradiol uvolněný z transdermálního systému 50 μ g
- tibolon 2,5 mg
- 17 β -estradiol uvolněný z implantátu.

Obecně je vhodné, především u déle postmenopauzálních žen, zahájit HRT s dávkami estrogenů uvedenými u prevence osteoporózy. Výjimkou je pouze těžký klimakterický syndrom. V současné době probíhají studie, které hodnotí účinnost dávek doporučených doposud pro prevenci osteoporózy i v její léčbě.

Dávka progestagenů by měla být co nejnižší, ale taková, aby zajistila inhibici proliferace endometria stimulovanou estrogény. Při kontinuálních režimech je medroxyprogesteron acetát doporučován v denní dávce 2,5 mg a mikronizovaný progesteron v denní dávce 100,0 mg. V sekvenčních režimech jsou po dobu aplikace v trvání 10–14 dnů doporučovány dávky dvojnásobné. *Žádná z uvedených dávek progestagenů nevylučuje v individuálních případech vývoj hyperplastického endometria.*

X. Řešení nejčastějších nežádoucích účinků ERT/HRT*Děložní krvácení*

V současné době nemáme k dispozici léčebný režim, který by neprovázelo krvácení. Volba sekvenčního režimu

vychází ze zájmu ženy o přítomnost cyklického krvácení. I kontinuální režimy, které byly zavedeny s cílem udržet amenoreu v postmenopauze, komplikuje, především na počátku aplikace, nepravidelné krvácení.

Hodnocení endometria je vhodné v následujících situacích:

- sekvenční režim HRT: silné, prodloužené krvácení, krvácení dříve než po dobrání progestagenů
- kontinuální režim HRT: perzistující krvácení nebo krvácení po období amenorei (krvácení na počátku léčby lze ovlivnit zvýšením dávky progestagenů)
- ERT u žen s dělohou, které netolerují progestageny: hodnocení endometria před léčbou a v ročních intervalech vždy při děložním krvácení. Při recidivě krvácení je nezbytné opakovat hodnocení děložní sliznice.

Mastodyně

Prevencí je použití nízkých dávek estrogenů a progestagenů. Pokud potíže trvají, je vhodný přechod z kontinuální kombinované HRT na kombinovanou cyklickou HRT, kdy je denní dávka estrogenů a progestagenů vystřídána přestávkou v léčbě (21 nebo 25/7 nebo 3). Při trvajících potížích je vhodnou alternativou klasické HRT tibolon.

Závěr

Předložený návrh možného prováděcího postupu řeší problematiku hormonální substituční léčby u peri- a postmenopauzálních žen. Protože na řadu problémů spojených s menopauzou a HRT doposud nebyla dána konečná odpověď, bude nezbytné současnou podobu návrhu v určitých intervalech upravovat.

Gynekolog 2001, 9: 92–95

Literatura

1. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause*, 7, 2000, s. 76–86.
2. Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: Consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, 5, 1998, s. 69–76.
3. Blumenthal, R.S., Post, W.S.: HERS revisited: is postmenopausal hormone replacement therapy cardioprotective? *Menopause Manage*, 8, 1999, s. 19–20.
4. 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*, 350, 1997, s. 1047–1059.
5. Creasman, W.T.: Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? *Obstet Gynecol*, 77, 1991, s. 308–312.
6. Eddy, D.: Designing a practice policy: standards, guidelines, and options. *JAMA*, 263, 1990, s. 3077–3084.
7. Grady, D., Cummings, S. R., Petitti, D., et al.: Guidelines for counselling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med.*, 117, 1992, s. 1038–1041.
8. Grady, D., Rubin, S. M., Petitti, D. B., et al.: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 117, 1992, s. 1016–1037.
9. Grady, D., Wenger, N. K., Herrington, D., et al.: Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*, 132, 2000, s. 689–696.
10. Grundy, S. M., Balady, G. J., Criqui, M. H., et al.: Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. *Circulation*, 95, 1997, s. 2329–2331.
11. Hill, D. A., Weiss, N. S., Beresford, S. A. A., et al.: Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 183, 2000, s. 1456–1461.
12. McKinney, K. A., Thompson, W.: A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs*, 56, 1998, s. 49–57.
13. Rešlová, T.: Vliv estrogenů na patologickou transformaci endometria v klimakteriu. Praha, Galén 1999, s. 56–59.
14. The North American Menopause Society develops consensus opinions. *Menopause*, 5, 1998, s. 67–68.
15. World Health Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series No. 866. Geneva: World Health Organisation, 1996, s. 12–14.