

Kardiovaskulární riziko a hormonální substituční léčba v menopauze

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hormonální substituční léčba (HRT) byla na základě observačních studií v devadesátých letech 20. století považována za jednoznačně prospěšnou z hlediska prevence kardiovaskulárních onemocnění u postmenopauzálních žen. Velkým překvapením byly výsledky provedených intervenčních studií (např. HERS a WHI), které neprokázaly příznivé vlivy HRT ani v sekundární ani v primární prevenci aterosklerózy a jejích komplikací. Výzkumy z poslední doby, vývoj nových typů HRT a nové praktické postupy v jejím používání však mohou změnit postoj internistů a kardiologů k indikaci HRT.

Je zřejmé, že individuálně volená a zejména časně indikovaná HRT ovlivňuje příznivě výskyt složek metabolického syndromu (dyslipidemie, hladina krevního tlaku) u perimenopauzálních žen a snižuje riziko vzniku diabetu. Subanalýzy studií (včetně citované studie WHI) ukazují, že HRT může být spojena s prospěchem pro kardiovaskulární systém, jsou-li dodrženy zásadní podmínky: individuální zhodnocení rizika, vhodné načasování, dávka a typ zvoleného preparátu. Časná indikace HRT, přípravky HRT s nízkými dávkami hormonů a s novými gestageny podávané po nezbytně nutnou dobu jsou možností, jak zmírnit menopauzální obtíže bez negativního ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, ateroskleróza, menopauza, hormonální substituční léčba.

Cardiovascular risk and hormonal replacement therapy at menopause

Based on observational studies in the 1990s, hormonal replacement therapy (HRT) was considered clearly beneficial in terms of prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women. A major surprise have been the results of well-conducted intervention studies (e.g., HERS and WHI) that failed to demonstrate beneficial effects of HRT in both secondary and primary prevention of atherosclerosis and its complications. However, recent research, development of novel types of HRT, and new practical approaches to its use may change the attitude of internists and cardiologists toward indicating HRT.

Obviously, individually selected and, in particular, early indicated HRT favourably affects the presence of the metabolic syndrome components (dyslipidaemia, blood pressure level) in perimenopausal women, and reduces the risk of developing diabetes. Subanalyses of the studies (including the WHI study cited here) have revealed that HRT may be associated with a cardiovascular benefit provided that the essential conditions are met: individual risk assessment, appropriate timing, dose, and type of the preparation selected. Early indication for HRT as well as HRT preparations with low hormone doses and with new gestagens administered for no longer than necessary are the options of alleviating menopausal complaints without negatively affecting cardiovascular risk.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, menopause, hormonal replacement therapy.

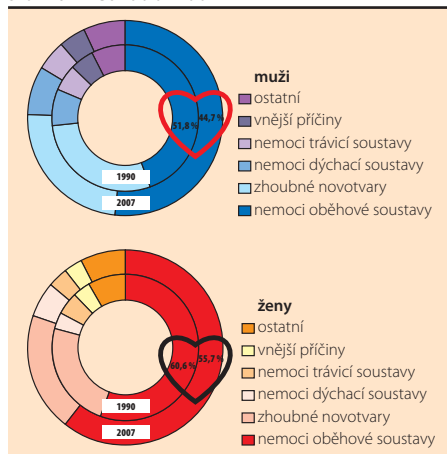
Interní Med. 2009; 11(5): 207–210

Úvod

Výsledky statistických šetření zveřejněné v poslední Zdravotnické ročence za rok 2007 ukazují jednoznačně pozitivní trend. V České republice pokračuje prodloužování střední délky života – průměrné dožití muže dosahuje necelých 74 let – u žen je to již téměř 80 let. Jaká je příčina příznivého vývoje? Pohled na analýzu příčin úmrtnosti (obrázek 1) dává jednoznačnou odpověď: za prodloužením života stojí pokles mortality na onemocnění oběhového systému, který za hodnocené období 17 let dosáhl 5 % u obou pohlaví.

Tolik optimistický pohled na statistické údaje. Můžeme se na ně ale také podívat z jiného úhlu. Tradičně jsme stále zvyklí vnímat ženy jako méně rizikové z hlediska aterosklerózy a jejích komplikací ve srovnání s muži. Epidemiologická

Obrázek 1. Standardizovaná úmrtnost v ČR – srovnání let 1990–2007



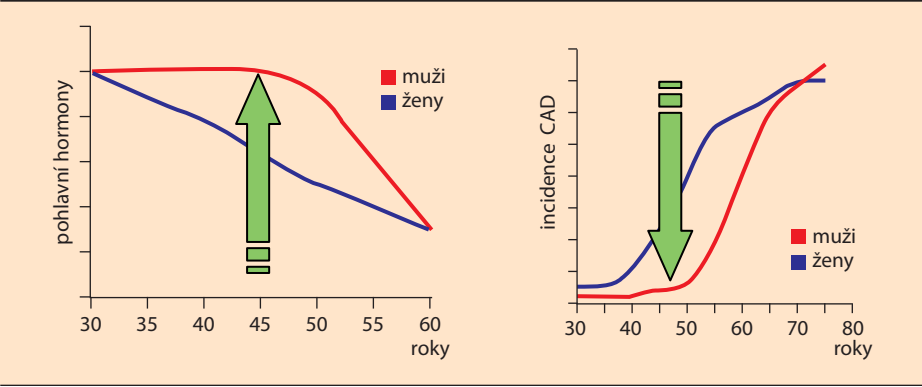
sledování potvrzují, že ženy onemocní cévními komplikacemi aterosklerózy přibližně o 10 let později než muži. Přesto v roce 2007 zemřelo

v Česku na kardiovaskulární komplikace celkově o 5000 žen více než mužů (1). Jak vysvětlit zdánlivý paradox nižší rizikovosti ženské populace a vyšší úmrtnosti na oběhová onemocnění? Opět nám pomůže epidemiologie. Zásadní zlom v životě ženy představuje menopauza. Postupným vyhasnutím hormonální produkce dochází ke změnám metabolismu a kardiovaskulárních regulací, které způsobí výraznou akceleraci aterosklerózy. Jak ukazuje obrázek 2, je menopauza skutečně obdobím zlomu.

Význam změn kardiovaskulárních rizikových faktorů v menopauze

Proč dochází k tak dramatické akceleraci aterosklerózy v menopauze? Odpověď můžeme dokumentovat vyšetřením rizikového profilu menopauzální ženy. S nástupem estrogenního

Obrázek 2. Změny hormonálních hladin a incidence ICHS v období menopauzy



deficitu se významně zvyšuje hladina systolickeho i diastolickeho krevního tlaku, zhoršuje se inzulinová citlivost, zvyšuje se hladina plazmatického cholesterolu a triglyceridů, narůstá průměrná tělesná hmotnost s preferenčním ukládáním tuku v abdominální oblasti. Ačkoli jednotlivé změny nemusí být dramatické (např. hladina cholesterolu se zvyšuje pouze o 5–7%), změna globálního kardiovaskulárního rizika podmíněná malými změnami řady rizikových faktorů vyústí v urychlení aterosklerotických cévních změn, takže mortalita na oběhová onemocnění je u žen více jak 10 let po menopauze dokonce vyšší než u mužů.

Tento koncept byl ověřen klinickými sledováními. Studie DECODE sledující výskyt rizikových faktorů a jejich vliv na celkovou a kardiovaskulární mortalitu u téměř 30 tisíc osob z 22 center v celé Evropě přináší zajímavá data (2). Přítomnost arteriální hypertenze zvyšuje riziko úmrtí z oběhových příčin téměř na dvojnásobek. Má-li však vyšetřovaný současně diabetes, riziko je už více než dvojnásobné u mužů a u žen dokonce přesahuje riziko zdravých kontrol čtyřná-

sobně. Dokumentuje to větší citlivost ženského cévního systému k působení rizikových faktorů a podtrhuje významnost mnoha „drobných“ změn rizikových faktorů, k nimž dojde u ženy v menopauze.

Přestože jsme v poslední době svědky diskuze o možnostech zpřesnění odhadu kardiovaskulárního rizika využitím nových rizikových ukazatelů, nejvíce cévních příhod je nadále vysvětlitelných běžnými riziky. Studie INTERHEART, sledující výskyt infarktů myokardu v 52 populacích celého světa, jasně prokázala, že nejsilnějšími prediktory byly „tradiční“ rizikové faktory – dyslipidemie, arteriální hypertenze, diabetes a kouření (3).

HRT a kardiovaskulární riziko

O vztahu HRT k riziku ICHS a dalších aterosklerotických cévních komplikací bylo napsáno mnoho, a proto se omezím jen na krátký komentář. První observační studie s HRT ukázaly uniformně, že podávání hormonální substituce v menopauze příznivě ovlivní nejen rizikové faktory aterosklerózy, ale také výskyt makrovaskulárních příhod (pro přehled 4). Po námitkách odborné veřejnosti proti špatnému designu pozorovacích studií byly navrženy první správně provedené studie sledující vliv HRT na výskyt kardiovaskulárních komplikací. Tak jsme se dozvěděli, že v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční není HRT indikována (5). Poté byly s napětím očekávány studie s podáváním HRT ženám bez manifestního postižení cév aterosklerózou. Ale ani rozsáhlá studie Women’s Health Initiative (WHI), publikovaná v roce 2002, nesplnila očekávání – ženy v primární prevenci také neprofitovaly z podávání HRT (6). Tak se hormonální substituční léčba v menopauze ocitla „na černé listině“ a její použití se výrazně omezilo. Následně byly provedeny rozborů výše uvedených a dalších studií, které poukázaly na nesrovnalosti týkající se zejména výběru nemocných do sledování (v primárně

preventivní studii WHI byl 4% podíl osob s dokumentovanou ICHS na začátku studie a 20% účastnic studie užívalo již na začátku protidesetičkovou léčbu). Souhrnně lze říci, že ve většině studií s HRT sledujících vztah mezi hormonální substitucí a výskytem kardiovaskulárních onemocnění byla léčba podávána ženám s delším trváním menopauzy, s celkově vyšším kardiovaskulárním rizikem a navíc po relativně dlouhou dobu. To jsou také hlavní výhrady, které vedly k nutnosti dalších rozborů a analýz tohoto komplikovaného vztahu.

Nové pohledy na vztah HRT a kardiovaskulárních onemocnění

V poslední době se ve světle výsledků nově zveřejněných pozorování názor na indikaci HRT ve vztahu k oběhovým komplikacím mění: autoři zcela nedávno publikovaného přehledu hovoří o „novém svítání“ při rozboru možných ateroprotektivních účinků HRT (7). Je zřejmé, že individualizovaná, časná a nízkodávkovaná HRT s novými gestageny je z hlediska kardiovaskulárního systému bezpečnější než při použití tak, jak bylo aplikováno v některých starších klinických studiích.

Příčinou posunu v pohledu internistů a kardiologů na HRT jsou výsledky nových analýz klinických studií. Velké následné zhodnocení výsledků studie WHI podle věkových kategorií zdůraznilo význam časového odstupu zahájení terapie od menopauzy (8). Zatímco u žen do 10 let od menopauzy bylo podávání HRT spojeno se snížením relativního rizika ICHS o 24%, u žen, kterým byla HRT podávána v období více jak 20 let po menopauze, bylo riziko zvýšeno o 28%. Metaanalýza 30 randomizovaných studií s HRT, zahrnující 26708 žen, dokumentovala snížení celkové mortality u uživatelék do 60 let věku, aniž by byla ovlivněna úmrtnost na onemocnění oběhu (9). Zajímavým dokladem toho, jak důležitý je věk ženy a časnost zahájení HRT pro prognózu, je studie navazující na WHI, která hodnotila kalciové skóre koronárních tepen v souboru 1064 žen léčených estrogenní substituční léčbou po dobu 7,4 roku při věku zahájení léčby v rozmezí 50–59 let. Aktivně léčená skupina měla na konci studie významně lepší kalciové skóre než ženy léčené placebem. Jak uzavírají autoři, hranice bezpečného užívání HRT se tak posunula přibližně do věku 65 let (9).

Nové typy HRT a kardiovaskulární riziko

Různé typy HRT mají odlišný vliv na výši krevního tlaku a hladiny krevních lipidů (i další složky

Tabulka 1. Vliv přítomnosti rizikových faktorů na relativní riziko úmrtí – DECODE study

	Relativní riziko (95CI)	
	Muži	Ženy
KVO mortalita		
Kontroly	1,0	1,0
Hypertenze	1,45 (1,23–1,72)	1,89 (1,34–2,66)
Diabetes	2,06 (1,45–2,93)	2,36 (1,29–4,31)
HT + DM	2,32 (1,83–2,94)	4,57 (3,06–6,82)
Celková mortalita		
Kontroly	1,00	1,00
Hypertenze	1,25 (1,12–1,39)	1,10 (0,91–1,33)
Diabetes	1,87 (1,48–2,36)	1,64 (1,14–2,36)
HT + DM	1,97 (1,68–2,32)	2,22 (1,74–2,83)

KVO – kardiovaskulární onemocnění

HT – arteriální hypertenze

DM – diabetes mellitus

kardiovaskulárního rizika) v závislosti na typu gestagenu. Z tohoto hlediska je zajímavý nový gestagen dostupný v preparátech HRT i v hormonální kontracepci – drospirenon. Drospirenon je první syntetický gestagen, který má antimineralokortikoidní (antialdosteronové) působení. Tato vlastnost je výhodná z několika důvodů. Podle současně platných doporučení je osa renin-angiotenzin-aldosteron a její zvýšená aktivita prvním cílem intervence u osob s arteriální hypertenzí obecně. Omezení účinků aldosteronu je tedy z hlediska působení na krevní tlak výhodné. U drospirenonu to ostatně bylo dokumentováno i klinickými studiemi, ve kterých měly uživatelky kombinace 2 mg drospirenonu se 17-beta estradiolem krevní tlak o 3,4/4,0 mmHg nižší ve srovnání s placebem. Antihypertenzivní efekt byl výraznější u žen s vyšším TK při zahájení studie, což má významné klinické dopady – drospirenon nevede k nežádoucímu snížení krevního tlaku u normotenzních (10). Pro srovnání – ve studii ADVANCE, v níž byla podávána kombinace antihypertenziv perindoprilu s indapamidem versus placebo, aktivní léčba snížila TK o průměrně 5,6/2,2 mmHg, což se promítlo do statisticky významného poklesu celkové mortality o 14 % (11). V tomto kontextu se vliv drospirenonu na výši TK jeví jako významný. Drospirenon antialdosteronovým účinkem omezuje retenci sodíku a vody a potlačuje tyto vedlejší efekty podávání estrogenů. Tomu odpovídá i dokumentovaný pokles hmotnosti u uživatelek HRT obsahujících drospirenon ve srovnání s léčeními monoterapií estradiolem (12). Uvedené vlastnosti drospirenonu z něj činí slibnou možnost léčby klimakterického syndromu a postmenopauzální osteoporózy u žen s arteriální hypertenzí a sklonem k retenci tekutin. Přestože byl drospirenon testován v mnoha menších klinických studiích, je nutné připomenout, že nemáme k dispozici

důkazy dosvědčující příznivý vliv této nové léčby na výskyt kardiovaskulárních příhod.

Závěr

Kardiovaskulární riziko žen se příchodem menopauzy prudce zvyšuje. Je to kumulace změn mnoha rizikových ukazatelů, ale zejména významné jsou vzestupy krevního tlaku, hmotnosti a hladin krevních lipidů, které vysvětlují podstatnou část nárůstu rizika aterosklerotických cévních komplikací. Výsledky posledních klinických hodnocení naznačují, že při správném použití nemusí být indikace HRT ke zvládnutí klimakterického syndromu nebo k léčbě osteoporózy spojena s nárůstem kardiovaskulárního rizika. Časná indikace HRT, přípravky HRT s nízkými dávkami hormonů a s novými gestageny podávané po nezbytně nutnou dobu jsou možností, jak zmírnit menopauzální obtíže bez negativního ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

*Částečně podpořeno výzkumným záměrem
MSMT 0021620807*

Literatura

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2007. Ústav zdravotnických informací, www.uzis.cz
2. Qiao Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006; 49(12): 2837–2846.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–952.
4. Falt T, Vokrouhlická J, Vrablík M, et al. Současné postavení hormonální substituční léčby. *Cas Lek Cesk*. 2004; 143 (7): 447–452.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49–57.
6. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomi-

zed controlled trial, *JAMA* 2002; 288 (3): 321–333.

7. Rosano GM, Maffei S, Andreassi MG, et al. Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009; 10 (1): 85–92.
8. Rossouw JER, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297 (13): 1465–1477.
9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with HRT in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
10. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *NEJM* 2007; 356: 2591–2602.
11. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48 (2): 246–253.
12. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the Advance trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 804–805.
13. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric*. 2007; 10 (6): 508–526.
14. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens*. 1998; 12 (9): 587–592.
15. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze verze 2007. *Vnitř Lek* 2008, 54 (1): 101–118.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25 (6): 1105–1187.
17. Cífková R, Škodová Z. Longitudinální trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas Lék Čes* 2004; 143 (4): 219–226.
18. Archer DF. Drospirenone, a progestin with added value for hypertensive postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 1): 352–344.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz