

Novšie poznatky o hormonálnej substitučnej liečbe v postmenopauze

Miroslav Borovský, Juraj Payer, Jr.¹

The recent news on hormone replacement therapy in postmenopause

Súhrn

V prehľadovej práci autori hodnotia vplyv hormonálnej substitučnej liečby (HRT) na kvalitu života žien. Klimakterické prejavy sú v úzkom vzťahu k hladine estrogénu a preto ich možno ovplyvniť HRT. Dlhodobé sledovania poukazujú na skutočnosť, že podávanie estrogénu postmenopauzálnym ženám spomaľuje vývoj kardiovaskulárnych chorôb, osteoporózy a Alzheimerovej choroby. Autori opisujú aj iné pozitívne účinky HRT na iné – extragenitálne orgány. Pri prevencii endometriálnej hyperplázie odporúčajú kombináciu estrogén-progestín (*lit. 6*).

Kľúčové slová: hormonálna substitučná liečba, postmenopauza, estrogén, kombinácia estrogén-progestín.

Summary

Short-term benefits of hormone replacement therapy (HRT) are related essentially to quality of life. Climacteric and physical symptoms are oestrogen-dependent and respond reliably to HRT. Furthermore, the long-term effects of HRT suggest that administration of oestrogen to postmenopausal women may retard the development of cardiovascular disease, osteoporosis and Alzheimer disease. A positive influence of HRT on other extragenital organs and diseases was observed too. In prevention of endometrial hyperplasia an oestrogen-progestin combination is recommended (*Ref. 6*).

Key words: hormone replacement therapy, postmenopause, oestrogen, oestrogen-progestin combination.

Praktická gynekológia, 4, 1997, č. 1.

Splnenie sna preventívnej zdravotníckej starostlivosti redukujúcej morbiditu starších žien v postmenopauze je porovnateľné so zavedením perinatálnej starostlivosti o tehotné v minulosti, ktorá umožnila redukovať perinatálnu mortalitu a morbiditu.

Ťažkosti spájané s klimaktériom sú veľmi individuálne. Ženy hodnotiace svoju prácu ako dôležitú, spokojné s pracovným zaradením, mali menej porúch menštruačného krvácania, nižšiu frekvenciu návalov tepla a menej celkových somatických ťažkostí, ako aj nižší systolický tlak krvi a nižší BMI (body mass index). Menej často užívali HRT (hormone

replacement therapy). Ženy s pozitívnejším vzťahom k menopauze mali menej často negatívne zmeny nálady, bolesti kĺbov a zmeny pamäti. Analýzy ukázali, že iba vazomotorické zmeny sú v priamej súvislosti s menopauzou. Ostatné symptómy sú vo vzťahu k negatívnemu prístupu k menopauze, fyzickým ťažkostiam a životným stresom.

V Južnej Austrálii bolo v roku 1995 liečených HRT 38,3 % žien vo veku 45 až 59 rokov, v skupine žien vo veku 55 až 59 rokov bolo liečených 50,9 %. Priemerná dĺžka liečby dosiahla 7 rokov.

Novším spôsobom liečby HRT je vaginálne podávanie estrogénov event. s gestagénmi, ktoré niektoré ženy uprednostňujú. Napríklad vo forme silikónového krúžku, ktorý sa vkladá do pošvy na 3 mesiace a vylučuje 7,5 mikrogramu estradiolu/24 hodín. Lieky podané vaginálne predstavujú "First Uterine Pass Effect", pretože ich koncentrácia v utere je vyššia než v plazme. Teda vaginálna liečba predstavuje cie-

¹ I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a FN v Bratislave a ¹I. interná klinika LF UK a FN v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. M. Borovský, CSc., I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a FN, Zochova 7, 811 03 Bratislava, Slovensko.

lenú liečbu uteru ako cieľového orgánu a maximalizuje žiadaný účinok pri minimalizovaní nežiadúcich účinkov. Vaginálne podávanie estradiolu sa ukazuje vhodným pri liečbe starších žien a aj nízke koncentrácie zabezpečujú pozitívne ovplyvnenie osteoporózy. Vhodným v skorom postmenopauzálnom období sa ukazuje podávanie opozičného gestagénu vo forme IUD, čo zabezpečuje atrofizáciu endometria a zároveň zabezpečí antikoncepciu. IUD s gestagénom zabezpečí i zmenšenie myómov.

U malej skupiny pacientok bol skúšaný režim perkutánnej HRT so striedaním náplaste Estraderm TTS 50 a Estragest pre zabezpečenie režimu bez krvácania zo spádu. Po 3 mesiacoch liečby bolo kontrolované endometrium a u všetkých pacientok sa zistilo atrofické endometrium. Po 6 mesiacoch liečby bolo 8 z 10 pacientok bez epizódy krvácania.

Estrogény blokujú tvorbu a účinok hepatálnej lipázy, zvyšujú tvorbu apolipoproteínov APT I a APT II, dôsledkom je vzostup HDL, najmä HDL 2. Estrogény súčasne redukujú frakčný clearance HDL 2. Ďalším účinkom estrogénov je zníženie LDL-C, zrejme prostredníctvom zvýšenia katabolizmu LDL a zvýšenia množstva receptorov LDL v pečeni. Týmto mechanizmom majú LDL-častice menej času na oxidáciu v krvnom obeh, a tým i nižšiu aterogénnu kapacitu. HRT vyvoláva zmenšenie častíc LDL a počas sekvenčnej liečby pozorujeme cyklické zmeny v pomere LDL-C/apoB.

Perorálne i transdermálne podávané estrogény znižujú koncentráciu sérového cholesterolu, LDL a apoB. Perorálna liečba znižuje lipoproteín/a/, zvyšuje HDL cholesterol a apoAI, ale tiež triacylglyceridy. Transdermálna liečba naproti tomu redukuje triacylglyceridy. Biologický význam týchto rozdielov nie je vo vzťahu k prevencii kardiovaskulárneho rizika jasný, ale oba spôsoby liečby majú skôr pozitívne účinky.

Medroxyprogesterónacetát (MPA) spôsobuje od dávky závislé zvýšenie aktivity HTGL (hepatic triglycerid lipase). Bola zistená negatívna závislosť medzi HDL cholesterolom a aktivitou HTGL. MPA v dávke 2,5 a 5 mg neovplyvňujú negatívne zmeny VLDL-LDL metabolizmu vyvolané estrogénom. Avšak MPA má u postmenopauzálnych žien od dávky závislý negatívny účinok na metabolizmus HDL zvýšením HTGL aktivity a dávka 5 mg MPA interferuje s pozitívnym účinkom estrogénu na lipidy.

Sledovanie metabolických účinkov pridania dydrogesterónu ako gestagénu k estrogénu ukázalo, že je gestagénom, ktorý zabezpečuje metabolický profil ako u estrogénov bez opozície gestagénmi.

Pri sledovaní oxidácie LDL pri HRT s levonorgestrelom sa nezistil negatívny účinok a pridanie levonorgestrelu k estradiolvalerátu neznižuje pozitívny účinok estrogénu.

Echokardiografické nálezy využívajúce princíp Dopplerovského vyšetřovania poukázali na fakt, že 6–9-mesačná liečba estrogén-gestagénovou kombináciou viedla k poklesu veľkosti ľavej komory. Zlepšila sa aj hypertenzná odpoveď na

fyzickú záťaž. Potvrdil sa pokles systolickej funkcie myokardu v postmenopauze.

Už u premenopauzálnych žien s nepravidelnosťami menštruačného cyklu sa zistila vyššia koncentrácia plazmatického fibrinogénu a pomeru celkový cholesterol/HDL cholesterol, ako i zhrubnutie intimy ciev, čo podporuje používanie HRT už pred menopauzou.

Strata funkcie ovárií v menopauze vyvoláva zmeny niektorých metabolických procesov vrátane metabolizmu glukózy a inzulínu. Zníženie tvorby inzulínu v pankrease sa spája s poklesom eliminácie inzulínu, preto nepozorujeme bezprostredné zmeny v koncentrácii cirkulujúceho inzulínu. Koncentrácia inzulínu v plazme však stúpa v závislosti od času po menopauze vzhľadom na zvyšujúcu sa inzulínovú rezistenciu. Nepriaznivé zmeny lipidov a lipoproteínov ako dôsledok menopauzy (zvýšenie hladiny triacylglyceridov a LDL, zníženie HDL), ďalej zhoršujú dyslipidémiu spájanú s diabetom. HRT môže byť podávaná za účelom zlepšenia abnormalít metabolizmu glukózy a inzulínu, ako aj korekcie abnormalít lipidov. Je málo prospektívnych štúdií o účinku HRT u diabetičiek, ale epidemiologické štúdie ukazujú možnú redukciiu rizika kardiovaskulárnych chorôb o 40 %, podobne ako to pozorujeme u postmenopauzálnych žien nediabetičiek.

Modifikujúce účinky rozličných faktorov môžu mať estrogény súčasne prokoagulačné ako aj profibrinolytické účinky. Výsledný účinok HRT na hemostázu je závislý od dávky, spôsobu podania a preexistujúcich podmienok. Tieto interakcie vysvetľujú dôležitý rozdiel medzi HRT a orálnou kontracepciou.

Hrúbka kože sa zmenšuje u ženy po 50. roku života. Vplyvom HRT sa hrúbka kože zväčšuje alebo aspoň stabilizuje. Hrúbka kože meraná ultrasonograficky je dobrým indikátorom osteoporózy, pretože kosť je tiež kolagénovým tkanivom. Signifikantná korelácia sa našla medzi hrúbkou steny artérie karotídy a hrúbkou kože. Predovšetkým vo vzťahu k médiu, ktorá vykazuje vysoký stupeň korelácie s hrúbkou kože. V neskorších rokoch po menopauze majú ženy hrubšiu intímu a tenšiu kožu. Intíma je v pozitívnej korelácii so sérovým cholesterolom. Hrúbka kože a média karotickej artérie sa stenčujú v rokoch po menopauze. Po menopauze pozorujeme všeobecne stratu spojivového tkaniva.

Zmeny v menopauze sa spájajú s množstvom muskuloskeletálnych porúch, z ktorých niektoré môžu byť pozitívne ovplyvnené HRT. O mechanizme účinku estrogénov na tieto poruchy vieme málo.

Väčšina reumatologických porúch je častejšia u žien so začiatkom okolo menopauzy. Niektoré nedávne štúdie ukazujú protektívny účinok HRT na následný vývoj osteoartritidy kolien a bederných kĺbov.

Objavila sa aj práca, v ktorej autori pri porovnaní liečby HRT a fyzickej aktivity v liečbe osteoporózy u 200 pacientok zistili, že sama fyzická aktivita nezlepšuje BMD (bone mineral density). V skupine cvičiacich pacientok sa výrazne

zlepšila sila svalov, ale BMD sa zlepšila iba u pacientok súčasne liečených hormónmi.

U pacientok dlhodobo liečených GnRH analógmi zisťujeme nízku kostnú denzitu. Za vhodné považujeme súčasné podávanie malej dávky norethisterónacetátu (1mg/deň), alebo subkutánnu injekciu parathormónu. Nazálne podávaný parathormón, kalcium ani D-vitamín neboli u týchto pacientok úspešné.

Menopauza sa spája tiež s poklesom sekrécie ovariálnych androgénov. Ich pokles môže spôsobiť sexuálnu dysfunkciu, únavnosť a pokles pocitu dobrej nálady. Vzhľadom na to je zdôvodnená substitúcia androgénmi a estrogénmi v postmenopauze. Sú vyvinuté aj transdermálne systémy na uvoľňovanie testosterónu. Sledovania malých skupín pacientok ukazujú, že pridanie testosterónu neznižuje priaznivé účinky estrogénu na karbohydrátový a lipidový metabolizmus.

S objavením sa prvých menopauzálnych symptómov sa častejšie zvyšuje aj vnútroočný tlak. Estradiol má pozitívny vplyv na jeho redukciiu. Očné kvapky s obsahom estradiolu sa úspešne používajú v liečbe keratoconjunctivitis sicca.

Podávanie estrogénov redukuje o tretinu riziko Alzheimerovej choroby (ACH). Iné práce zisťujú zníženie rizika vzniku ACH u pacientok s HRT na 0,46. U žien nikdy neliečených estrogénmi bola ACH 2,2-krát častejšia v porovnaní s liečenými.

Klinické symptómy Alzheimerovej choroby, ako je pamäť, orientácia a počítanie, sa podávaním estrogénov zlepšujú. Účinok estrogénov môže vysvetliť:

1. Zlepšenie stavu depresie estrogénmi môže spôsobiť zlepšenie aktivity pacientok a zlepšiť výsledky psychometrických testov.
2. Akútne a chronické zlepšenie prietoku krvi mozgom spôsobené estrogénmi môže mať priaznivý účinok na kognitívne funkcie.
3. Estrogény môžu stimulovať metabolizmus acetylcholínu v CNS. Vo vyššom veku majú cholinergický a sérotonínnergický neuromodulujúci účinok.
4. Estrogény môžu zvýšiť počet vyvinutých typov gliacytov a viac podporovať funkciu neurónov.
5. Estrogény potláčajú apolipoproteín E, ktorý zráža pri Alzheimerovej chorobe amyloid v senilných plakoch.

Schopnosť estrogénov v prevencii zlomenín krčka femuru u žien starších ako 70 rokov môže byť spôsobená ich vlastnosťou zachovania funkcie CNS, a tým prevenciou pádov, ktorých následkom sú fraktúry.

Estrogény majú pozitívny účinok na syndróm spánkového apnoe. Signifikantne znižujú počet apnoe a hypopnoe, skracujú najdlhšie apnoe. Pacientky udávajú i subjektívne zlepšenie. Keďže syndróm spánkového apnoe zvyšuje riziko kardiovaskulárnych chorôb a u postmenopauzálnych žien je častý, jeho zlepšenie pri HRT je tiež významným faktorom.

V USA sa za posledných 20 rokov zvýšila incidencia rakoviny prsníka výraznejšie než vo Francúzsku, kde sa pri liečbe v premenopauze a v postmenopauze používajú gestagé-

ny častejšie a vo vyšších dávkach. Ukazuje to na možný účinok gestagénov na riziko rakoviny prsníka. Liečba HRT u pacientok po liečbe rakoviny prsníka nezvyšuje rekurenciu rakoviny prsníka.

U žien s intaktným uterusom vyvoláva liečba estrogénmi bez opozície gestagénmi zvýšené riziko rakoviny endometria (2, 3). Relatívne riziko sa zvyšuje na 9,5, ak sa liečba estrogénmi bez opozície gestagénmi podáva viac ako 10 rokov. Schémy s prestávkami podávania estrogénov samotných neznižujú signifikantne riziko hyperplázie alebo rakoviny endometria. Diagnóza rakoviny endometria sa stanoví asi v 1 % prípadov, u ktorých sa v minulosti našla jednoduchá hyperplázia endometria a asi v 29 % s nálezom atypickej hyperplázie endometria v predchodoch. Hyperpláziu endometria nájdeme asi u 20 % žien liečených nízkou dávkou perorálnych estrogénov bez opozície gestagénmi za jeden rok liečby. Pridanie gestagénu k estrogénovej liečbe, či už cyklicky alebo kontinuálne, signifikantne znižuje incidencia hyperplázie endometria. Vaginálna aplikácia gestagénu ukazuje selektívnu koncentráciu gestagénu v endometriu, čo sa môže v HRT v budúcnosti viac využívať. Markery predtým používané na zhodnotenie adekvátnosti podaného gestagénu, ako sú deň začiatku krvácania zo spádu a sekrečná odpoveď endometria, nie sú pre zhodnotenie stavu endometria vhodné a majú za následok excesívne dávky podaných gestagénov.

Pre všetkých, ktorí sa zaoberajú hormonálnou liečbou v postmenopauze, je dôležité, aby neprehliadli možnú patológiu endometria. Dôležitosť presnej diagnózy sa zvyrazňuje v prípade nepravidelného krvácania v postmenopauze. Významné miesto pri stanovení diagnózy má vaginálna sonografia. Zhodnotenie zahŕňa nielen meranie hrúbky endometria, ale aj zmeny štruktúry endometria, zmeny polohy stredného echa a vzťahu endometria k myometriu. Pri hodnotení štruktúry endometria hodnotíme:

1. triple line;
2. homogénnu echogenicitu;
3. nehomogénnu echogenicitu s dobre definovanými cystickými priestormi;
4. nehomogénnu hyperechogénnu štruktúru.

Hrúbka endometria v postmenopauze nemá presahovať 4 mm a počas liečby HRT nemá byť viac ako 8 mm. V indikovaných prípadoch, napríklad pri myomatóze uterusu, môže spresniť stav dutiny a povrchu endometria UZV obraz s použitím infúzie fyziologického roztoku do dutiny uterusu. Na identifikáciu abnormalít endometria môžeme použiť detekciu endometriálnych a subendometriálnych ciev colorflowmetricky, čo sa ukazuje efektívnejším v porovnaní s dopplerflowmetriou uterínnej artérie.

V prípade nepravidelného krvácania v postmenopauze a hrúbke endometria do 4 mm, čo je asi u 50 % pacientok, je najpravdepodobnejší nález atrofického endometria a patológia sa nájde iba výnimočne. Nie je potrebná biopsia endometria kyretážou či hysteroskopicky. Ak má endometrium hrúbku

4 až 8 mm, liečba spočíva v zhodnotení anamnézy a ostatných údajov pacientky. Pacientky s hrúbkou endometria viac ako 8 mm majú zvýšenú incidenciu patológie endometria (endometriálny polyp, submukózný myóm, hyperplázia endometria alebo karcinóm) a je potrebná biopsia endometria.

Typickými histopatologickými nálezmi dysfunkčného endometria pri krvácaní v perimenopauze sú kľudové endometrium, deficitná proliferčná alebo sekrečná fáza. U 25 % pacientok nachádzame proliferčné alebo hypertrofické endometrium.

V biopsiách z neskorej „pseudoluteálnej fázy“ u HRT liečených pacientok nachádzame zvýšenú incidenciu pseudostratifikácie všetkých populácií epitelu, metapláziu, žľazy s invagináciami, apikálne glandulárne epiteliálne vezikulárne zhľuky, stromálne leukocyty a špirálne arterioly. Je preto nevhodné zhodnotiť a zaradiť tieto nálezy podľa klasických histopatologických kritérií. Zvýšenie počtu leukocytov môže mať za následok zvýšenie proliferácie „in situ“ a môže to byť vo vzťahu k menej stabilným vzorcom krvácania pri HRT. Histologický obraz endometria pri HRT môže byť vyvolaný neadekvátnym účinkom gestagénu.

Histologické zhodnotenie biopsie endometria počas hormonálnej terapie je veľmi subjektívne. Aj používaná histologická klasifikácia je často nejednotná. Na objektivizáciu stavu proliferácie žliaz endometria boli vyvinuté formalínrezistentné protilátky proti antigénom vo vzťahu k proliferácii (MIB 1 a bcl-2) umožňujúce objektívnejšie vyhodnotenie endometria.

Krvácanie ako následok poklesu koncentrácie hormónu je spojené s vazokonstrikciou špirálnych arterioli. Krvácanie pri náleze atrofického endometria je spôsobené iným mechanizmom. Integrita kapilárneho plexu je iná ako pri normálnom endometriu. Angiogénny rastový faktor je kľúčový pre funkciu buniek endotelu.

Ženy po resekcii endometria liečime HRT režimom ako pacientky s intaktným uterusom. Vhodná je kontinuálna kombinovaná HRT.

Postmenopauzálna ženy, ktoré boli predtým liečené sekvenčnou HRT, mali zvýšené riziko krvácania v prvých mesiacoch kontinuálnej kombinovanej liečby v porovnaní s neliečenými pacientkami. Riziko krvácania bolo v závislosti od počtu tehotností a od systolického tlaku krvi. Negatívna závislosť sa našla medzi rizikom krvácania a fajčením. Riziko krvácania bolo bez závislosti od veku, času menopauzy, BMI, predošlého užívania perorálnej antikoncepcie a diastolického tlaku krvi.

V protiklade so známym antiestrogénnym účinkom fajčenia na organizmus ženy sa u fajčiarok našiel vyšší stupeň zrelosti epitelu pošvy.

Pre liečbu starých mužov sa ukazuje vhodné použitie 17-alfa estradiolu.

Je dôvodný predpoklad, že isoflavonoidy, sójové estrogény, majú u postmenopauzálnych žien kardioprotektívny účinok bez zvýšenia rizika rakoviny endometria a prsníka. Dié-

ta bohatá na sóju má maturačný účinok na pošvovú cytológiu u postmenopauzálnych žien a po 6 týždňoch u symptomatických žien signifikantne znižuje frekvenciu návalov tepla. Návaly sa vyskytujú asi u 80 % európskych menopauzálnych žien, u 57 % žien v postmenopauze v Malajzii a 14 % v Singapúre. Príjem potravy bohatej na isoflavóny môže byť príčinou týchto rozdielov.

K alternatívam k HRT patrí aj liečba extraktom Cimicifuga (fytoestrogén Triterpenglycoside TTG) ako aj „Minofilom“ (extrakt z viacerých rastlín) a „Promensilom“ obsahujúcim 40 mg isoflavónov v jednej tabletke.

Včelí jed má tiež účinky estrogénov a stimuluje receptory progesterónu. Estrogénne účinky má aj včelí propolis. Pri liečbe tabletami obsahujúcimi 0,2 mg včelieho jedu a 0,5 mg propolisu sa v 85 % liečených výrazne zlepšil klimakterický syndróm, distribúcia tuku, HDL cholesterol a urogenitálne symptómy.

Sú vyvinuté tzv. nesteroidné estrogénreceptorové liečivá (non-steroidal estrogen receptor therapeutic – NSERT) ako ormeloxifen a levormeloxifene, ktoré majú schopnosť prevencie straty kostnej hmoty a zníženia sérového cholesterolu bez stimulácie endometria. Sú možnou alternatívou HRT v budúcnosti.

DHEA (dehydroepiandrosterón) pri liečbe v postmenopauze stimuluje epitelium pošvy bez vplyvu na endometrium, preto nie je potrebné pridanie gestagénu. Pri liečbe zisťujeme stimulačný účinok na BMD so zvýšením koncentrácie sérového osteokalcínu, markera kostnej formácie.

Literatúra

- 1. Abstract Book.** 8th International Congress on the Menopause, 3 – 7 November, 1996, Sydney (Australia) 1996, s. 232.
- 2. Birkhäuser M.H., Rozenbaum H.:** Menopause. European Consensus Development Conference, Montreux, Switzerland. Editor Eska, Paris, 1996, 303 s.
- 3. Colau J.C.:** HRT: meeting patients needs in the climacteric. The Parthenon Publishing Group, New York – London, 1995, s. 76.
- 4. Collins P., Beale C.M.:** The cardioprotective role of HRT: a clinical update. The Parthenon Publishing Group, New York – London, 1996, s. 60.
- 5. Grodstein F., Stampfer M., Manson J., Colditz G., Willett W.C., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens H.:** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. The New England Journal of Medicine, 335, 1996, 7, s. 453–461.
- 6. Stimpel M., Zanchetti A.:** Hypertension after menopause. Walter de Gruyter, Berlin – New York, 1997, s. 123.

Do redakcie došlo 5.1.1997.