

PÔVODNÁ PRÁCA

ZMENY KOSTNEJ DENZITY U POSTMENOPAUZÁLNYCH ŽIEN LIEČENÝCH HORMONÁLNOU SUBSTITÚCIOU

Z. KILLINGER, J. PAYER, M. BOROVSÝ¹, J. MURÍN, P. ONDREJKA

BONE DENSITY CHANGES IN POST-MENOPAUSAL WOMEN TREATED WITH HORMONAL SUBSTITUTION

I. interná klinika Fakultnej nemocnice, Bratislava
Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.

¹I. ženská klinika Fakultnej nemocnice, Bratislava
Prednosta: doc. MUDr. M. Borovský, CSc.

Súhrn

Pozadie problému: Postmenopauzálna osteoporóza a jej komplikácie predstavujú v súčasnosti aj na Slovensku vzhľadom na svoju stúpajúcu incidenciu závažný celospoločenský problém.

Cieľ a východiská: Cieľom štúdie bolo poukázať na priaznivý efekt hormonálnej substitučnej liečby na kostnú densitu, a tým i na riziko fraktúry.

Metódy: Autori v otvorenej štúdii sledovali zmeny kostnej denzity v súbore 70 postmenopauzálnych žien. Liečba trvala priemerne 758 dní. Pacientky sa liečili estrogénovo-gestagénovou substitúciou (estradiol valerát a levonorgestrel). Kostná densita sa merala metódou röntgenovej absorpcionometrie s dvoma energetickými hladinami (DEXA) na prístroji Norland XR-36 v oblasti lumbálnej chrbtice a krčka femuru pred nasadením hormonálnej substitúcie a priemerne po 758 dňoch liečby.

Hlavné výsledky: Počas liečby autori zistili štatisticky významné zlepšenie kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice i krčka femuru ($p < 0,05$). Zároveň pozorovali i priaznivé ovplyvnenie klimakterického syndrómu. Závažnejšie vedľajšie účinky liečby nepozorovali.

Záver: Pozorované výsledky sú v zhode s údajmi literatúry a svedčia o priaznivom vplyve hormonálnej substitučnej terapie na kostnú densitu a riziko fraktúry u žien v postmenopauze.

Kľúčové slová: osteoporóza, estrogénovo-gestagénová substitúcia, menopauza, denzitometria.

Summary

Background of the issue: Because of its increasing incidence, post-menopausal osteoporosis and its complications are representative of a significance social problem today in Slovakia, as well as the rest of the world.

Aim and starting points: The aim of the study was to illustrate the favourable effect of hormonal substitution therapy on bone density and thus the risk of fracture.

Methods: In an open study the authors monitored bone density changes in a group of 70 post-menopausal women. The average duration of therapy was 758 days. The patients were treated by estrogen-gestagen substitution (estradiol valerate and levonorgestrel). Bone density was measured in the lumbar spine and the femur neck by X-ray absorptiometry with two energy levels (DEXA) using a Norland XR-36 instrument, both before commencing the hormonal substitution and, on average, after 758 days of the therapy.

Important results: In the course of therapy, the authors observed a statistically significant improvement in bone density in the lumbar spine and also the femur neck ($p < 0.05$). At the same time, a favourable effect on climacteric syndrome was observed. No significant side effect resulting from the therapy were found.

Conclusions: The observed results are in accordance with literature data and they speak for the favourable effect of hormonal substitution therapy on bone density and the risk of fractures in post-menopausal women.

Key words: osteoporosis, estrogen-gestagen substitution, menopause, densitometry.

ÚVOD

Osteoporóza sa v súčasnosti považuje za civilizačné ochorenie a jej komplikácie sa v poslednom období stávajú závaž-

ným epidemiologickým i ekonomickým problémom. Postihuje približne 6–7 % obyvateľstva. Najvýznamnejšou formou je postmenopauzálna osteoporóza, ktorá sa vyskytuje až u 1/3 žien nad 65 rokov (4, 11). Aj na Slovensku sme za posledné

Tab. 1. Charakteristika súboru.
Tab. 1. Characteristics of patients.

Počet	70
Number	
Priemerný vek/rozpätie (roky)	50/(42-58)
Age median/range (years)	
Duration of therapy/range (days)	758/(720-810)
Trvanie liečby/rozpätie (dni)	
Trvanie menopauzy po hysterektómii (roky)	6 (priemer)
Menopause duration after hysterectomy (years)	6 (median)
Spontánna menopauza (roky)	5,5 (priemer)
Spontaneous menopause (years)	5,5 (median)

roky zaregistrovali významný nárast počtu osteoporotických fraktúr. Vzostup incidencie najzávažnejšej komplikácie osteoporózy, ktorou je fraktúra krčka femuru, predstavuje od roku 1975 do roku 1990 143 % (8). Fraktúru krčka femuru sprevádza najmä vo vyšších vekových skupinách vysokou mortalitou (20 %) a výrazné ovplyvnenie kvality života postihnutých (12). Zanedbateľné nie sú ani ostatné typicky osteoporotické zlomeniny (stavce, predlaktie), ktoré sa významnou mierou zúčastňujú na morbidite žien v postmenopauze.

Pri postmenopauzálnnej osteoporóze má najvýznamnejšie postavenie v prevencii a liečbe okrem úpravy pohybového režimu a dostatočného denného príjmu vápnika predovšetkým hormonálna substitučná terapia. Estrogény zabraňujú svojim komplexným účinkom (priamy vplyv na kostné bunky, sekreciu vitamínu D, parathormónu, kalcitonínu a iné) kostnej resorpcii (9, 10, 11). Aj vplyv gestagénov na kosť je priaznivý.

Cieľom našej štúdie bolo zistiť zmeny kostnej denzity v súbore postmenopauzálnych žien liečených estrogénovo-gestagénovou substitúciou počas viac ako 2 rokov.

PACIENTI A METÓDY

V našom súbore bolo 70 žien s priemerným vekom 50 rokov (42—58), 36 žien bolo po hysterektómii (priemerne 6

rokov) 21 žien v prirodzenej menopauze (priemerne 5,5 roka) a 13 žien v perimenopauze (tab. 1). Pacientky sme vyberali podľa výsledkov denzitometrického vyšetrenia, sérových hladín lipidov a závažnosti klimakterického syndrómu. Pacientky užívali estradiol valerát a levonorgestrel (Klimonorm, Jenapharm). Pohybový režim ani príjem vápnika sa u pacientok po nasadení hormonálnej substitučnej terapie nemenil. Kostnú hustotu sme merali denzitometricky na prístroji Norland XR-36 (DEXA) v oblasti L-chrbtice, ako aj na krčku femuru pred a priemerne 758 dní po nasadení HRT. Závažnejšie vedľajšie účinky, pre ktoré by sa liečba musela prerušiť, sme v sledovanom súbore nepozorovali.

Pri spracúvaní výsledkov sme použili neparametrický Wilcoxon—Wilcoxonov test.

VÝSLEDKY

Výsledky merania kostnej denzity pred liečbou a po vyše dvoch rokoch HRT sú v tabuľke 2.

DISKUSIA

Menopauza znamená definitívne ukončenie cyklickej ovariálnej funkcie, dôsledkom je absencia menštruačného krvácania. V hormonálnom profile sú vysoké hladiny FSH (nad 40 mIE/ml) a nízke hladiny estradiolu (pod 25 pg/ml) (7). Hlavnými klinickými prejavmi menopauzy sú klimakterický syndróm, atrofické prejavy (urogenitálny trakt, koža), osteoporóza a kardiovaskulárne komplikácie. Z hľadiska morbidoty a mortality sú najzávažnejšími komplikáciami ateroskleróza a osteoporóza. Postmenopauzálna osteoporóza sa definuje ako systémové ochorenie skeletu s nízkou kostnou denzitou, poruchou mikroštruktúry kostného tkaniva s následným zvýšením fragility a rizika fraktúry (1, 3, 7). Estrogény ovplyvňujú kosť priamym i nepriamym mechanizmom. Viaceré práce potvrdili výskyt estrogénnych receptorov na

Tab. 2. Zmeny kostnej denzity u pacientok liečených hormonálnou substitučnou terapiou.
Tab. 2. Bone mineral density changes during hormone replacement therapy.

Kostná denzita Bone mineral density	Pred terapiou Before therapy		Po terapii After therapy		Štatistická významnosť Significance
	n = 70	g/cm ²	T-score	g/cm ²	
L-chrbtica (rozpätie) Lumbar spine (range)		0,68 0,52-0,81	-1,47	0,80 0,64-0,92	-1,21 p < 0,05
Krček femuru (rozpätie) Femoral neck (range)		0,96 0,88-1,07	-0,99	0,99 0,90-1,08	-0,86 p < 0,05

povrchu osteoblastov, ktoré umožňujú priamy vplyv estrogénov na kostnú novotvorbu. Antiresorpčný účinok na osteoklasty zrejme sprostredkávajú osteoblasty (5). Je pravdepodobné, že pokles estrogénov umožňuje proresorpčný účinok interleukínov IL-1, IL-6, IL-11 a prostaglandínov. Súčasne klesá účinnosť novotvorbu stimulujúcich rastových faktorov. Estrogénny deficit vedie i k vzostupu parathormónu, poklesu sekrécie kalcitonínu, ako aj vzostupu voľného kortizolu v krvi (1). Viaceré štúdie dokázali i priamy ochranný vplyv gestagénov na vývoj osteoporózy. Progesterón bojuje s kortizolom o väzbové miesto na kostiach, a tým znižuje negatívny účinok kortikoidov a podporuje antiresorpčný účinok estrogénu. Gestagény s androgénnym účinkom sú schopné aj priamo stimulovať proliferáciu osteoblastov, a tým aj podporovať kostnú novotvorbu (2, 13). Kombinácia estrogénového a gestagénového deficitu vytvára mozaiku postmenopauzálnych osteoporózy. Hormonálna substitučná liečba zvyšuje kostnú densitu a bráni rozvoju osteoporózy. Už klasická Lindsayova práca dokázala, že kostná densita je nižšia u pacientok liečených neskôr po menopauze ako u pacientok, u ktorých sa substitúcia podávala už 6 týždňov po operácii (7). Aj hormonálna substitúcia podávaná v dlhodobom odstupe od menopauzy však zlepšuje denzitometrický nález (4). Estrogénovo-gestagénová liečba trvajúca minimálne 5—10 rokov redukuje výskyt vertebrálnych fraktúr o 90 % a fraktúr krčka femuru o 50 %. Priamy vplyv estrogénov na kostný a kardiovaskulárny status vedie k 20 % redukcii mortality. U žien užívajúcich túto liečbu aspoň 15 rokov vedie až k 40 % redukcii mortality oproti ženám bez tejto liečby (2, 13).

2-ročné podávanie estrogénovo-gestagénovej liečby v našej štúdií viedlo k zlepšeniu kostnej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice a krčka femuru, a tým k redukcii rizika fraktúry. Pozorovali sme aj priaznivé ovplyvnenie klimakterického syndrómu a lipidového spektra.

LITERATÚRA

- 1. Birdwood, G.:** Understanding osteoporosis and its treatment. New York, The Parthenon Publishing Group 1996, 182 s.
- 2. Bush, T.L., Barrett-Connor, E., Cowan, L.D.:** Cardiovascular mortality and noncontraceptive estrogen use in women: results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation*, 75, 1987, č. 5, s. 1002—1009.
- 3. Dambacher, M.P.:** Prophylaxie und Therapie der Osteoporose. *Fortschr Med*, 108, 1990, č. 8, s. 14—15.
- 4. Donát, J.:** Klinické aspekty klimaktéria a postmenopauzy. Praha, Avicenum 1987, 196 s.
- 5. Grady, D.J., Rubin, S.H., Petitti, D.B. et al.:** Hormonal therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 117, 1992, č. 2, s. 1016—1037.
- 6. Kocian, J.:** Osteoporóza a osteomalacie. Praha, Triton 1995, 171 s.
- 7. Lindsay, R.:** Estrogens, bone mass and osteoporotic fracture. *Amer J Med*, 1991, č. 9, s. 10—13.
- 8. Masaryk, P.:** Epidemiológia osteoporózy na Slovensku. Osteoporóza — Biomin H. Pracovná konferencia Slovenskej reumatologickej spoločnosti v Piešťanoch, 1993, s. 5—12.
- 9. Payer, J.:** Postmenopauzálna osteoporóza. *Prakt Gynek*, 1, 1994, č. 2, s. 28—33.
- 10. Riggs, B.L.:** Prevention and treatment of osteoporosis. Toronto, Hogrefe and Huber Publishers 1991, 43 s.
- 11. Štepán, J.:** Syndróm osteoporózy. Praha, Avicenum 1990, 202 s.
- 12. Vojtaššák, J.:** Bolesti chrbta. Bratislava, SAP 1995, 99 s.
- 13. Wolf, P.H., Madaus, J.H., Funicane, F.F., Higgins, M., Kleinman, J.C.:** Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women who use hormones. Evidence of a national cohort. *Amer J Obstet Gynecol*, 164, 1991, č. 4, s. 489—494.

Do redakcie došlo 10.2.1997.

Adresa autora: MUDr. Z. Killinger, I. interná klinika FN, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovensko.

REFERÁTY Z LITERATÚRY

P. Peichl, M. Schmidt, O. Zamami, H. Broll

ALPROSTADIL (PGE₁) A CYKLOSPORÍN A V LIEČBE VASKULITÍDY PRI REUMATOIDNEJ ARTRITÍDE

ALPROSTADIL (PGE₁) A CYCLOSPORIN A ZUR BEHANDLUNG DER VASKULITIS BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Z Rheumatol, 56, 1997, č. 2, s. 89—91.

56-ročná pacientka s reumatoidnou artritídou a histologicky verifikovanou vaskulitídou s nekrózami v záhyboch nechtov a s gangrény na koncových článkoch prstov rúk, ako aj s ulceráciami na oboch predkoleniach sa liečila počas 16 týždňov cyklosporínom A, prednizolónom a aprostadilom. Touto imunosupresívnou liečbou sa dosiahlo klinicky relevantné zlepšenie akrálnej mikroperfúzie s úplnou

remisiou nekróz na nechtov a gangrén na koncových článkoch prstov. Hlboké ulcerácie na oboch predkoleniach sa v dôsledku zlepšenej perfúzie vygranulovali a uzavreli. Imunologické parametre CIC a CRP, ktoré boli spočiatku vysoko pozitívne, ako aj počet aktívnych T-roziat sa normalizovali.

T. URBÁNEK

P. Müller, B. Simon

POROVNÁVACIE ENDOSKOPICKE VYŠETRENIE ZAMERANÉ NA GASTRODUODENÁLNU ZNÁŠANLIVOSŤ PREPARÁTOV PIROXICAM-BETA-CYKLODEXTRIN VERSUS PIROXICAM
 VERGLEICHENDE ENDOSKOPISCHE UNTERSUCHUNG ZUR GASTRODUODENALEN VETRÄGLICHKEIT VON PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN VS PIROXICAM

Z Rheumatol, 56, 1997, č. 2, s. 76—79.

V rámci dvojito slepej a paralelne prebiehajúcej štúdie sa zistovala gastroduodenálna znášateľnosť preparátu piroxicam-beta-cyklohextrínu v porovnaní s materskou substanciou piroxicam v dávkach po 20 mg denne. Štúdia sa robila u 32 mužov—dobrovoľníkov vo veku 20—36 rokov a trvala 14 dní. Piroxicam-beta-cyklohextrín preukazoval signifikantne lepšiu znášateľnosť ako materská substancia piroxicam. Skóre poškodenia gastroduodenálnej sliznice boli pri preparáte piroxicam-beta-cyklohextrín 3±4 (medián 1), pri piroxicame 6±4 (medián 8). Skóre poškodenia žalúdka

bolo pri preparáte piroxicam-beta-cyklohextrín 2±3 (medián 1), pri piroxicame 4±3 (medián 6). Zodpovedajúca hodnota pre duodenum bola 2±4 (medián 0) a 4±5 (medián 0). Znášateľnosť oboch prípravkov bola vo všeobecnosti dobrá.

Celkovo možno zhrnúť, že jedna ranná dávka 20 mg preparátu piroxicam-beta-cyklohextrín podávaná 14 dní signifikantne menej škodí na sliznicu žalúdka a duodéna ako materská substancia piroxicam.

T. URBÁNEK