

Má hormonální substituční terapie své místo v prevenci osteoporózy?

Does hormone replacement therapy have a place in the prevention of osteoporosis?

Tomáš Fait^{1,2}

¹Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Katedra zdravotních studií VŠP Jihlava

✉ **doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.** | tomas.fait@lfmotol.cuni.cz | www.lf2.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 17. 8. 2022

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 20. 9. 2022

Souhrn

Hormonální terapie je stále lékem volby pro vazomotorické příznaky akutního klimakterického syndromu, léčbu urogenitální atrofie i prevenci osteoporózy. Při časném startu převyšují její přínosy rizika. Vždy začínáme s nízkodávkovou terapií. Individuálně volíme dávku, složení, aplikační cestu i celkovou dobu podávání.

Klíčová slova: hormonální terapie – menopauza – návaly horka – osteoporóza – urogenitální atrofie

Abstract

Hormone therapy remains the most effective treatment for vasomotor symptoms and the genitourinary syndrome of menopause and has been shown to prevent bone loss and fracture. In case of the early start of it benefits outweigh risks. We do individual tailoring of therapy by doses, components, application way and total period of use.

Key words: genitourinary syndrome of menopause – hormone therapy – hot flushes – menopause – osteoporosis

Úvod

Po 5 letech bylo publikováno nové doporučení Severoamerické menopauzální společnosti The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS). Toto doporučení na základě nových publikací s přihlédnutím k jejich relevanci v podstatě potvrzuje doporučení z roku 2017 [1]. Hormonální terapie (HT) zůstává nejúčinnější léčbou vazomotorických potíží akutního klimakterického syndromu, genitourinálního syndromu a prokazatelně brání ztrátám kostní hmoty a frakturám. Rizika hormonální léčby se liší dle typu, dávky, délky užívání, aplikační cesty, času zahájení a užitého progestinu. Léčba by měla být individualizována s pravidelným přehodnocováním přínosů a rizik (tab. 1). U žen mladších 60 let, resp. do 10 let od nástupu menopauzy bez známých kontraindikací HT (tab. 2) je

její přínos větší než rizika jak v léčbě vazomotorických příznaků, tak v prevenci ztráty kostní hmoty. Pozdější zahájení léčby již není tak výhodné vzhledem k vyššímu riziku ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tromboembolické nemoci a demence. Dlouhodobé užívání je vyhrazeno pro ženy s perzistentním vazomotorickým syndromem. U žen s genitourinálním syndromem bez indikace k systémové HT, kterým nepomáhají volně prodejné přípravky, je doporučována nízkodávkovaná vaginální estrogenní léčba případně vaginální dehydroepiandrosteron nebo perorálně podávaný ospemifen [2].

Jde jen o kvalitu života?

Symptomatologii akutního klimakterického syndromu dominují návaly horka následované pocením. Podle studie

SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) se jedná o dva syndromy – vazomotorický a psychosomatický. Organické/subakutní symptomy (změny kožní, urogenitální a změny tělesné hmotnosti) a metabolické/chronické symptomy (lipidové spektrum, osteoporóza) mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako estrogen-deficitní metabolický syndrom [3].

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Recentní studie ale ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém (peri)menopauzálních žen [4].

Návaly horka, které průměrně trvají 7,4 roku, pozoruje 70 % žen v perimenopauze, kolem 60. roku již jen 30 % žen a po 70. roku jen 9 %. Začínají pocitem horka či pálení a šíří se z oblasti hlavy kaudálně, následuje záchvat pocení, někdy se přidávají bolesti hlavy či palpitace. Průměrně trvají 3–4 minuty s rozmezím od několika sekund do 60 minut. Existují výrazně mezikulturální a interindividuální rozdíly v míře návalů ovlivněné pravděpodobně stylem života, genetickou výbavou, nadváhou či kouřením. Neléčené návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro hypertenzi a endotelální dysfunkci [5].

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po dobu 14 let bylo u žen s návaly horka prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulínové rezistence

a zánětlivých markerů [6]. Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s 3násobným rizikem cévní mozkové příhody a 2násobným rizikem demence [7].

Hormonální terapie

Stávající doporučení pro užívání HT doporučují zahájit léčbu nejnižší účinnou dávkou [8]. V současnosti je tak preferována před standardní dávkou (2 mg estradiolu perorálně, 2 mg estradiolvalerátu perorálně, 0,05 mg estradiolu transdermálně nebo 1,25 mg konjugovaných ekvinních estrogenů) dávka poloviční označovaná jako nízká.

Preparáty obsahující nízkou dávkou jsou léky volby pro:

- akutní klimakterický syndrom u postmenopauzálních žen [9–11]
- prevenci postmenopauzální osteoporózy [12]
- převod z perorální kombinované antikoncepce
- znovu nasazení HT po pokusu o přerušování léčby
- převod ze sekvenční estrogengestagenní HT

Nízké dávky jsou neutrálnější k rizikům HT:

- zvyšování mamografické denzity [13]
- nepravidelné krvácení [14,15]

Teprve při neúčinnosti léčby trvající alespoň 1 měsíc na akutní klimakterický syndrom dávku zvyšujeme.

HT zlepšuje náladu a příznivě působí na deprese spojené s menopauzou. Kognitivní funkce zlepšuje HT jen

Tab. 1 | Indikace k hormonální substituční terapii

akutní klimakterický syndrom	vazomotorické potíže	
	psychické potíže	
estrogen-deficitní syndrom	organický	urogenitální atrofie
	metabolický	osteoporóza
		primární prevence ischemické choroby srdeční

Tab. 2 | Kontraindikace pro systémové podání HT

karcinom prsu – v současnosti, v osobní anamnéze, podezření na něj, premaligní změny prsu (atypická duktální hyperplazie, lobulární neoplazie) a duktální karcinom in situ (intraduktální karcinom)
estrogen dependentní maligní nádor známý nebo podezření na něj (například nejasné krvácení z rodidel jako známka karcinomu endometria)
neléčené estrogen-dependentní nádory (karcinom endometria, meningeom, estrogen-pozitivní karcinom žaludku a močového měchýře, stromální sarkom endometria)
aktivní hepatopatie
anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza)
aktivní nebo nedáváná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris)
známá přecitlivělost na některou složku léčiva

při časném startu (critical window hypothesis, healthy cell bias hypothesis), ale ve věku nad 65 let naopak zvyšuje riziko demence. Stejná závislost platí i pro Alzheimerovu nemoc [16] a ischemickou chorobu srdeční [17].

Riziko karcinomu prsu závisí na dávce estrogeneru, užitím progestinu i délce užívání HT. Ani zde však nenacházíme důvod k atributivnímu ukončení podávání HT u žen v 65 letech života [2]. Zvýšené riziko karcinomu prsu při dlouhodobém užívání kombinované hormonální substituční terapie je velmi malé. Přesto je stále jednou z nejvýznamnějších příčin odmítání HT ze strany lékařů i laiků, které prokazatelně poškozují zdraví ženy [18].

Postavení HT v managementu osteoporózy

Preventivní i terapeutický efekt HT je znám již z četných studií z minulého století, kdy byl považován za jeden z nejdůležitějších účinků vedle léčby akutního klimakterického syndromu a byl považován i za samostatnou indikaci k jejímu podávání. Paradoxně právě studie Women's Health Initiative, která vedla k výraznému odklonu od HT, byla nejrozsáhlejší studií potvrzující její příznivé účinky na kostní zdraví. Pro kombinaci konjugované ekvinní estrogenu (CEE – Conjugated Equine Estrogen) + medroxyprogesteronacetát (MPA) prokázala 24% snížení osteoporotických zlomenin (HR 0,76; 95% CI 0,69–0,83), které je významné i při přihlédnutí k věku, body mass indexu (BMI), historii pádů či kostní minerální denzitě (BMD) [19], stejně jako synergický účinek HT a příjmu vitamínu D s kalcíem, při němž dochází k snížení rizika zlomenin na HR 0,59 (95% CI 0,38–0,93) [20]. Metaanalýza 22 placebem kontrolovaných studií z roku 2001 prokázala snížení nonvertebrálních zlomenin s RR 0,73 (95% CI 0,56–0,94) po minimálně 12měsíčním užívání HT s vyšší signifikancí u žen, které začaly užívat před 60. rokem věku bez ohledu na počáteční BMD [21]. Také metaanalýza 28 randomizovaných placebem kontrolovaných studií z roku 2016 potvrdila tato data s RR pro všechny zlomeniny 0,74 (95% CI 0,69–0,80), zlomeniny krčku kosti stehenní s RR 0,72 (95% CI 0,53–0,98) a zlomeniny obratlů s RR 0,63 (95% CI 0,44–0,91) [22].

Standardní i nízká dávka estrogenerů brání ztrátě kostní hmoty inhibicí aktivity osteoklastů a snížením kostního obratu, snižuje počet osteoporotických fraktur ve všech lokalizacích dokonce i u žen bez osteoporózy. Management vedle vhodné HT zahrnuje i suplementaci kalcíem, vitamínem D a cvičení. Nicméně pokračování či ukončení HT se řídí jejími extraskeletárními účinky [23].

Závěr

Současný trend a doporučení všech menopauzálních společností je užívat nejnižší účinné dávky estrogeneru i progestinu. Dostáváme se zpět ke kořenům klimakte-

rické medicíny, organizmus ženy si sám svými klinickými projevy říká o léčbu a upozorňuje nás na možná dlouhodobá rizika estrogenního deficitu.

Literatura

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018; 25(11): 1362–1387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>>.
2. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29(7): 767–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>>.
3. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause* 2017; 24(8): 886–893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000857>>.
4. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017; 20(4): 306–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>>.
5. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44(3): 497–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>>.
6. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122(11): 1560–1567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13163>>.
7. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause* 2016; 23(1): 27–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000481>>.
8. Fait T, Donát J, Jeníček J et al. Doporučení pro hormonální substituční terapii v postmenopauze. *Čes Gynek* 2010; 75(2): 109–110.
9. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermond M et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5): 726–731. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00643-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00643-2)>.
10. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10(2): 120–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701298107>>.
11. Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67(3): 227–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.002>>.
12. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59(1): 2–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.10.007>>.
13. Lundström F, Bydgeson M, Svane G et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007; 10(3): 249–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701385805>>.
14. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11(1): 63–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701852390>>.
15. Bergeron C, Nogales FF, Reichberger T et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-estradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66(2): 201–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.007>>.
16. Koire A, Joffe H, Buckley R. Menopausal Hormone Therapy and the Mind: The Role of Hormone Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry* 2022; 30(4): 215–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000339>>.

17. Kim J, Chang JH, Jeong MJ et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>>.
18. Tan DA, Dayu AR. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric* 2022; 25(4): 362–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2022.2035711>>.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1729–1738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1729>>.
20. Robbins JA, Argaki A, Crandall CJ et al. WHI trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause* 2014; 21(2): 116–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e3182963901>>.
21. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fracture: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285(22): 2891–2897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2891>>.
22. Zhu L, Jiang X, Sun Y et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2016; 23(4): 461–470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000519>>.
23. Jiang X, Kagan R. Hormone therapy for osteoporosis management. *Climacteric* 2022; 25(1): 50–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2021.1957818>>.