

Aktuální trendy v hormonální substituční terapii

Pavel Trávník

REPMOMEDA, s. r. o., Brno

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Hormonální substituční terapie byla v posledních desetiletích často diskutovaným tématem. V posledních několika letech dochází ke stabilizaci názorů na vhodnost použití, indikace a kontraindikace této léčby. V článku uvádíme závěry nových publikací a stanoviska odborných společností z posledního období.

Klíčová slova: hormonální substituční terapie, HRT, menopauzální hormonální terapie, MHT, estradiol, progesteron.

Current trends in the hormone replacement therapy

In past decades the hormonal replacement therapy was often the subject of discussion. In the last several years the opinion concerning the suitability, indications, and contraindications of this therapy stabilizes. In the paper the conclusions of recent publications and statements of professional societies are given.

Key words: hormone replacement therapy, HRT, menopausal hormone therapy, MHT, estradiol, progesterone.

Úvod

Hormonální substituční terapie (Hormone Replacement Therapy – HRT) je většinou chápána úzce jako substituce ženských pohlavních hormonů u žen s výpadkem jejich sekrece, ať už v důsledku genetické vady, onemocnění, operace, předčasného ovariálního selhání nebo klimakterických změn (Menopausal Hormone Therapy–MHT). Opomíjí se často potřeba hormonální podpory na začátku těhotenství v cyklech asistované reprodukce tam, kde chybí nebo je nízká sekrece estradiolu a progesteronu. Této problematice jsme se věnovali v předchozí publikaci (1), nicméně fyziologické a farmakologické aspekty u obou typů indikací jsou velmi podobné a novinky v této oblasti se týkají i substituce při metodách asistované reprodukce. Obsáhlý přehled problematiky HRT přináší publikace (2), kterou doplňujeme zejména o údaje z posledních let.

Důvody použití HRT/MHT a její rizika

Deficit estrogenů u žen s výpadkem ovariální funkce má klinické důsledky, například osteoporózu, zvýšenou mortalitu z kardiovaskulárních příčin a další ohrožení zdraví. Ženy trpící deficitem estrogenů mají zvýšený výskyt anxiety, depresí a dalších psychických symptomů ve srovnání se ženami s normální ovariální funkcí. Z vegetativních příznaků to jsou zejména návaly horka, deprese, palpitace, noční poty spojené s poruchami spánku, suché sliznice, dále jsou to chronické metabolické efekty, zvýšené riziko osteoporózy a kardiovaskulárních poruch. Nedostatkem estrogenů způsobená atrofie kůže a kožních adnex vulvy a sliznice poševní tvoří obraz atrofické vulvovaginitidy spojené s dyspareurií, pruritem a chronickou vaginitidou. Nedostatek estrogenů prohlubuje morfologické změny pánevního dna, které jsou jednou z příčin stresové inkontinence. Snížení prokrvení urogeni-

tálního traktu a degenerace sliznice snižují uzávěrový uretrální tlak i odolnost vůči uroinfekcím (3).

Použití HRT je diskutováno už několik desetiletí. Počáteční pozorování ukázala početné benefity této terapie, včetně redukce ischemické choroby srdeční a úmrtnosti. Později některé práce provedené většinou na ženách mnoho let po menopauze poukázaly na zvýšené riziko karcinomu prsu, což vedlo k poklesu aplikace metody. Následné reanalýzy zohledňující věk žen znovu potvrdily snížení rizika ischemické choroby srdce a mortality, pokud HRT je aplikována brzo po nástupu menopauzy (4). HRT také signifikantně snižuje incidenci symptomů menopauzy a riziko osteoporotických fraktur a zvyšuje kvalitu života. U zdravých žen ve věku 50–60 let je rovnováha riziko/přínos při použití HRT posunuta směrem k přínosu a riziko je malé (4, 5). Bylo rovněž poukázáno na další možné benefity



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., ppravnik@repmomeda.cz
REPMOMEDA s.r.o., IPVZ
Studentská 812/6, 625 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2019; 15(2): 82–84
Článek přijat redakcí: 14. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2019

HRT, například snížení incidence tumorů hlavy a krku u žen užívajících HRT (6) nebo omezení migrény (7). Poněkud zvýšené riziko vzniku gynekologických malignit je vyváženo snížením rizika gastrointestinálních tumorů (8).

Vliv složení léčiv používaných v HRT

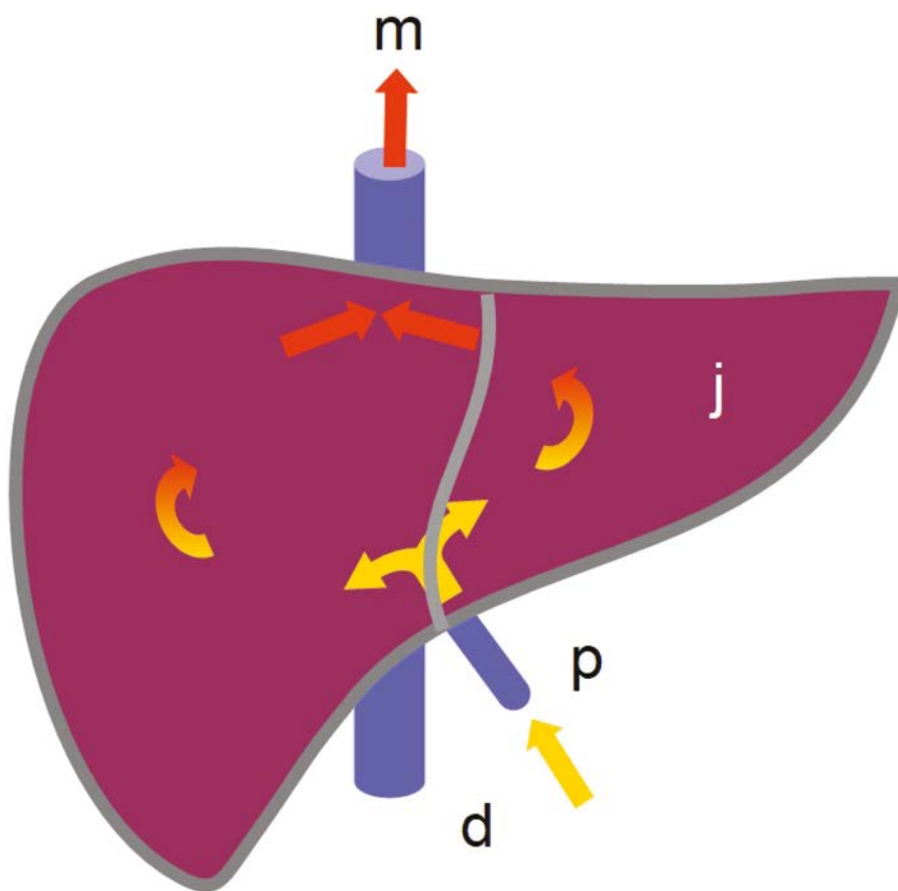
Existuje nespočet léčiv obsahujících přirozené hormony, jejich modifikace nebo syntetická analoga těchto hormonů a jejich kombinace, které jsou používány v HRT. Přirozené hormony (estradiol a progesteron) mají výhodu v tom, že jde o látky tělu vlastní a jsou dobře známy jejich účinky.

Riziko vzniku karcinomu prsu při podávání jednotlivých typů HRT podrobně hodnotí Brusselsaers a kol. (9) Uvádějí, že při použití samotných estrogenů, bez ohledu na typ a způsob podávání, je riziko nízké až zanedbatelné (OR=1,08; 1,02–1,14), kombinace estrogenů s gestageny má riziko vyšší (OR=1,77; 1,69–1,85) s dalším zvýšením rizika u žen nad 70 let (OR=3,59; 3,30–3,91). Liší se riziko u kontinuálního podávání kombinace estrogenů a gestagenů (OR=2,18; 1,99–2,40 u gestagenů odvozených od progesteronu a OR=2,66; 2,49–2,84 u gestagenů odvozených od testosteronu) a sekvenčního (OR=1,37; 0,97–1,92 u gestagenů odvozených od progesteronu a OR=1,12 (0,96–1,30 pro gestageny odvozené od testosteronu). Pro jednotlivé estrogény jsou rizika výskytu karcinomu prsu následující. Pro estradiol je OR 1,12 (1,04–1,20), pro estriol OR 0,76 (0,69–0,84) a pro konjugované estrogény OR 4,47 (2,67–7,48). Pro tibolon činí riziko OR 1,68 (1,51–1,87).

Konjugované ekvinní estrogény jsou více trombogenní a vyvolávají s větší pravděpodobností hypertenzi než estradiol. Kombinace konjugovaných ekvinních estrogenů se syntetickým gestagenem může zvyšovat incidence karcinomu prsu. Preferována by měla být kombinace estradiolu a mikronizovaného progesteronu (10).

Přídavek gestagenů k estradiolu se jeví jako bezpečnější z hlediska možného promotorového efektu estrogenů na karcinom endometria u žen se zachovalou dělohou. Přitom použití mikronizovaného progesteronu se ukazuje z hlediska karcinomu prsu jako bezpečnější než použití syntetických gestagenů (11, 12) a přitom sekvenční podávání je bezpečnější než kontinuální (13).

Obr. 1. První průchod po vstřebání léčiva v trávicím traktu po perorálním podání. Účinná látka se z trávicího ústrojí dostává cestou portální žíly (p) do jater (j). Tam je částečně nebo zcela metabolizována (m) a předána do dolní duté žíly (d) a odtud přes srdce do systémového oběhu



Vliv formy aplikace

Základní formy aplikace hormonů při HRT jsou perorální, perkutánní a vaginální. Perorální aplikace se dosti zásadně liší od ostatních forem tím, že účinné látky se vstřebávají ve střevě a následně primárně procházejí prostřednictvím portální žíly do jater, kde dochází k jejich částečné nebo i úplné přeměně na metabolity (Obr. 1). Tak může dojít k jejich parciální inaktivaci (efekt prvního průchodu) a navíc tato forma zatěžuje jaterní metabolismus, což má za následek například zvýšení krevní srážlivosti nebo zvýšenou frekvenci cholelithiázy (14).

Naopak při transdermálním nebo vaginálním podání je účinná látka vstřebávána do systémového oběhu (Obr. 2) a játry prochází postupně jen malá část účinné látky ze systémové cirkulace především prostřednictvím a. hepatica.

Stanovisko AACE a ACE

American Association of Clinical Endocrinologists a American College of Endocrinology vydaly v r. 2018 nové stano-

visko k užívání léků v menopauze (15), které můžeme považovat za určité vodítko při plánování HRT.

Toto stanovisko má následující doporučení:

1. Použití MHT u symptomatických postmenopauzálních žen má být založeno na zvážení všech rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění, věk a dobu uplynulou od menopauzy.
2. Má být zváženo užití transdermálních estrogenních přípravků, které ve srovnání s perorálními estrogenními přípravky mají menší trombotické riziko a snad i riziko iktu a koronární choroby.
3. V případě potřeby aplikace gestagenu představuje mikronizovaný progesteron bezpečnější alternativu ve srovnání s medroxyprogesteronem acetátem.
4. U symptomatických menopauzálních žen, u nichž představuje užití HRT riziko, může přinést symptomatickou úlevu použití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu nebo jiných nehormonálních přípravků.

5. Není doporučována terapie složenými bio-identickými hormony (hormony připravené z biologických prekurzorů).
6. AACE plně podporuje doporučení Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie (16) týkající se léčby menopauzy u žen s karcinomem prsu:

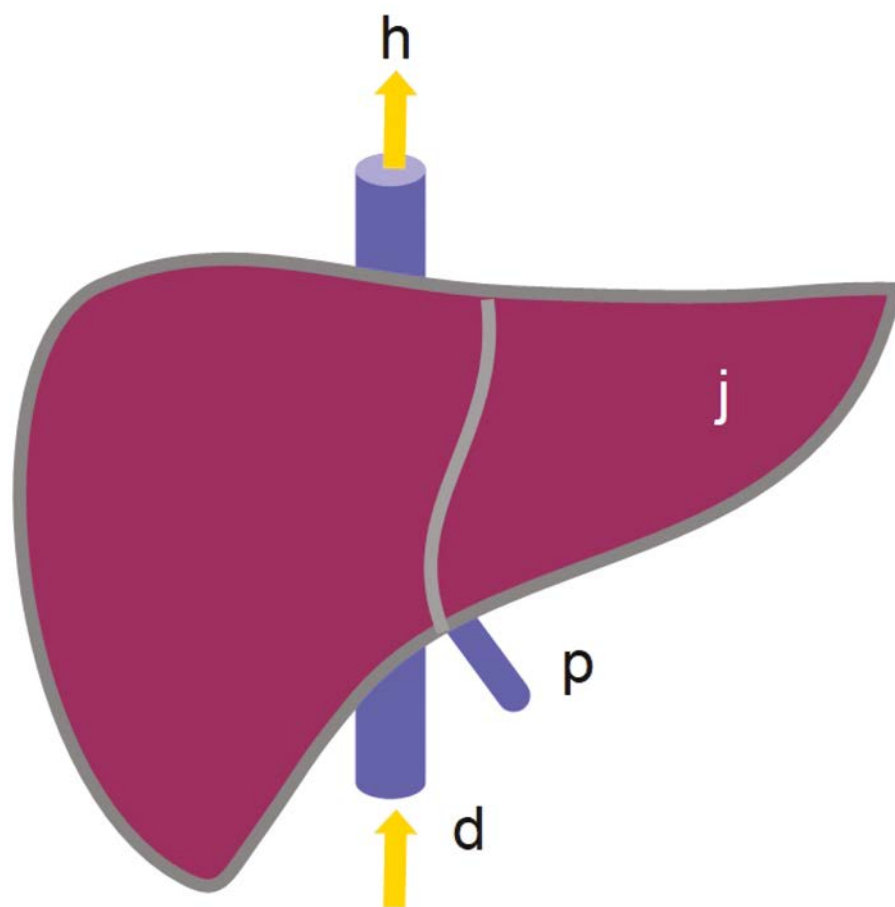
- Pro pacientky s překonaným karcinomem prsu nesmějí být používány k léčbě návalů fytoestrogeny, ploštičník větevnatý (*Cimicifuga racemosa*) ani třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Pro pacientky s karcinomem prsu léčené tamoxifenem jsou za účinné léky při návalech považovány venlafaxin, citalopram, klonidin, gabapentin a pregabalin. Je vyloučeno užití paroxetinu a fluoxetinu, protože snižují účinek tamoxifenu. Pro pacientky s karcinomem prsu neléčené tamoxifenem jsou za účinné léky při návalech považovány venlafaxin, paroxetin, citalopram, klonidin, gabapentin a pregabalin, pro léčbu návalů nemá být použit fluoxetin, protože není dost důkazů o jeho účinnosti.
- Pokud jde o sertralin, který (16) k léčbě návalů nedoporučuje, novější práce jej řadí spíše mezi látky bránící rozvoji karcinomu (17).

7. HRT se nedoporučuje k prevenci diabetu.
8. U žen s diagnostikovaným diabetem má být užití HRT individualizováno se zvážením věku, metabolických a kardiovaskulárních rizikových faktorů.

LITERATURA

1. Trávník P. Farmakologická podpora časně gravidity. Prakt. Lékař. 2012; 8(6): 259–261.
2. Fait T. Nové pohledy na hormonální substituční terapii. Vnitř. Léč. 2014; 60(11): 942–947.
3. Živný J. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. Interní Med. 2004; 6(8): 403–409.
4. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. Nat Rev Endocrinol. 2017 Apr; 13(4): 220–231.
5. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? Climacteric. 2017 Apr; 20(2): 91–96.
6. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, Serraino D, Dal Maso L, Negri E, Smith E, Levi F, Boccia S, Cadoni G, Luu HN, Lee YCA, Hashibe M, Boffetta P. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. Cancer Medicine 2017; 6(8): 1998–2007.
7. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. Post Reprod Health. 2018 Mar; 24(1): 11–18.
8. Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brüsselers N.

Obr. 2. Po perkutánním nebo vaginálním podání přechází léčivo do žilního systému a odtud do horní nebo dolní (d) duté žíly, neprochází játry (j) a nemetabolizované (h) se dostává do srdce a dále do systémového oběhu



Závěr

HRT představuje u mnoha žen značný zdravotní prospěch, který při vhodné volbě přípravků převažuje nad riziky podávání. Publikace z posledních let poukazují na výhody používání přípravků s estra-

diolem, a pokud je indikováno doplnění gestagenů, pak je za nejvhodnější považován mikronizovaný progesteron. Perkutánní a vaginální podávání estrogenů má oproti perorálnímu výhodu zejména v menším riziku trombózy a menší zátěži jater.

- Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? Eur J Cancer. 2017 Oct; 84: 60–68.
9. Brüsselers N, Tamimi RM, Konings P, Rosner B, Adami HO, Lagergren J. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. Ann Oncol. 2018 Aug 1; 29(8): 1771–1776.
10. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol ± progesterone) are optimal. Climacteric. 2017 Aug; 20(4): 331–338.
11. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. Climacteric. 2012 Apr; 15 Suppl 1: 18–25.
12. Lambrinoudaki I. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. Maturitas. 2014 Apr; 77(4): 311–317.
13. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for

- cholelithiasis? Medicine 2017; 96: 14.
14. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. Climacteric. 2015 Apr; 18(2): 121–134.
15. Rhoda HC, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause–2017 update. Endocrine Practice: July 2017, Vol. 23, No. 7, pp. 869–880.
16. L'Esperance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. Support Care Cancer 2013; 21: 1461–1474.
17. Busby J, Murray L, Mills K, Zhang SD, Liberante F, Cardwell CR. A combined connectivity mapping and pharmacoepidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties. Pharmacoeconomics 2018 Jan; 27(1): 78–86.