

KLIMAKTERICKÁ MEDICÍNA CLIMACTERIC MEDICINE

Obsah (Contents)

Současný stav a perspektivy České menopauzální a andropauzální společnosti a časopisu Klimakterická Medicina Current state and perspectives of the Czech Menopause and Andropause Society and of the journal Climacteric Medicine <i>J. Donát</i>4	Kalcium jako lék první volby v prevenci a léčbě osteoporózy Calcium as a medicament of the first choice in prevention and treatment of osteoporosis <i>J. Donát</i>21
Původní práce / Original papers:	Kalcitonin v praxi klimakterických poraděn Calcitonin in practice of out patients departments for climacteric disorders <i>J. Donát</i>24
Kostní denzita a dlouhodobá HRT u žen v postmenopauze Bone density and long-term HRT in postmenopausal women <i>I. Šormová, J. Donát</i>7	Mezinárodní konference / International conferences:
Kombinace fytohormonů a sójových fytoestrogenů v léčbě klimakterického syndromu Combination of phytohormones and soy phytoestrogens in treatment of climacteric syndrome <i>J. Donát, I. Šormová</i>11	2. Vědecký mítink Asijsko-pacifické menopauzální federace v Thajsku 2 nd Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation in Thailand <i>J. Donát</i>26
Přehledný článek / Survey article:	5. Mezinárodní sympozium o ženském zdraví a menopauze ve Florencii 5 th International Symposium on Women's Health and Menopause <i>M. Burdová</i>30
Pohled na HRT v roce 2004 / View on HRT in 2004 <i>J. Donát</i>14	Mezinárodní kongresy a konference v roce 2005 International congresses and conferences.....32
Na aktuální téma / On the topical subject	Pozvání do Kuksu v roce 2005 Invitation to Kuks in 2005.....37
Tibolon po studii MWS Tibolon after MWS <i>J. Donát</i>16	
Cimicifuga racemosa u žen s karcinomem prsu Cimicifuga racemosa in women with breast cancer <i>J. Donát</i>19	<i>Na obálce: Thajské dívky na konferenci v Pattaye. Foto J. Donát</i>

Klimakterická Medicina, prosinec 2004, ročník 9

Vydává: Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc. – Domena
Adresa nakladatelství: Paříkova 354/5, 190 03 Praha 9 – Vysočany
Adresa redakce: P.O. Box 1, 503 41 Hradec Králové
tel./fax: 283 890 621, e-mail: donat.praha@centrum.cz

Vedoucí redaktor: Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

Redakční rada: MUDr. Renata Cífková, CSc.
MUDr. Hana Kaňková
Doc. MUDr. Jana Málková, CSc.
Prof. Dr. Med. H.P.G. Schneider (SRN)
Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

MUDr. Martin Jan Stránský, M.D., FACP.
Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.
Prof. Dr. Med. Andrzej Milewicz (Polsko)

Návrh obálky: V. Donát

Sazba: Jiří Procházka – JPA, tisk: České tiskárny, s.r.o., Ráby

ISSN 1211-4278

Současný stav a perspektivy České menopauzální a andropauzální společnosti ČLS JEP a časopisu Klimakterická Medicína

J. Donát

Minulost a současnost SOM a ČMAS

V roce 2005 oslavíme 10. výročí založení Společnosti pro otázky menopauzy (SOM) a na ni navazující činnosti Sekce pro otázky menopauzy České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP a České menopauzální a andropauzální společnosti ČLS JEP (ČMAS), založené na ustavující konferenci v Praze ve Světovém dnu menopauzy, 18. října 2002. Příští rok tedy bude dobou bilančování naší převážně úspěšné činnosti. Za námi je 6 vědeckých konferencí s mezinárodní účastí, uspořádaných 3x v Praze (1996, 1998, 2000), 2x v Hradci Králové (2002, 2003) a v Ostravě (2004) a 4 mezioborové celostátní konference v Ostravě (1996, 1999, 2001) a v Olomouci (1997), 9letá existence časopisu Klimakterická Medicína a 6letá existence poradenské telefonní služby Klimakterická linka, sloužící jak laické, tak odborné veřejnosti na území celé České republiky. Všechny tyto aktivity bylo možné realizovat díky farmaceutickým firmám, které pomohly založit a udržet při životě Společnost pro otázky menopauzy, Klimakterickou Medicínu a Klimakterickou linku a podporovaly svojí účastí všechny konference. Jen tak bylo možno dosáhnout toho, že všechny konference byly úspěšné nejen v realizaci odborného, ale i společenského programu. Z pozice zakladatele všech těchto aktivit bych všem spolupracujícím farmaceutickým firmám chtěl poděkovat za léta spolupráce a podpory. Byla a je to především společnost Schering, s.r.o., která nejenže stála u zrodu Společnosti pro otázky menopauzy v Technickém muzeu v Praze dne 27.6.1995 a Klimakterické linky na podzim roku 1998, ale po celou dobu existence časopisu Klimakterická Medicína tento časopis podporovala. To, že řada i významných firem přestala v posledních dvou letech moje aktivity podporovat, chápu nejen jako výsledek neblahého vývoje na poli politiky hormonální substituční léčby, ale i specifické situace v české gynekologii a konečně i jako generační problém. Moje osobní zkušenosti a pocity v tomto směru ale nejsou vůbec důležité. Důležitý je osud klimakterické medicíny jako takové v České republice. Ten, alespoň v příštím roce, vidím v České menopauzální a andropauzální společnosti ČLS JEP (ČMAS) a v Sekci pro otázky menopauzy České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP (SOM).

Tady, zejména na dvou celostátních konferencích ČMAS a SOM ČGPS, vidím malou podporu farmaceutických firem jako něco neblahého, co zasluhuje hlubší

analýzu, pokus o reálné zhodnocení současné situace a případnou změnu politiky společnosti na příští rok.

Otázka koexistence ČMAS a SOM ČGPS

Spolupráce obou společností zde existuje a realizuje se i ve společných konferencích. Otázka další existence sekce a spolupráce s ČMAS záleží ale i na výboru ČGPS. Oprávněně je zdůrazňována určitá podvojnost a je na místě otázka, jak dál. Faktem je, že v řadě zemí Evropy se menopauzální problematikou zabývají dvě i více společnosti, příkladem může být i existence EMAS a FEMS na evropské scéně. Faktem je i to, že duplicitní společnosti národní i mezinárodní vznikly jako konkurenční k realizaci ambicí některých představitelů klimakterické medicíny. V České republice je situace jiná. Obě společnosti ČMAS i SOM mají společného předsedu, který obě společnosti založil a v obou byl zvolen velkou převahou hlasů. Obě společnosti mají řádově stejný počet členů. Činnost obou je dosud více méně duplicitní, což dokládají společné konference. Dosud měli členové SOM stejná práva jako členové ČMAS, slevu 200 Kč na konferenčních poplatcích a zdarma odběr časopisu Klimakterická Medicína.

To se pochopitelně změnilo, ČMAS jako samostatná společnost získává více autority v rámci ČLS JEP a bude jistě společností, která bude mít slovo i v lékové politice Ministerstva zdravotnictví ČR. To všechno jsou úkoly pro budoucnost. Získat postavení a vážnost, které společnosti právem náleží. ČMAS bude usilovat o rozšíření členské základny, protože i ona potřebuje základní finanční prostředky k prosté existenci. Obě společnosti jsou však svým programem shodné jen v gynekologické a urogynekologické problematice menopauzy. Původní plán činnosti obou počítal s činností Sekce pro otázky menopauzy ČGPS, zaměřenou na speciální gynekologickou problematiku, promítající se jak do klimakterické syndromu, tak především do urogenitální oblasti, to znamená do vaginální a urologické symptomatologie. ČMAS jako mezioborová organizace má širší program, vyplývající nejen ze symptomatologie postižení většiny sliznic, ale i z metabolických estrogen-deficitních syndromů osteoporózy a arteriosklerózy, symptomů psychických a sexuálních, aspektů sociálních a ekonomických a navíc velkou a zatím nedocenenou oblast andropauzy. Činnost ČMAS se tedy velmi úzce dotýká andrologie a v budoucnu by se měla významně podílet na založení andrologie jako nového oboru medicíny. ČMAS tedy představuje vyšší etapu, výsledek úsilí o větší subjektivitu a splnění základní podmínky členství v Mezinárodní menopauzální společnosti (IMS). Je dobré, že ČMAS mohla být založena na ustavující konferenci v Praze v roce 2002 za podpory firmy Solvay Pharma s.r.o., a to v době nastupující krize v oblasti HRT. Smutné však je, že většina firem první dvě konference ČMAS v Hradci Králové a v Ostravě buď nepodpořila vůbec, nebo jejich účast byla více méně symbolická s nižší možnou částkou za pronájem výstavní plochy. O to více je třeba poděkovat hlavnímu sponzorovi 6. konference o menopauze v Ostravě firmě Organon s.r.o. a druhému významnému sponzorovi firmě Schering s.r.o. Jim beze sporu patří hlavní dík organizátorů konference. Věřím, že i ostatní firmy, které se často považují za lídry v péči o zdraví

žen, pochopí, že se vyplatí podporovat ČMAS a její aktivity, že se vyplatí podporovat společnost, která důsledně hájí objektivní závěry a informace mezinárodních společností na poli menopauzy, andropauzy a HRT.

Je jistě pozoruhodné, že k menopauzálním aktivitám mají zcela jiný přístup nejen firmy v USA a v západních zemích, ale i na Slovensku. Dokladem toho byl i kongres slovenských a českých osteologů, kde firmy Novartis a Aventis nejen že uskutečnily kvalitní satelitní sympozia, ale sponzorovaly i veškeré společenské aktivity kongresu. Osobně musím konstatovat, že oba tyto mimořádné večery ve mně zanechaly poněkud trpký pocit nad současnou situací ČMAS.

Konference v Ostravě však dokázala, že i s malými prostředky lze uskutečnit úspěšnou konferenci. Pochopitelně to bylo možné i díky mimořádnému úsilí a zájmu přednosta gynekologicko-porodnické kliniky v Ostravě MUDr. Petera Koliby, CSc., jeho sekretariátu, lékařů a sester ostravské kliniky, kteří se všichni podíleli na dobré organizaci, vytvoření příjemné atmosféry a zajištění zdárného průběhu konference. Jim všem vyjadřuji za výbor ČMAS i výbor SOM ČGPS svoje uznání. V roce 2006 se uskutečnily volby do výborů ČMAS i SOM ČGPS. Zvolení můžete být všichni, byl bych rád, aby se členy výborů stali lidé se skutečným zájmem o menopauzu, v případě ČMAS i o andropauzu, lidé, kteří jsou ochotni věnovat čas i svoje peníze na schůze a konference u nás i v zahraničí a kteří nejsou zcela závislí na tom, jestli jim některá firma cestu zaplatí. Byl bych rád, kdyby na stránkách časopisu Klimakterická Medicína probíhala i jakási předvolební kampaň, otevřená diskuze, kdyby se do ní zapojili i ti, kteří pro menopauzu hodně dělají a málo o tom mluví, a že mezi námi takoví jsou, vím z vašich dopisů a telefonátů. Na závěr konference Menopauza a andropauza 2004 v Ostravě jsem řekl, že vy všichni, kteří jste vydrželi do konce konference, a bylo vás asi 50, byste měli být ve výboru ČMAS, myslel jsem to vážně a věřím, že většina z vás bude do výboru kandidovat. Volby v roce 2006 pravděpodobně oddělí ČMAS od SOM, je ale možné, že obě společnosti spojí v jednu. Rozhodnete o tom vy všichni, kteří jste členy jedné nebo druhé společnosti, případně obou.

Jaká bude ČMAS v budoucnosti

Nelze zastírat, že finanční situace ČMAS není růžová a zisk přinášený konferencemi je minimální. Stačí tak na pokrytí nákladů. Snahou výboru ČMAS totiž je dát za co nejmenší cenu co nejvíce, a to jak v odborném, tak společenském programu. Krédem ČMAS není na konferencích vydělávat, ale dávat kvalitní informace a umožnit kvalitní zážitky ve společenském programu, který navíc doposud byl v ceně konferenčního poplatku. Co víc ještě může ČMAS a SOM ČGPS pro svoje členy udělat?

Tento program se daří realizovat i za cenu toho, že konference se konají v Hradci Králové a v Ostravě, kde díky osobním kontaktům lze získat pro organizátory i účastníky příznivé ceny a konference organizovat i přes minimální podporu většiny farmaceutických firem. Pokud někdo z Vás najde možnost, jak konferenci organizovat jinde nebo jinak, předložte prosím svůj návrh výboru společnosti, třeba pro

střednictvím adresy Klimakterické medicíny nebo e-mailem. Každý námět bude vítán, pokud bude reálný a finančně přijatelný.

Malý příjem má ČMAS i z členských příspěvků. Věřím, že to většina členů ČMAS s porozuměním pochopila, že příspěvek 500 Kč byl pro začátek nezbytný. Přesto řada členů ze společnosti vystoupila z důvodu vysokého členského příspěvku. Je žalostné, že 500 Kč na rok bylo pro někoho příliš pro podporu dobré věci. Suma, která představuje půl nádrže benzínu v autě nebo skromnou večeři pro dva v průměrné restauraci, byla důvodem k vystoupení z odborné společnosti. Kam až došla naše medicína? V této ceně byla navíc započtena cena Klimakterické medicíny i s poštovním a sleva 200 Kč na sjezdových poplatcích konferencí o menopauze. I tak se snažíme podporovat vzdělávání a vzájemná setkávání na konferencích. Přes tuto kritickou situaci výbor ČMAS rozhodl učinit některé kroky, které by podpořily větší zájem o členství u lékařů, dalších vysokoškoláků ve zdravotnictví a středních zdravotnických pracovníků.

Jaké kroky to jsou: od roku 2005 snížení členských příspěvků na 400 Kč u lékařů ve věku 35 let a výše, 200 Kč do věku 35 let, stejně u jiných zdravotnických vysokoškoláků, 200 Kč u středních zdravotnických pracovníků ve věku 35 let a výše, do 35 let 100 Kč, u důchodců bez členského příspěvku.

Od ledna 2005 bude mít ČMAS sekretářku, zlepší se tak organizace a komunikace se členy.

Podle svých možností bude ČMAS přispívat na účast svých členů na zahraničních konferencích a kongresech za předpokladu, že půjde o aktivní přednáškovou účast a že žadatelé nebudou sponzorováni odjinud. ČMAS bude doporučovat své členy k odměnám a zahraničním cestám i na bázi jiných odborných společností.

I nadále budou členové ČMAS dostávat časopis Klimakterická medicína zdarma a budou mít 200 Kč slevu na poplatcích konferencí ČMAS.

Aktuální informace ze společnosti budou dostupné na internetové adrese: www.meno-andro.cz. Na této adrese budou dostupné i aktuality z časopisu Klimakterická medicína. Výhledově bude časopis mít svoje samostatné webové stránky. Klimakterická medicína by se měla stát oficiálním časopisem ČMAS, tak jako tomu je u mnoha národních menopauzálních společností v zahraničí.

K časopisu Klimakterická medicína

Časopis vychází od roku 1996, obsahoval vždy aktuální informace především z oblasti estrogenního deficitu u žen, HRT, ale i z oblasti fytohormonů a fytoestrogenů v podobě cyklu šesti přehledných článků pod souborným názvem Hormony zelené medicíny.

Časopis si nečinil nárok být časopisem vědeckým, spíše se zaměřoval na praktické aspekty menopauzy a andropauzy, na přehledná hodnocení literatury a mezinárodních konferencí.

V roce 2003 časopis prodělal krizi a dostal se na pokraj existence. Jednání s některými nakladatelstvími byla neúspěšná, o vydávání neměla zájem ani Česká lékařská společnost JEP. Jeho zisky nejsou velké a tudíž není pro

potenciální nakladatele zajímavý. Na žádosti o podporu časopisu většina adresátů ani neodpověděla. Inu i Klimakterická Medicína poznala pravdivost přísloví „v nouzi poznáš přítele“. Přitom jde o jediný časopis v České republice zaměřený na téma menopauzy a andropauzy, na širokou problematiku diagnostiky a léčby potíží stárnoucích lidí. Řeklo by se potřebná témata, ale pro byznys zdánlivě úzká a nezáživná. O přitažlivost a záživnost se časopis snažil i kvalitou papíru a vybranými obrazovými přílohami. Na této kvalitě nemíníme nic měnit. Změna bude patrná v náplni časopisu. Prostor pro publikace dává mnoha oborům, dává prostor i pro články o nových lécích, a to jak z literárních přehledů, tak z vlastních výsledků. Obsahuje aktuální a shrnující zprávy z mezinárodních menopauzálních a andropauzálních společností, zejména NAMS, EMAS, FEMS a IMS, obsahuje i informace o hlavních mezinárodních konferencích zaměřených k problematice menopauzy a andropauzy, ale i osteoporózy a dalších metabolických rizik stárnoucích lidí. Stále ovšem chybí komunikace se čtenáři. Rádi bychom dali prostor široké diskuzi nad spornými případy, nad vhodností či nevhodností způsobu léčby, nebo v čem potřebujete poradit. Diskuze by mohla být adresná nebo podle vašeho přání anonymní, ale jistě by prospěla všem, protože nejasností a chyb je stále hodně. Dokumentační materiál Klimakterické linky, telefonní služby, která od roku 1998 za cenu běžného telefonního hovoru umožňuje informaci o ženském i mužském klimakteriu po telefonu každému, lékařům i pacientům v celé republice, to dokazuje.

Věřím, že se časopis podaří vyvést z krize a že nezanikne. Naopak v plánu je rozšířit počet čísel za rok a zvýšit náklad. Měl by být dostupný všem gynekologům, pokud o něj projeví zájem. Problémem zůstává, jak gynekology přesvědčit, aby si přečetli alespoň ty nejzákladnější informace v době, kdy jsou zavaleni přemírou gynekologických časopisů. Tady je třeba zdůraznit jedinečnost časopisu ve sporných otázkách hormonální a nehormonální léčby. Mít názor a umět dát informaci, odpovídající situaci konce roku 2004, se lze těžko dočíst v jiných časopisech. Přitom chyby, kterých se dopouštějí někteří gynekologové v preskripci HRT, jsou dnes již nepochopitelné a po 10leté intenzivní činnosti na poli vzdělávání o menopauze a HRT neuvěřitelné. Program doškolení, program kreditů plánovaný s přechodem k jedné atestaci od 30. 6. 2005, by měl zahrnovat i kredity za menopauzu a HRT. Tak, jak tomu je v USA již několik let. Bez certifikátu NAMS, opravňujícího HRT léčit a v této oblasti vzdělávat jiné, se dnes lékař v USA těžko obejde. Bylo a je módou přebírat z USA do českého zdravotnictví ledados, většinou to, co jen zmnožuje administrativu a komplikuje život sestřám, ale ze systému doškolení a vzdělávání lékařů jsme toho mnoho nevyužili. V konkurenci soukromých ordinací se v USA bez potřebných certifikátů nikdo neobejde. U nás ucelenější systém vzdělávání o menopauze představují především roční konference o menopauze a časopis Klimakterická Medicína. Konference ČMAS a SOM mají v systému doškolení vysoké kreditní ohodnocení – 30 kredity.

V poradně Klimakterické linky se téměř pravidelně přesvědčuji o tom, že řada našich gynekologů, a to i z velkých pražských pracovišť, ustrnula u své první či druhé atestace

a stále ještě provádí kastrace žen ve fertlím věku z důvodu ochrany před karcinomem ovaria, řada gynekologů dává kombinovanou estrogen-progestogenovou HRT ženám bez dělohy z důvodu ochrany před karcinomem prsu, řada neví, že k individuální léčbě máme výběr preparátů HRT větší než v USA a podávají pacientkám nevhodné léky s nežádoucími účinky, řada dalších straší ženy rakovinou prsu, atd. Všechny tyto případy je třeba mapovat a lékaře přesvědčit o nutnosti trvalého vzdělávání, dodržování postupů lege artis a hlavně vyvarování se nepravdivých nebo polopravdivých informací. Vždyť jen v oblasti HRT se informace a doporučené postupy mění z roku na rok. Socialistická medicína je za námi a naši pacienti si to pomalu začínají uvědomovat.

Postavení ČMAS v České lékařské společnosti J.E. Purkyně

ČMAS se svojí členskou základnou 217 platících členů není malou společností. Počtem členů stojí zhruba uprostřed všech společností, sdružených v České lékařské společnosti Jana E. Purkyně. Zajímavé je srovnání s Evropskou menopauzální a andropauzální společností (EMAS), která má počet členů jen o něco vyšší než ČMAS. Severoamerická menopauzální společnost (NAMS), která je mezioborová a otevřená všem vysokoškolákům a středoškolákům se zájmem o menopauzu a má výraznou mezinárodní členskou platformu, má celkem 2000 členů, což při velikosti Spojených států naznačuje příznivou pozici ČMAS v podmínkách České republiky. Přesto je třeba usilovat o rozšíření členské základny. ČMAS je společnost otevřená i pro střední zdravotní pracovníky, usilujeme o zapojení praktických lékařů a lékařů všech oborů, které se svojí praxí podílejí na zdravotní péči o stárnoucí pacienty – ženy i muže. Založení ČMAS v rámci České lékařské společnosti J.E. Purkyně byl bezesporu úspěch, jemuž předcházelo několikaleté úsilí, byl to ale i začátek zatím nelehké cesty, která je potřebná pro odpovídající orientaci a znalost všech lékařů a v konečném důsledku žádoucí pro schopnost lékaře objektivně komunikovat s pacienty a správně, podle současných vědeckých závěrů, pacienty informovat a léčit. Toho lze dosáhnout jen trvalým vzděláváním. Tuto možnost nabízí členství v ČMAS v přehledné a aktuální formě na svých konferencích i na stránkách Klimakterické Medicíny.

S poděkováním za vaši podporu, kterou jste projevili i velkou účastí na 6. konferenci o menopauze v Ostravě, bych vám chtěl popřát hodně zdraví, optimizmu a úspěchů v roce 2005 a co nejrdečněji vás pozvat na 7. konferenci o menopauze s mezinárodní účastí do Hradce Králové a do Kuksu, kde by mělo proběhnout satelitní, případně konkurenční sympozium konference a kulturně-společenský program, laděný do barokní doby hraběte Šporka a sochaře Matyáše Brauna. Věřím, že i tato konference vám přinese něco nového a zajímavého jak v odborné, tak v kulturní oblasti a stane se důstojným zhodnocením naší 10leté činnosti.

*Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.
předseda ČMAS ČLS JEP
předseda SOM ČGPS ČLS JEP*

Kostní denzita a dlouhodobá HRT u žen v postmenopauze

I. Šormová, J. Donát

Porodnická a gynekologická klinika LF a FN
v Hradci Králové, přednosta doc. MUDr. J. Tošner, CSc.

Souhrn

Cílem naší epidemiologické studie bylo zhodnotit zdravotní stav postmenopauzálních žen s dlouhodobou hormonální léčbou a porovnat jej se zdravotním stavem kontrolní skupiny bez hormonální léčby, se zaměřením na metabolický estrogen-deficitní syndrom a jeho vliv na riziko osteoporózy. Pomocí denzitometrického vyšetření jsme srovnávali hodnotu T-skóre v oblasti bederní páteře (L1-L4) a hodnotu T-skóre v krčku kosti stehenní. S kontrolou jsme porovnali ženy užívající estrogen-progestinovou terapii a estrogenovou terapii, které jsme dále rozdělili dle způsobu podání HT (perorální, parenterální) a dle doby léčby (5-10 let, nad 10 let). Zjistili jsme protektivní vliv hormonální terapie na úbytek kostní hmoty v oblasti bederní páteře. Léčená skupina měla vyšší T-skóre oproti kontrole ($p < 0,05$). V oblasti krčku kosti stehenní jsme tento vliv neprokázali. Na hranici statistické významnosti bylo vyšší T-skóre u dlouhodobě léčené skupiny oproti kontrole. Výsledky naznačují, že hormonální terapie má pozitivní vliv na kostní denzitu především v oblasti bederní páteře, zatímco významně neovlivňuje kostní hmotu v oblasti krčku kosti stehenní.

Summary

The aim of our study was to review health state in postmenopausal women with long-term hormone replacement therapy and compare it with health state in postmenopausal women without hormone treatment with focus on metabolic estrogen-deficiency syndrom and its influence on the risk of osteoporosis. Due to dual X-ray absorptiometry we determined bone mineral density (T-score) in the area of the lumbar vertebrae L1-L4 and the femoral neck. We compared with controls women on estrogen-progestin therapy and estrogen therapy, which we divided according to the route of administration (oral, parenteral) and according to the duration of treatment (5 to 10 years, more than 10 years). In our evaluation of T-score we found statistically significant differences in the region of the lumbar spine. T-score was in a statistically significantly better condition in the treated group than in the controls ($p < 0,05$). In the region of the femoral neck we found no statistically significant differences between both groups. At the limit of statistical significance was a higher T-score in long-term HT of more than 10 years than in the controls. Our results indicate that use of hormone replacement therapy in postmenopausal women may be of benefit on bone mineral

density, especially in the area of the lumbar spine, whereas does not influence significantly bone mineral density in the femoral neck.

Úvod

K metabolickému syndromu estrogenního deficitu patří vedle kardiovaskulárního onemocnění i osteoporóza. Výskyt osteoporózy spojené se zlomeninami významně narůstá s věkem a jeví závislost na pohlaví. Rizikovými faktory pro postmenopauzální osteoporózu jsou ovariální insuficience ve fertilním věku, předčasná menopauza, stavy po chirurgické a radiační kastraci, subjektivní a objektivní příznaky estrogenního deficitu, ostatní obecné rizikové faktory pro osteoporózu – kouření, nadměrné pití alkoholu a černé kávy, nízká tělesná hmotnost, nedostatek pohybu, nízký obsah vápníku v potravě, nedostatek vitamínu D a slunečního záření, osteoporóza v rodinné anamnéze, bílá rasa, dlouhodobé užívání kortikoidů, antikoagulancia, imunosupresiva, některá antikonvulziva nebo některé interní choroby (hyperthyreóza, hyperparathyreóza, krevní nemoci) (4).

Nejzávažnější komplikace osteoporózy – fraktura proximálního femuru – postihuje v USA 17,5 % bílých žen a 6 % bílých mužů. Na následky zlomeniny umírá do 6 měsíců 15 % žen, přežívající ženy mají významně sníženou kvalitu života, zhruba polovina již není schopna normálně chodit a jedna třetina žen vyžaduje trvalou ústavní péči (přehled 5). V České republice je osteoporózou ohroženo kolem 350 000 žen ve věku 55-70 let (mají osteopenii) a téměř stejný počet žen ve věku nad 65 let má osteoporózu (12).

Osteoporóza může probíhat klinicky němě a může se projevit až zlomeninou, nebo se může projevat bolestmi páteře, dlouhých kostí a kloubů. Predilekční místa zlomenin jsou distální předloktí, páteř a proximální femur. Zlomenina distálního předloktí, nejčastěji Collesova zlomenina, je nejběžnější zlomenina u žen mladších 75 let. Zlomeniny obratlů se vyskytují asi u jedné čtvrtiny žen starších 60 let a u poloviny žen starších 75 let. Mohou vzniknout následkem i jen malého tlaku, způsobují bolesti v zádech, nahrbení postavy, omezení pohyblivosti, někdy dechové a zažívací obtíže. Jsou příčinou snižování tělesné výšky asi o 4 cm za 10 let a typického držení těla starých žen. Nejčastěji postižené obratle jsou Th12 a L1-L3 (4,5).

Měření kostní hmoty je indikováno u žen s rizikovými faktory pro osteoporózu, pokud ovlivní rozhodování o další léčbě (13). V současné době je preferována dvoufotonová rentgenová absorpciometrie (DXA), a to minimálně ve dvou místech skeletu – lumbální páteř a proximální femur. Osteoporózu detekujeme v lumbální páteři dříve, proto je ke stanovení diagnózy osteoporózy toto vyšetření dostačující (4).

Soubor a metodika

Soubor tvořilo 101 postmenopauzálních žen, které užívaly hormonální substituční léčbu (HT) a 99 postmenopauzálních žen v kontrolní skupině bez hormonální léčby. Ženy s HT byly pacientky klimakterické poradny Porodnické a gynekologické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci

Králové ve věku 50–80 let (průměr 62,42 roků), které byly minimálně 5 let po menopauze a užívaly minimálně 5 let buď samotné estrogenu (ET) nebo kombinaci estrogenu s progestinem (EPT) na základě faktu, zda byly po hysterektomii či nikoliv. Tyto ženy užívaly průměrně 9,69 roků hormonální terapii, byly průměrně 13,75 roků po menopauze, měly průměrný BMI 25,28 a podle anamnézy mezi nimi bylo 6 žen s diabetem mellitem (5,9 %), 51 žen s hypertenzí (50,5 %) a 13 žen s ICHS (13,13 %).

Kontrolní skupinu tvořily ženy ve věku 51–78 let (průměr 62,98 roků), byly minimálně 5 let po menopauze a nežívaly žádnou hormonální substituční léčbu v současnosti ani v posledních 5 letech. Tento soubor tvořily ženy z Penzionu pro důchodce, Domova důchodců v Hradci Králové a pacientky Porodnické a gynekologické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové, které byly vyšetřeny v den přijetí k hospitalizaci pro gynekologickou nezářlivou indikaci. Ženy v kontrolní skupině byly průměrně 14,41 roků po menopauze, měly průměrný BMI 27,34 a podle anamnézy mezi nimi bylo 17 žen s diabetem mellitem (17,2 %), 55 žen s hypertenzí (55,6 %) a 13 žen s ICHS (12,87 %).

Abychom zjistili eventuální vliv gestagenů na sledované parametry, rozdělili jsme ženy s hormonální substitucí (HT) na 2 skupiny: 1. ženy s kombinovanou estrogen progestinovou terapií (EPT) a ženy se samotnou estrogení terapií (ET), pokud byly po hysterektomii. Celkem bylo vyšetřeno 61 žen s EPT a 40 žen s ET. V EPT/ET skupině jsme rozdělili ženy na základě způsobu podání hormonální substituce za poslední 2 roky do 2 podskupin: 1. ženy s perorální hormonální léčbou (n=35), 2. ženy s parenterální hormonální léčbou (transdermální, perkutánní, intranasální) (n=66). Jako poslední užitečné rozdělení se nám jeví rozdělení dle délky užívání HT na: 1. 5–10 let (n=77), 2. nad 10 let (n=24).

Tato epidemiologická sonda zahrnovala jednorázové vyšetření všech žen se zaměřením na riziko osteoporózy.

Na zhodnocení rizika osteoporózy jsme použili vyšetření kostní denzity – DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry). Srovnávali jsme průměrnou hodnotu T-skóre v oblasti bederních obratlů L1–L4 a krčku kosti stehenní. Vyšetření jsme provedli u žen, které neměly kontraindikace vyšetření a na vyšetření se dostavily. Výsledky densitometrického měření byly hodnoceny atestovaným lékařem se zkušeností s hodnocením DXA. Některé stavy (výrazná skolióza, statické a degenerativní změny, kompresivní fraktury obratlů hodnocené L páteře, obezita, stavy po kongenitálních luxacích (kyčelní kloub) vedou k nadhodnocení BMD, a proto jsme tyto problematicky hodnotitelné nálezy do souboru nezařadili, se snahou eliminovat falešně nadprůměrné hodnoty BMD. Rovněž jsme neprováděli vyšetření krčku proximálního femuru u žen s totální náhradou kyčelního kloubu.

Statistickou analýzou byly vyšetřované ženy srovnávány v kvantitativních a kvalitativních parametrech podle následujícího schématu:

- Podle druhu léčby (HT : K, EPT : K, ET : K, EPT : ET), kdy K= kontrola,
- Podle způsobu podání (P-HT : T-HT : K, P : T : K pro EPT, P : T : K pro ET), kdy P = perorální, T = parenterální (transdermální, perkutánní, intranasální),

- Podle délky užívání (HT : K pro KL, HT : K pro DL), kdy KL = krátkodobá léčba (5–10 let), DL = dlouhodobá léčba (nad 10 let).

Statistické zpracování bylo provedeno statistickým softwarem NCSS 2004, Statistica a programem na výpočet Fisherova přesného testu.

Pro porovnání sledovaných kvantitativních parametrů byla použita Kruskal-Wallisova analýza rozptylu s mnohonásobným porovnáním – pro porovnávání 3 skupin a dvouvýběrový t-test, případně neparametrické testy (Mann-Whitney U test, Kolmogorov-Smirnovův test) – pro porovnání 2 skupin. Zvolená hladina významnosti byla $\alpha=0,05$.

Pro porovnání sledovaných kvalitativních parametrů byl použit χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce, při očekávaných četnostech menších jak pět byl použit Fisherův přesný test.

V tabulkách jsou prezentovány buď absolutní a procentuální četnosti výskytu nebo mediány a minimum s maximem (kde nebyl splněn předpoklad normality).

Výsledky

Obě skupiny – léčená HT i kontrolní – byly velmi podobné věkem i počtem žen zařazených do sledování. Průměrný věk menopauzy byl 50 roků a nelišil se v EPT a kontrolní skupině, což odpovídá literárním údajům (16). Věk menopauzy ve skupině s ET byl nižší na hladině významnosti $p<0,01$ v porovnání s EPT skupinou a v porovnání s kontrolní skupinou ($p<0,05$). Tento rozdíl je dán především arteficiálně navozenou menopauzou.

Tabulka 1 ukazuje podíl případů osteoporózy u vyšetřovaných skupin. Při srovnání dle druhu a doby léčby nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění. Při srovnání skupin dle způsobu podání byl výsledek na hranici statistické významnosti pro výskyt osteoporózy v rámci ET skupiny (tabulka 2), $p=0,060321$. Závislost byla způsobena hlavně nulovým počtem žen s osteoporózou u perorální formy podání oproti kontrole.

Tab. 1: Osteoporóza – dle druhu léčby.

Skupina	Ne	Ano	Celkový součet	% Ne	% Ano
HT	74	27	101	73,3	26,7
K	65	34	99	65,7	34,3
Celkový součet	139	61	200	69,5	

Tab. 2: Osteoporóza – dle způsobu podání pro ET skupinu.

Skupina	Ne	Ano	Celkový součet	% Ne	% Ano
ET-P	10	0	10	100	0
ET-T	22	8	30	73,3	26,7
K	65	34	99	65,7	34,3
Celkový součet	97	42	139	69,8	

V případě kostní minerální density jsme sledovali statisticky významné rozdíly v oblasti bederní páteře obratlů L1-L4 (tabulka 3, graf 1). HT skupina měla vyšší T-skóre oproti kontrole ($p < 0,05$), statistická významnost u ET skupiny oproti kontrole byla hraniční ($p = 0,0788$). Nejvýraznější rozdíl byl při perorálním podání v rámci ET skupiny ($p < 0,05$), celkově dosahovala perorální léčba hodnoty T-skóre na hranici statistické významnosti ($p = 0,097$) s kontrolní skupinou (tabulka 4, graf 2). Na hranici statistické významnosti bylo vyšší T-skóre u žen léčených nad 10 let ($p = 0,0788$) oproti kontrole (tabulka 5).

Tab. 3: T-skóre - L1-L4 - dle druhu léčby.

Skupina	Počet	Medián	Min	Max
HT	87	-1,22	-4,05	0,93
EPT	53	-1,44	-4,05	0,55
ET	34	-1,12	-3,40	0,93
K	80	-1,80	-4,20	

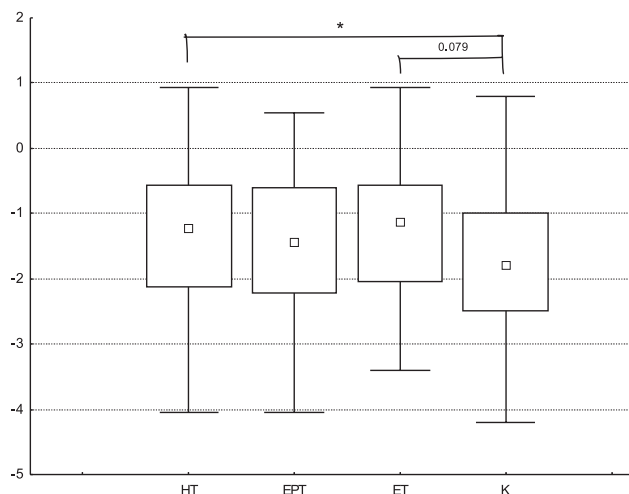
Tab. 4: T-skóre - L1-L4 - dle způsobu podání.

Skupina	Způsob podání	Počet	Medián	Min	Max
HT	P	28	-0,81	-3,30	0,93
	T	59	-1,33	-4,05	0,83
EPT	P	21	-1,58	-3,30	0,55
	T	32	-1,42	-4,05	0,46
ET	P	7	-0,30	-2,04	0,93
	T	27	-1,16	-3,40	0,83
K		80	-1,80	-4,20	

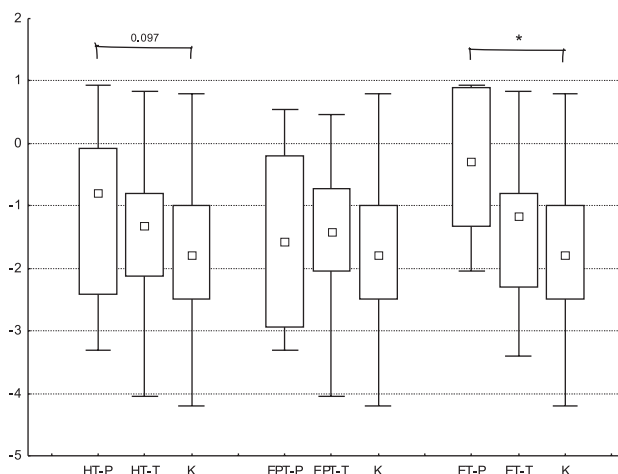
Tab. 5: T-skóre - L1-L4 - dle doby léčby.

Skupina	Počet	Medián	Min	Max
HT				
HT 5-10 let	67	-1,14	-4,05	0,90
HT nad 10 let	20	-1,76	-3,66	0,93
K	80	-1,80	-4,20	

Graf 1: T-skóre - L1-L4 - dle druhu léčby.



Graf 2: T-skóre - L1-L4 - dle způsobu podání.



V oblasti krčku proximálního femuru (neck) nevykazovaly hodnoty T-skóre statisticky významné rozdíly mezi sledovanými skupinami (tabulka 6,7,8).

Tab. 6: T-skóre neck - dle druhu léčby.

Skupina	Počet	Medián	Min	Max
HT	94	-1,48	-3,80	1,4
EPT	57	-1,20	-3,80	1,4
ET	37	-1,65	-3,79	0,8
K	86	-1,50	-3,20	

Tab. 7: T-skóre neck - dle způsobu podání.

Skupina	Způsob podání	Počet	Medián	Min	Max
HT	P	31	-1,12	-3,17	0,72
	T	63	-1,65	-3,80	1,40
EPT	P	23	-1,20	-3,17	0,72
	T	34	-1,46	-3,80	1,40
ET	P	8	-1,11	-2,35	-0,07
	T	29	-1,73	-3,79	0,80
K		86	-1,50	-3,20	

Tab. 8: T-skóre neck - dle doby léčby.

Skupina	Počet	Medián	Min	Max
HT 5-10 let	74	-1,20	-3,80	1,40
HT nad 10 let	20	-1,76	-3,13	0,69
K	86	-1,50	-3,20	

Mezi oběma sledovanými skupinami nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu fraktur proximálního femuru, bederních obratlů a předloktí.

Diskuse

Hormonální substituční terapie představuje podle současných vědeckých závěrů dobrou indikaci k prevenci

a léčbě postmenopauzální osteoporózy. Tolik diskutovaná studie WHI jasně prokázala statisticky významné snížení výskytu fraktur femuru a páteře po 5leté léčbě u žen v postmenopauze (2,16). Relativní riziko zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlů bylo 0,66 (-5 žen na 10 000 za rok). Byla to první randomizovaná studie, která jednoznačně a na velkém počtu žen potvrdila dosavadní výsledky epidemiologických studií o preventivním účinku estrogenů vůči osteoporotickým zlomeninám. Větev se samotnými estrogeny ve studii WHI, jejíž výsledky byly zveřejněny začátkem roku 2004, potvrdila pozitivní výsledky 1. větve WHI studie v protektivním vlivu HT na kost, ve smyslu snížení rizika postmenopauzálních fraktur krčku kosti stehenní (9). Výsledky 3leté studie PEPI (14,15) ukázaly pozitiva hormonální terapie. Ve vztahu ke kosti pozorování naznačila, že vysazení HT po 3leté léčbě nemá za následek ani urychlenou ztrátu kosti, ani další nárůst minerálové hustoty kosti (6). Nedávná prospektivní epidemiologická studie Baggera a kol. (1) zjistila, že i krátkodobá HT (2–3 roky) má pozitivní vliv na kostní hmotu a riziko fraktur je nižší dokonce 15 let po přerušení léčby.

Odhaduje se, že polovina kostní ztráty, ke které u žen dochází stárnutím, je podmíněna menopauzou. Model kostní ztráty předpokládá existenci dvou příčinných procesů – zvýšenou látkovou přeměnu v kosti a nerovnováhu kostní přestavby. Vlivem estrogenního deficitu dochází ke snížení absorpce vápníku, zvýšení citlivosti osteoklastů na parathormon, a tím deficit estrogenů spolu se sekundárním hyperparathyreoidismem způsobují zvýšenou látkovou přeměnu v kosti. Kouřením cigaret také dochází k rychlejší konjugaci a metabolickému vylučování estrogenů (přehled 4,5,7). Stupeň ztráty kostní hmoty je vyšší u štihlých až hubených žen a u kuřáček. Je to dáno schopností tukové tkáně měnit androgeny na estrogény takzvanou periferní konverzí a antiestrogenním účinkem cigaretového kouře.

Kostní hmota dosahuje své vrcholné hodnoty u žen ve věku 25–40 let. Průměrná rychlost ubývání kostní hmoty po tomto vrcholu je 0,5–1 % za rok, avšak během 5 let po menopauze je roční úbytek kostní hmoty 2–6 % (10). Udává se, že se průměrný úbytek kostní hmoty u žen ve věku 70 let pohybuje od 30 do 50 % (přehled 8). Celoživotní riziko zlomeniny proximálního femuru je u bílých žen 15 % (4,5).

Snížení kostní hmoty až o 1 směrodatnou odchylku pod průměrnou hodnotu zjišťovanou u 35 % zdravých mladých žen je v mezích normy. Úbytek o 1–2,5 T-skóre se označuje jako osteopenie. Teprve úbytek kostní hmoty vyšší než o -2,5 T-skóre svědčí pro osteoporózu (přehled 13). Co se týče vztahu kostní denzity a rizika fraktur, výsledky longitudinální observační studie NORA (The National Osteoporosis Risk Assessment) (11) nepotvrdily, že by kostní denzita sama o sobě predikovala riziko fraktur.

Při tvorbě požadavků na vstupní kritéria jsme zvolili ženy minimálně 5 let po menopauze a minimálně s 5letou hormonální substituční terapií, kdy už lze očekávat signifikantní vliv menopauzy nebo 5letý vliv hormonální substituční léčby na metabolický estrogen-deficitní syndrom.

Na základě hodnot T-skóre denzitometrického vyšetření jsme stanovili výskyt osteoporózy u obou sledovaných skupin, přičemž jsme nezjistili statisticky významný rozdíl

mezi léčenou a kontrolní skupinou. Určité diagnostické rozpaky při určování osteoporózy způsobily nejasné nálezy denzitometrického vyšetření především v oblasti bederní páteře. Nadhodnocené výsledky T-skóre byly nejčastěji způsobeny zahuštěním kostní hmoty degenerativními procesy bederní páteře, obezitou, nebo dokonce frakturami obratlů. Zlomeniny obratlů by bylo třeba potvrdit rentgenovým vyšetřením, abychom předešli falešně negativním výsledkům. Rentgenové vyšetření jsme z technických důvodů neprováděli a tyto nejasné nálezy jsme proto do hodnocení nezařadili.

Při hodnocení kostní denzity (T-skóre) jsme shledali statisticky významné rozdíly v oblasti bederní páteře. Léčená skupina měla statisticky významně lepší stav kostní denzity oproti kontrole a především při perorálním podání v ET skupině. Na hranici statistické významnosti byla i vyšší kostní denzita u dlouhodobé HT nad 10 let oproti kontrole. V oblasti krčku kosti stehenní jsme nezaznamenali statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami. V průměru byly všechny ženy v pásmu osteopenie.

Nejvyšší prevalence vertebrálních deformit je ve Skandinávii. Údaje EFFE (3) ukazují, že mezi některými zeměmi Evropy jsou až trojnásobné rozdíly, což naznačuje, že faktory životního prostředí nebo faktory genetické by mohly být více důležité než faktory odvislé od estrogenního deficitu a gonadálního stavu.

Závěr

Výsledky naší epidemiologické sondy vypovídají o protektivním vlivu hormonální terapie na úbytek minerální kostní hmoty v oblasti bederní páteře. V oblasti krčku kosti stehenní jsme tento vliv nepotvrdili. Současné poznatky, kontroverze a debaty o hormonální terapii mění náš pohled směrem k nutnosti individualizace léčby dle jednotlivých potřeb a preferencí každé ženy, ve smyslu optimálního nastavení typu, dávky a způsobu podání hormonální substituční terapie, ale nutná je rovněž i úprava životního stylu a ostatní medikace.

Literatura

1. Bagger, Y.Z., Tanko, L.B., Alexandersen, P. et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures; the PERF study. *Bone*, 2004, vol. 34, s.728–735.
2. Cauley, J.A., Robbins, J., Chen, Z. et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *J Am Med Assoc*, 2003, vol. 290, s. 1729–1738.
3. Donát, J. Osteoporóza v Evropě a Evropská nadace pro osteoporózu. *Klimakterická medicína*, 1996, vol. 1, č. 2, s. 30–31.
4. Donát, J. Hormonální substituční terapie. Hradec Králové, DoMeNa, 1999.
5. Donát, J. Perimenopauza, menopauzální přechod v klinické praxi. DoMeNa, Praha, 2001.
6. Greendale, G.A., Espeland, M., Slone, S. et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the postmenopausal estrogen/progestin (PEPI) safety follow-up study. *Arch Int Med*, 2002, vol. 162, s. 665–672.
7. Menopause Curriculum, Core Study Guide. The Nord American Menopause Society, USA, 2000.
8. Mishell, D.R. Postmenopausal health risk: From statistics to patient assessment. Symposium Navigating the postmenopausal years, spon-

- zored by the Institute for Continuing Healthcare Education, New Orleans, Louisiana, 1998.
9. The North American Menopause Society issues initial reaction to termination of estrogen-only arm of the women's health initiative, Cleveland, 3/2004.
 10. Samsioe, G. Osteoporosis. In: A profile of the menopause. G. Samsioe, ed., GSB-Tryk A/S, 1995, s.71-83.
 11. Siris, E.S., Chen, Y.T., Abbott, T.A. et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch intern Med, 2004, vol.164, s.1108-1112.
 12. Štěpán, J. Zdravotní, sociální a ekonomické aspekty osteoporózy. Zdravotnické noviny/Lékařské listy, vol. 25, 1998.
 13. Štěpán, J. a spol. Návrh systému péče o nemocné s osteoporózou. Klimakterická medicína, 1996, vol.1, č. 2., s. 32-36.
 14. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen /progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the

- Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Jama 1995, vol. 273, s. 199-208.
15. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. J Am Med Assoc, 1996, vol. 276, s. 1389-1396.
 16. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002, 288 (3), s.321-333.

MUDr. Irena Šormová, PhD.

Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové

Kombinace fytohormonů a sójových fytoestrogenů v léčbě klimakterického syndromu

J. Donát, I. Šormová

Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové

Souhrn

Cílem naší pilotní studie bylo posoudit krátkodobý účinek kombinace sójových fytoestrogenů, Cimicifugy racemosa a včelích produktů (EstroMenox) na akutní menopauzální symptomy u žen s klimakterickým syndromem.

Souboru 21 žen ve věku 46-67 let byly podávány sójové fytoestrogeny v denní dávce 140 mg a Cimicifuga racemosa v denní dávce 40 mg po dobu 12 týdnů a klimakterické symptomy byly hodnoceny Kuppermanovým indexem. Ženy byly hodnoceny za 4 a 12 týdnů po zahájení léčby. Ze symptomů největší zlepšení bylo u návalů horka (snížení o 45 %), psychických potíží (snížení o 34 %) a u pocení (snížení o 25 %) po 12 týdnech léčby. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky a 18 žen se rozhodlo v léčbě pokračovat (85,7 %). Originální kombinace sójových fytoestrogenů, C. racemosa a včelích produktů může zlepšovat menopauzální symptomy u pre-, peri- a postmenopauzálních žen.

Summary

Objective of our pilot study was to see short-term effect of combination of soy phytoestrogens, Cimicifuga racemosa and bee products (EstroMenox) on menopausal symptoms of women with climacteric syndrome. Twenty one women between age 46-67 years were given soy phytoestrogen in the dose 140 mg and C.racemosa in the dose 40 mg daily for 12 weeks and pre and posttreatment menopausal symptoms were evaluated using Kupperman index. The women were followed up at 4 and 12 weeks after initiation of therapy. The symptoms that could be reduced are hot flushes as the most (45 %), psychological complaints

(34 %) and sweating (25 %) in 12 weeks of therapy. There were no side effects of the therapy and 18 women (85,7 %) decided to continue the therapy. Original combination of soy phytoestrogens, C. racemosa and bee products can reduce menopausal symptoms in climacteric pre-, peri- and postmenopausal women.

Úvod

V posledních 2 letech, po zveřejnění a nebyvalé medializaci výsledků studií Women's Health Initiative (WHI) a UK Million Women Study (MWS), došlo k nárůstu prodeje a užívání fytoestrogenů a fytohormonů. Jejich prodej zaznamenává v USA obrovskou částku 1,8 miliard USD a zhruba 67 % Američanů užívá během života nějaký lék alternativní medicíny (1). V Evropě mají v propagaci alternativní medicíny zvláštní postavení kongresy Menopause-Andropause-Anti-aging ve Vidni (2). Fytoestrogeny a fytohormony jsou preferovány v Asii, o čemž svědčil i program 2. vědeckého mítinku Asijsko-pacifické menopauzální federace v Pattaye v březnu 2004 (3). Fytoestrogeny a fytohormony jsou většinou kategorizovány jako potravinové doplňky a v podstatě nemají preskripční omezení. To ovšem neznamená, že je možno je podávat zcela naslepo a bez omezení. Randomizovaných studií s fytoestrogeny a fytohormony je málo vzhledem k tomu, že různé preparáty mají různé techniky extrakcí z rostlin, mají různé koncentrace a různé složení. Monopreparátů je málo, většinou jsou doplňovány nebo kombinovány s jinými doplňky, které mají za úkol rozšiřovat nebo potencionovat jejich účinek. Při studiu účinku fytoestrogenů a fytohormonů se naskýtají některé aktuální otázky, ke kterým by měl směřovat současný výzkum. Jsou studovány:

- vliv na akutní symptomy klimakterického syndromu
- možný vliv na úbytek kosti po menopauze
- vliv na lipidový metabolismus a kardiovaskulární riziko
- kanceroprotektivní účinky
- riziko nežádoucích účinků a lékových interakcí
- časové vymezení pro jejich indikaci

K základním představitelům fytoestrogenů, nesteroidních sloučenin obsažených v různých druzích rostlin, patří dvě hlavní třídy: lignany (lněné semeno) a isoflavony (sója, červený jetel, luštěniny). V rámci volných sdělení na 2. vědeckém mítinku Asijsko-pacifické menopauzální fede-

race zazněly 4 přednášky o isoflavonech. Randomizovaná, kontrolovaná studie Agrawala a Shaha (4) sledovala 21 symptomů, limitujících kvalitu života, nezjistila významné rozdíly v návalech horka, nočních potech a urologických potížích. Naopak bylo zjištěno zlepšení psychologických symptomů (anxieta, předrážděnost, deprese, nespavost, lhostejnost, unavenost, snížení koncentrace a paměti, sexuální touhy a bolestivost při pohlavním styku). Hlavním představitelem fytohormonů je Cimicifuga racemosa (CR). Tato látka je 14. nejprodávanějším produktem v USA a v posledních desetiletích je užívána k léčbě menopauzálních symptomů. Liske (5) v randomizované, placebem kontrolované studii zjistil významné snížení menopauzálních symptomů u 268 žen, léčených CR, při užití „Menopause Rating Scale I“. Lze předpokládat, že CR by mohla vhodným způsobem doplnit účinek isoflavonů na akutní symptomy klimakterického syndromu. Preparát EstroMenox ve svém složení spojuje účinek sójových isoflavonů a CR ještě s účinkem včelích produktů – pylu perga a propolisu, je novým přípravkem, který se na náš trh dostal zhruba před 2 roky. V pilotní prospektivní studii jsme se rozhodli ověřit jeho účinnost na příznaky klimakterického syndromu.

Charakter studie

Ve 3měsíční pilotní klinické studii (s perspektivním prodloužením na 6 a 12 měsíců) jsme se pokusili zjistit účinek preparátu na akutní příznaky klimakterického syndromu, hodnocené podle Kuppermanova indexu.

Cíl studie

Cílem studie bylo v krátkodobém profilu 4 a 12 týdnů léčby EstroMenoxem posoudit:

- účinek na akutní symptomy klimakterického syndromu
- výskyt nežádoucích účinků
- spokojenost pacientek (kompliance)

Soubor a metodika

Bylo sledováno 21 žen, klientek klimakterické poradny Porodnické a gynekologické kliniky LF UK v Hradci Králové a poradny Klimakterické linky v Praze, z nich bylo 13 pacientek v postmenopauze, 2 v perimenopauze a 6 v premenopauze. Průměrný věk žen byl 52 let (46–67), všechny ženy měly akutní příznaky klimakterického syndromu, vyjádřené Kuppermanovým indexem větším než 15.

Před zahájením léčby byly vedle výchozího Kuppermanova indexu vyšetřeny hladiny gonadotropinů LH a FSH a estrogenů E1 a E2 k ověření vztahu k menopauze, byl vyšetřen lipidový profil – celkový cholesterol, HDL-C, LDL-C a TAG.

EstroMenox (kombinace Cimicifugy racemosy 20 mg, sójových isoflavonů 70 mg, propolisu, pylu perga, výtažku z červeného hrozna, koenzymu Q 10, selenu a vitamínu C v 1 tabletě) byl podáván v denní dávce 2x1 tbl. Kontrolní vyšetření Kuppermanova indexu bylo provedeno po 4 a 12 týdnech léčby, zároveň byly hodnoceny nežádoucí účinky a compliance s léčbou.

Výsledky

- ke zlepšení akutních symptomů klimakterického syndromu došlo u 19 žen, beze změny zůstaly 2 ženy, ke zhoršení potíží nedošlo
- Kuppermanův index se v průměru snížil z výchozích 20,7 na 14,3 (zlepšení o 31 %) po 4 týdnech a na 9,4 (zlepšení o 45 %) po 12 týdnech léčby, snížení psychických potíží o 34 %, pocení o 25 % a nespavosti o 7,9 % po 12 týdnech léčby
- nežádoucí účinek jsme nezaznamenali ani u jedné pacientky
- pokračovat v léčbě se rozhodlo 18 pacientek (85,7 %)

Diskuse

Literární údaje z roku 2004 prokazují pozitivní vliv extraktu Cimicifugy racemosy (CR) na vazomotorické a psychovegetativní menopauzální symptomy. Ze 4 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií 3 ukázaly prospěšný účinek CR na návaly horka. CR neobsahuje skutečný estrogen, rozporuplné údaje jsou o jeho schopnosti vázat se na estrogenové receptory (přehled 1). V přehledovém článku Barton (6) naproti tomu cituje randomizovanou, placebem kontrolovanou studii Jacobsona et al., která u 85 žen s anamnézou karcinomu prsu nezjistila významně lepší účinek CR na návaly horka než u placeba.

Některé rozporuplné výsledky uvádí i dokument NAMS „Treatment of menopause – associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society“. Zatímco 3měsíční studie Wuttkeho et al. (2003) s denní dávkou CR 40 mg neměla významný vliv na návaly horka u 52 žen ve věku 40–60 let, 2 starší 3měsíční studie prokázaly pozitivní vliv CR na návaly horka, větší než u konjugovaných estrogenů (CEE) v denní dávce 0,625 mg a u placeba (7).

Liske (5) navíc vedle pozitivního účinku hodnoceného Menopause Rating Scale nezjistil žádné zvýšení endometriální tloušťky ani vliv na vaginální epitel. Rovněž nezjistil žádný vliv na LH, FSH, PRL, E2 a SHBG po 3 a 6 měsících léčby CR. Sójové isoflavony mají společnou chemickou strukturu podobnou E2 a vážou se na estrogenové receptory (ER) v různých tkáních. Působí podobným způsobem jako SERM a vykazují jak estrogenní, tak neestrogenní aktivitu v závislosti na endogenních koncentracích E2, afinita k ER je však menší než u E2. Některé působí nezávisle na interakci s ER, prostřednictvím aktivace intracelulárních pochodů. Řada studií se zaměřila na lipidový profil, kardiovaskulární systém, kostru (BMD, BMC, hladiny kostních markerů), výskyt karcinomů (zejména ca prsu) a CNS (poznávací funkce). Nejsou dosud studie hodnotící riziko fraktur při užívání sójových isoflavonů. Faktem však je, že dieta bohatá na sójové bílkoviny je spojena s menším výskytem osteoporotických fraktur (8). Výsledky studie Yu-ming Chena et al. (9) potvrdily významně příznivý účinek isoflavonů na hodnoty BMD proximálního femuru. Gallagher et al. (10) v 15měsíční zaslepené pilotní studii u 65 žen s průměrným věkem 55 let nezjistili významný pozitivní účinek isoflavonů na BMD a lipidový metabolismus v časně postmenopauze.

Tamara Knudson Schult et al. (11) ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 252 žen ve věku 40–60 let, hodnotící vliv isoflavonů na lipidy a kostní markery, zjistili statisticky významné snížení triglyceridů, ale žádné významné změny v kostních markerech. V přehledném materiálu NAMS „Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society“ (7) je citováno 14 randomizovaných, kontrolovaných studií, které během 4–24týdenního užívání sójových isoflavonů prokázaly mírné snížení návalů horka oproti kontrolám. Většina studií byla krátkodobých a jejich výsledky nebyly ve všech směrech jednoznačné, a to ani u CR, ani u sójových isoflavonů. Naše krátkodobá studie se pokusila zjistit, do jaké míry může originální kombinace fytohormonů CR, sójových fytoestrogenů a včelích produktů potencovat účinek na akutní symptomy klimakterického syndromu. Nevýhodou naší studie je poměrně malý počet pacientek a nepříliš silné klimakterické potíže, hodnocené jako střední klimakterický syndrom. Normální nález v lipidovém profilu u většiny žen nám nedovolil vyjádřit se k možnému vlivu na lipidový profil. Pouze u jedné pacientky, po léčbě pro zhoubné onemocnění, jsme zjistili dyslipidémii a osteopenii při DXA vyšetření L páteře. U této ženy však léčba nebyla účinná a pacientka se po 3 měsících rozhodla v léčbě nepokračovat. Dvě další pacientky měly mírnou dyslipidémii.

Závěr

1. EstroMenox může být vhodnou alternativou při léčbě akutních symptomů klimakterického syndromu.
2. Primárně můžeme jeho použití doporučit v pre- a perimenopauze, kdy klasická hormonální léčba (HT) ještě není vhodná a v časně postmenopauze.

Pohled na HRT v roce 2004

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

Studie Women's Health Initiative (WHI) a studie UK Million Women Study (MWS) neúměrně rozvířily otázku rizika hormonální substituční terapie (HRT) hlavně ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku a riziku karcinomu prsu. Obě studie byly podrobeny rozboru a kritice na 14. mítinku Severoamerické menopauzální společnosti (NAMS) v září 2003, kde byly přijaty zásady bezpečné HRT, koncipované konsensem 14 nejvýznamnějších představitelů NAMS (1). Tyto zásady považují HRT do 5 let užívání za bezpečnou a postmenopauzální osteoporózu za dobrou indikaci k HRT. Pokud jde o prevenci kardiovaskulárních nemocí a Alzheimerovy demence, má HRT pozitivní účinek, je-li zahájena již na začátku postmenopauzy. Je třeba znát rozdíl rizika léčby samotnými estrogeny (ERT, ET), při které je riziko pro karcinom prsu čtyřnásobně nižší než

3. Jako alternativu HT v postmenopauze lék můžeme volit při kontraindikaci, nežádoucích účincích nebo odmítání HT pacientkou.

Literatura

1. Cohen SM, O'Connor Anne M, Hart J, Merel Nina H, Te Helen S. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause*, 11/5, 2004: 575–577
2. Menopause – Andropause – Anti-aging 2004, 2.–4. Dezember 2004, Hotel Hilton, Vienna
3. 2nd Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation „Sense and Science in Menopause, March 9–12, 2004, Pattaya, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87, suppl.1, 2004
4. Agrawal S, Shah D. Phytoestrogens and quality of life. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87, suupl.1, 2004: S 70
5. Liske E. Treatment of menopausal symptoms with an isopropranolol Cimicifuga racemosa extract. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 67, suppl.1, 2004: S 23
6. Barton Debra L, Loprinzi CHL, Ko MG. Managing hot flashes: Findings on alternatives to traditional hormonal therapy. *Menopause Management*, 11/3, 2002: 15–19
7. Position Statement. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American menopause Society. *Menopause*, 11/1, 2004: 11–33
8. Morin Suzanne. Isoflavones and bone health. *Menopause*, 11/3, 2004: 239–241
9. Yu-ming Chen, Ho Suzanne C, Lam Silvia SH, Ho Suzanne SS, Woo Jean LF. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause*, 11/3, 2004: 246–254
10. Gallagher JCH, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein intake on bone metabolism. *Menopause* 11/3 2004: 290–298
11. Knudson-Schult Tamara, Ensrud KE, Blackwell T, Ettinger B, Wallace R, Tice JA. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas*, 48/3, 2004: 209–218

Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

při kombinované estrogen-progestogenové HRT (EPT). Teprve po 10leté léčbě významněji stoupá riziko karcinomu prsu u žen s kombinovanou HRT.

Je nesporné, že obě studie dostaly více zájmu, než jim příslušelo a že jejich výsledky patřily spíše do oblasti vědy než do klinické praxe. Převaha rizika nad prospěchem byla ve studii WHI celkově vyjádřena 15 % relativního rizika, což je číslo z pohledu absolutního rizika téměř zanedbatelné. Studie WHI prokázala významné snížení rizika karcinomu tlustého střeva a snížení rizika osteoporotických fraktur.

Přestože se jednalo pouze o část studie s kombinovanou HRT, vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) doporučení neuzívat samotné estrogeny jako lék první volby při léčbě postmenopauzální osteoporózy pro „všeobecně negativní poměr mezi rizikem a přínosem HRT“, aniž by vyčkal výsledků druhé části studie WHI se samotnými estrogeny (ERT).

Že pohled na HRT není třeba měnit, dokazují výsledky druhé větve studie WHI, zveřejněné v únoru 2004 (2,3,4), které ukázaly, že léčba samotnými estrogeny bez progestogenů vede po 7 letech ke snížení rizika fraktur proximálního femuru a nezvyšuje riziko karcinomu prsu. Dochází však k mírnému nárůstu iktů u žen 65letých a starších, ale nezvy-

šuje se riziko pro infarkt myokardu. Oficiální stanovisko NAMS, uveřejněné dne 2.3.2004 (2), doporučuje neměnit postupy, určené konsensem odborníků NAMS v září 2003.

Přestože byl ředitel SÚKL na tyto závažné skutečnosti upozorněn, SÚKL svoje doporučení z prosince 2003 zatím nekorigoval. Zřejmě není schopen učinit vlastní rozhodnutí bez doporučení EMEA. Přitom nejde jen o vyjádření NAMS. Stejně stanovisko bylo vyjádřeno Evropskou menopauzální a andropauzální společností (EMAS), Mezinárodní menopauzální společností (IMS) v květnu 2004 (5,6,7) a upřesněno revizí na 15. výročním mítinku NAMS ve Washingtonu v říjnu 2004 (4). EMAS uveřejnila svoje vyjádření k HRT v dokumentu nazvaném European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy v květnu 2004 (5).

V „EMAS position paper“ byl zhodnocen nejprve prospěch hormonální terapie. Ten byl situován do 4 základních oblastí:

- léčba vazomotorických symptomů (vazomotorické symptomy má až 80 % žen, u 20 % přetrvávají více než 4 roky, účinek HRT není závislý na způsobu podání)
- léčba urogenitálních symptomů (je nutná dlouhodobá léčba, po jejím přerušení dochází k návratu symptomů)
- léčba osteoporózy (jsou účinné všechny formy, jak E2 tak CEE, s i bez progestogenu, snižují riziko fraktur)
- prevence kolorektálního karcinomu (statisticky významné 30% snížení rizika)

Hodnocení rizika podle EMAS se zabývá pěti aspekty:

- karcinom prsu (jsou většinou přehlížena jiná rizika, jako příklad - HRT má podobné riziko jako pozdní menopauza - 2,3 % versus 2,8 % za rok)
- endometriální karcinom (u neoponované ERT stoupá riziko hyperplazie endometria již po 6 měsících, ve studii WHI nebyl významný rozdíl rizika hyperplazie a karcinomu endometria mezi skupinami s estrogen-progestogovou HRT a placebem)
- ovariální karcinom (mírné, nevýznamné zvýšení rizika)
- hluboká žilní trombóza (riziko je 3x větší v prvním roce léčby, absolutní riziko je však nízké - u 1000 žen ve věku 50-59 let při HRT po dobu 5 let to jsou 2 případy navíc ve srovnání se ženami bez HRT)
- kardiovaskulární onemocnění (obě větve studie WHI zjistily zvýšení absolutního rizika o 8 žen navíc na 10 000 žen za rok, u žen ve věku 50-59 let bez HRT je incidence iktu u 3 žen na 1000 žen za 5 let. Po 5 letech se při HRT výskyt zvyšuje o 1 případ!)

Podle „EMAS position paper“ zůstávají nejasnosti v některých oblastech účinku HRT:

- poznávací funkce (WHIMS - kombinovaná HRT u 5000 žen ve věku 65-79 let zvyšuje 2x riziko demence, zvýšení je však významné jen u žen ve věku nad 75 let - zůstává otázka účinku HRT u mladších žen - tady má HRT pravděpodobně protektivní účinek k CNS)

K otázce rizika HRT vydala v dubnu, květnu a srpnu 2004 svoje prohlášení i IMS pod názvem „Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society (6,7,8).

Výkonný výbor IMS v tomto dokumentu doporučuje HRT a ERT:

- k léčbě menopauzálních a urogenitálních symptomů

- ke snížení rizika úbytku kosti a fraktur, atrofie pojivových tkání a epitelu
- hormonální léčbu bez limitace délky léčby a jejího přerušování (kombinovaná HRT vykazuje malé absolutní riziko vzestupu výskytu hluboké žilní trombózy, plicní embolie a karcinomu prsu, na druhé straně snižuje výskyt kolorektálního karcinomu a fraktur kosti)

- hormonální léčbu považuje za součást péče o stárnoucí populaci a její význam stoupá u obou pohlaví.

Ve svém prohlášení výkonný výbor IMS se rovněž vyjadřuje k současnému trendu specifikace HRT:

- nebyl zjištěn prospěch léčby pro stávající srdeční onemocnění a demenci, prospěch lze očekávat při časném začátku léčby
- dávka a způsob léčby vyžadují individualizaci
- efekt různých způsobů podávání je předmětem diskuze, zejména k vyloučení „first pass“ efektu
- různé druhy a způsoby léčby nemají stejné metabolické účinky
- progesteron/progestogeny jsou požadovány jen k ochraně endometria
- kombinace hormonů s jinými léčebnými metodami nemusí přinést prospěch
- výsledky populačních studií nemohou být zevšeobecnovány na individuální pacienty

NAMS revidovala svůj předchozí „Position Statement“ ze září 2003 (1) v říjnu 2004 pod názvem „The NAMS updates position statement on estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women“ (9). Revize obsahuje:

- zdůraznění, že EPT (HRT) a ET (ERT) spolu s alternativními léky snižuje riziko osteoporózy
- není stanoven časový limit pro trvání EPT/ET s podmínkou, že se to shoduje s cílem léčby a při jejím pravidelném monitorování
- revize prohlášení o karcinomu prsu ukazuje, že riziko karcinomu prsu se pravděpodobně zvyšuje při užívání EPT, ale ne při užívání ET
- upozornění, že role EPT a ET v primární prevenci ischemické nemoci srdeční zůstává nejasná zvláště u mladších žen, začínajících HT časně a pokračujících v ní řadu let
- upozornění, že pokud nebude podán jiný důkaz, neměla by být EPT ani ET užívána pro primární nebo sekundární prevenci ischemické nemoci srdeční
- žádná jednotlivá studie, jakkoli významná, by neměla být užívána jako vzor pro veřejnou zdravotní politiku
- některá ustanovení NAMS zůstávají po současné revizi beze změny (schválení užívání EPT/ET pro léčbu menopauzálních symptomů a užití EPT/ET by mělo být limitováno nejnižší účinnou dávkou a nejkratší dobou trvání v souladu s cíli léčby a s posouzením individuálního prospěchu a rizika pro každou jednotlivou ženu)

Závěry 15. mítinku NAMS byly zveřejněny v dokumentu „Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women“ (10). Rok 2004 je rokem obratu názorů na rizika HRT.

Shrneme-li podstatné z revize „The NAMS position statement 2004“, nevyznívá pro hormonální léčbu nijak negativně a v podstatě kritizuje jednání, které u nás volil SÚKL (pozn. autora: je pozoruhodné, že na Slovensku je situace jiná a SÚKL tam žádná podobná opatření neučinil).

Provedu-li závěrečné zhodnocení materiálů EMAS, IMS a NAMS z roku 2004, doporučuji pro preskripci HT v České republice následující desatero:

1. Měli bychom sjednotit terminologii v souladu se světovou literaturou. Termín ET by měl nahradit termín ERT, termín EPT nahradit HRT (miněno estrogen-progestogenová terapie) a termín HT obecný termín HRT (termín pro hormonální substituční terapii).
2. Primární indikace pro ET/EPT jsou vazomotorické a urogenitální symptomy a osteoporóza.
3. HT není vhodná pro primární či sekundární prevenci ischemické nemoci srdeční a náhlých mozkových příhod.
4. Riziko karcinomu prsu se nezvyšuje při ET, při EPT se výrazněji zvyšuje po 10 letech.
5. EPT a v menší míře ET může zvyšovat proliferaci buněk prsu, bolestivost prsu a mamografickou denzitu, HT tak může ztěžovat interpretaci mamogramů. Je vhodné přerušit HT nejméně 2 týdny před mamografií.
6. Definitivně bylo prokázáno, že HT snižuje riziko osteoporotických fraktur. HT by měla být metodou první volby pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy bez ohledu na doporučení SÚKL.
7. HT u žen ve věku nad 65 let nemůže být doporučována pro primární prevenci demence. Jako prevenci Alzheimerovy nemoci ji pravděpodobně lze použít v době menopauzálního přechodu a v časně postmenopauze.
8. HT by měla být nasazena na co nejkratší nutnou dobu pro patologické projevy estrogenního deficitu a v nižších než standardních dávkách.
9. Všechny způsoby podání HT jsou zhruba stejně účinné, dlouhodobý prospěch neorální podávání ET/EPT nebyl zjištěn. Transdermální E2 však nezvyšuje CRP a může mít nižší riziko pro hlubokou žilní trombozu.

10. Časem by měl být učiněn pokus o snížení dávky nebo o vysazení léčby (pokus o vysazení se u HT doporučuje po 2, 5 a 10 letech).

Literatura

1. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause Management* 12/6, 2003: 20-28
2. The North American Menopause Society issues initial reaction to termination of estrogen-only arm of the Women's Health Initiative. Cleveland, March 2, 2004
3. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy - The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291/14, 2004: 1701-1712
4. Limacher M. WHI update. 15th Annual Meeting. The North American Menopause Society, Washington, D.C., October 6-9, 2004. abstract book: 46
5. EMAS position paper: Skouby SO. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* 48/1, 2004: 19-25
6. The position statement issued by the Executive Committee of IMS. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 7, 2004: 8-11
7. IMS position paper. Wright J. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Maturitas* 48, 2004: 27-31
8. The position statement of the Executive Committee of the International Menopause Society. *IMS Newsletter* 61, August 2004: 5
9. The North American Menopause Society updates position statement on estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. *NAMS*, October 5, 2004
10. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 11/6, 2004: 589-600

Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

Tibolon po studii MWS

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

V srpnu 2003 byla v časopise *Lancet* publikována studie „UK Million Women Study (MWS), která neúměrným způsobem rozvířila hladinu obav z rizika karcinomu prsu při hormonální léčbě. Tato hormonální léčba zahrnovala i tibolon. Zopakujme si čísla relativního rizika (RR) pro karcinom prsu, ke kterým studie dospěla. Pro ženy bez HRT 1,00, uživatelky HRT v minulosti 1,01, uživatelky estrogenové monoterapie (ženy po hysterektomii) 1,30, ženy s kombinovanou estrogen-progestogenovou terapií 2,00, ženy s tibolonem 1,45 (1). Uplynulý rok 2004 přinesl řadu prací, které upřesnily pohled na tibolon, zejména ve vztahu k prsu a endometriu, ale i ke kostnímu metabolismu a kardiovaskulárnímu systému.

Především to bylo srovnání účinku tibolonu a kontinuální kombinované HRT na mamografickou denzitu a histo-

chemické markery prsu u postmenopauzálních žen, které zveřejnili autoři Isabel Valdivia et al. (2). Po jednom roce užívání tibolonu a kombinace CEE a MPA byly ve srovnávací, randomizované studii vedle mamografické denzity hodnoceny i markery proliferace (Ki57) a apoptózy (Bc 1-2). Tibolon byl podáván v denní dávce 2,5 mg, CEE v dávce 0,625 mg a MPA v dávce 5 mg. Jednoroční léčba tibolonem vedla ke snížení denzity prsu, snížení proliferace a stimulaci apoptózy, zatímco jednoroční léčba CEE s MPA vyvolala vzestup denzity prsu, stimulaci proliferace a inhibici apoptózy. Výsledky ukázaly, že účinek tibolonu na prs je jiný než účinek CEE a MPA.

Kutlu et al. (3) rovněž zjišťovali vliv jednoroční léčby tibolonem na mamografickou denzitu prsu. Studie byla provedena u 70 postmenopauzálních žen, které zahájily terapii tibolonem v denní dávce 2,5 mg denně po vstupní mamografii a počátečním biochemickém vyšetření FSH, prokazujícím postmenopauzální stav. Mamogramy byly po roční léčbě hodnoceny dvěma nezávislými radiology podle Wolfovy klasifikace. Autoři zjistili, že Wolfova klasifikace umožňuje snadnou interpretaci mamografického vyšetření a jeho výsledky jsou reprodukovatelné. Tibolon neměl estrogenní efekt na buňky prsu. Studie prokázala, že tibolon

může omezit i reverzibilní vzestup mamografické denzity, zvláště u postmenopauzálních žen s vysokou denzitou prsu, pro něž může být mamografický screening méně spolehlivý a tím více rizikový pro časnou diagnostiku karcinomu prsu.

Zajímavou experimentální randomizovanou a placebem kontrolovanou 2letou studii publikovali Clarkson et al. (4), která srovnávala účinek tibolonu, CEE samotných a CEE s MPA na aterosklerózu koronárních artérií, kost, mléčnou žlázu a dělohu u 151 ovariektomovaných opic, dostávajících aterosklerózní dietu. Navzdory snížení plasmatických koncentrací HDL-C u tibolonem léčených opic, nebylo zjištěno zhoršení aterosklerózy koronárních artérií. Tibolon byl ekvivalentní nebo mírně lepší než CEE nebo CEE + MPA v protektivním vlivu na úbytek kostí a úbytek její pevnosti. Výsledkem užívání tibolonu byla rovněž menší stimulace prsu a endometria při srovnání s CEE a CEE + MPA. V závěru studie bylo konstatováno, že tibolon představuje kardiovaskulárně bezpečnou léčbu, která je účinná v prevenci osteoporózy a která může mít výhody před CEE nebo CEE + MPA ve vztahu k bezpečnosti pro endometrium a prs.

V novém přehledu hodnotil tkáňově selektivní účinek tibolonu Kloosterboer (5). Uvádí, že v protikladu ke kosti, mozku a vagině je estrogenní účinek samozřejmě nežádoucí v prsu a na endometriu. Ve studiích in vitro vykazuje růst buněk nepřesvědčivý výsledek. V některých buněčných liniích je zřejmý stimulační efekt estradiolu i tibolonu, zatímco v jiných liniích je stimulační účinek jen u estradiolu. To může ukazovat, že vliv tibolonu a estradiolu ovlivňují různé faktory růstu nebo faktory buněčných cyklů. Naproti tomu ve studii in vivo tibolon inhiboval růst dimethylbenzantracem indukovaných tumorů u krys a byl přinejmenším stejně účinný jako tamoxifen. Tibolon nemá na endometrium vliv podobný estrogenu (nezpůsobuje hyperplazii) a na prs má rozdílný účinek než estrogen s progestogenem, tzn. nezvyšuje mamografickou denzitu. Některé studie (přehled 5) potvrdily, že tibolon také působí na buněčnou proliferaci a apoptózu ve tkáni prsu.

Komplexní zhodnocení otázky vztahu tibolonu ke karcinomu prsu a tím k výsledkům studie MWS provedl Kenemans (6). V přehledu nejprve představil tibolon jako selektivní regulátor tkáňové estrogenní aktivity (STEAR) s estrogenním účinkem na mozek, kost a vaginu, s vyloučením nežádoucího estrogenního vlivu na endometrium a prs. V mozku, kosti a vagině jsou za estrogenní aktivitu zodpovědní 3 alfa-hydroxy a 3beta-hydroxy metabolity tibolonu, prostřednictvím receptorů ER alfa a beta. Tibolon vedle významného snížení klimakterických symptomů pozitivně ovlivňuje sexuální funkce. Příznivý účinek tibolonu na náladu a libido byl pozorován v řadě studií. Androgenní vlastnosti delta 4-isoméru tibolonu a snížení SHBG, které má za výsledek vyšší hladiny volného testosteronu, jsou považovány za příčinu tohoto účinku. Tibolon významně zvyšuje vaginální průtok krve, sexuální touhu, vaginální lubrikaci, frekvenci vzrušivosti a sexuálních představ. Při léčbě tibolonem se zlepšuje vaginální atrofie a tím i dyspareunie. Účinek metabolitů tibolonu na kost je rovněž zprostředkován estrogenovými receptory. Dávky tibolobu 1,25 mg stejně jako 2,5 mg denně jsou prevencí úbytku kosti v kyčli i v lumbální páteři v časně i pozdní postmenopauze, a to i u žen s vyvinutou osteoporózou. V endometriu je tibo-

lon konvertován na jeho delta 4-isomér, který má progestogenní a androgenní účinek. Tento tkáňově selektivní mechanismus chrání endometrium před stimulací. Ve srovnání s HRT má tibolon významně nižší výskyt krvácení, u převážné většiny žen, a to u 91,9 %, zůstává endometrium atrofické. K otázce mamografické denzity a karcinomu prsu, tibolon a jeho metabolity chrání svým účinkem na enzymovou regulaci prs před aktivními estrogeny, vznikajícími lokální konverzí. Výsledkem regulace sulfatázy, sulfo-transferázy a 17beta-hydroxysteroid dehydrogenázy je inhibice proliferace a stimulace apoptózy. Ve srovnání s kontinuální kombinovanou HRT vykazuje tibolon statisticky významně nižší vliv na napětí v prsech. Tibolon nemá vliv na mamografickou denzitu (přehled 6).

Ve studii MWS bylo překvapivě zjištěno, že užívání tibolonu je spojeno se zvýšením RR karcinomu prsu. Je třeba ale upozornit na skutečnost, že vzestup zjištěný u tibolonu byl významně nižší než vzestup u standardní estrogen-progestogenové hormonální terapie. Tibolon je tedy vhodnější volbou pro ženy s dělohou. Údaje o zvýšeném riziku karcinomu prsu při tibolonu jsou nové a vyžadují ověření a potvrzení v dalších randomizovaných, kontrolovaných studiích. MWS je observační studie, což je její nevýhoda. Subpopulace uživatelů tibolonu v MWS byla relativně malá. Z milionu hodnocených žen pouze 18 000 užívalo tibolon. Z několika publikací (přehled 6) zaznává znepokojení, že studie MWS přecenila riziko karcinomu prsu, spojené s konvenční hormonální terapií a tibolonem. Potřeba dobře vedených prospektivních randomizovaných placebem kontrolovaných studií je po MWS větší než kdy jindy. V současné době probíhají dvě důležité, randomizované studie s tibolonem. Studie LIFT je randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie, zaměřená na prevenci fraktur u 4530 žen, prováděná na 79 místech světa. Studie LIBERATE je první randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která je zaměřena na riziko recidivy během léčby tibolonem u 2600 žen, léčených pro karcinom prsu a majících silné klimakterické potíže. Tato studie by měla potvrdit, že tibolon může být látkou, která bez rizika zlepšuje kvalitu života žen v postmenopauze.

Literatura

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;361:419–427
2. Valdivia Isabel, Campodónico I, Tapia A, Cappetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertility and sterility*, 81/3, 2004: 617–623
3. Kutlu T, Ficiocioglu C, Basaran T, Basaran E, Topaloglu T. Mammographic breast density changes after 1 year of tibolone use. *Maturitas*, 48, 2004: 133–136
4. Clarkson TB, Anthony MS, Cline JM, Lees CJ, Ederveen AGH. Multisystem evaluations of the long-term effects of tibolone on postmenopausal monkeys. *Maturitas* 48 Suppl.1, 2004: S24–S29
5. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 48 Suppl 1, 2004: S30–S40
6. Kenemans P. Tibolone: how does its mechanism of action translate into clinical effects. *Maturitas* 48 Suppl.1, 2004: S1–S3

*Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.
Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

Cimicifuga racemosa u žen s karcinomem prsu

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

Preparáty, získané z oddenku Cimicifugy racemosy (ploštičník, v americké literatuře black cohosh), byly předmětem studia pro jejich účinek, zmírňující návaly horka, ale přesný mechanismus jejich účinku zůstává dosud neznámý. Mezi substancemi cimicifugy racemosy (CR), které mají aktivní terapeutickou úlohu, jsou triterpeny glykosidů, zahrnující actein, 27-deoxyactein a cimicifugosidy. Současně dostupné formy preparátu jako GS-Merilin jsou standardizovány na obsah 27-deoxyacteinu, ale různé formy a dávky v různých preparátech činí obtížné postavení srovnávacích studií.

Jedna z posledních randomizovaných, dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií (1) srovnávala po dobu 3 měsíců účinek standardních preparátů z CR ve vztahu k účinku konjugovaných koňských estrogenů (CEE) a placebo u 62 postmenopauzálních žen ve věku od 40 do 60 let. Cimicifuga racemosa v ekvivalentní dávce 40 mg za den neměla signifikantní účinek na návaly horka ve srovnání s placebem. Jiná studie (Jacobson et al., 2001, cit. 2) hodnotila účinek CR v denní dávce 40 mg po dobu 2 měsíců u 85 žen po léčbě karcinomem prsu, z nichž 59 užívalo tamoxifen a 44 bylo ve věku 50–60 let. Tato studie sice také neprokázala lepší účinek na návaly horka, ale zjistila výrazné snížení pocení. Starší studie (Stoll, 1987, cit. 2) u 80 žen ve věku 45–58 let však prokázala lepší účinek než měly CEE v denní dávce 0,625 mg nebo placebo na Kuppermanův index a vaginální epitel. K podobnému výsledku dospěla i studie Warneckeého (cit. 2) u 60 žen ve věku 40–60 let, která prokázala pozitivní vliv CR na Kuppermanův index. Starší studie předpokládaly u CR estrogenní účinek. Tři novější studie (Amato et al., 2002, Klein et al., 2003, Liu et al., 2001, cit. 2) nicméně naznačily, že účinek CR není estrogenní. Vzhledem k tomu, že současné dostupné literární údaje nejsou jednotné, není dosud užívání CR u žen s karcinomem prsu doporučováno. Mezi kontraindikacemi byl uváděn nejen karcinom prsu, ale i atypická hyperplazie a ostatní benigní onemocnění prsu.

Na 2. vědeckém mítinku Asijsko-pacifické menopauzální federace v Thajsku Liske v přednášce „Treatment of menopausal symptoms with an isopropranolol Cimicifuga racemosa extract“ (3) referoval o výsledcích randomizované, placebem kontrolované studie u 268 menopauzálních žen, hodnocených po 3měsíční léčbě, kde byly výsledky srovnávány s placebovou skupinou. Klimakterické potíže byly hodnoceny pomocí „Menopause Rating Scale I“. Nebyl zjištěn významný účinek na tloušťku endometria, ani estrogenní vliv na buňky vaginální tkáně. Nežádoucí účinky byly vzácné, a to jak po dobu sledování 3 měsíců, tak po dobu 6 měsíců. In vitro/in vivo studie neprokázaly žádný toxický, mutagení nebo karcinogenní účinek, ani žádný

účinek podporující růst nádorů. Přestože nebyly podány žádné důkazy o čistě estrogenním účinku CR na prs a možném riziku karcinomu prsu, zůstávala otázka vhodnosti či nevhodnosti léčby CR u žen s prekancerózou nebo karcinomem prsu otevřená a všeobecný postoj vůči této otázce je spíše negativní.

Některé preparáty CR, jako Menofem, mají v příbalových letacích uveden karcinom prsu jako kontraindikaci. V praxi poradenské služby po telefonu „Klimakterická linka“ se setkáváme s dotazy pacientek, zda mohou při zvýšené mamografické denzitě prsu užívat GS Merilin nebo některý jiný preparát s fytohormony. Mamologové a onkologové většinou nevědí nebo spíše užívání nedoporučují. Ještě závažnější je tato otázka u žen po léčbě nebo dosud léčených pro karcinom prsu. Jaká je tedy odpověď?

Za stěžejní lze v této otázce považovat výsledky studie, kterou publikovali Hernández Muñoz a Pluchino (4), v níž byl vyšetřován účinek CR na návaly horka vyvolané tamoxifenem, kterým byly léčeny mladé premenopauzální ženy, jako adjuvantní terapii pro karcinom prsu. Studie byla provedena na souboru 136 žen, přežívajících karcinomem prsu, ve věku 35–52 roků. Po léčbě, zahrnující segmentární nebo totální mastektomii, radiační a adjuvantní chemoterapii, pacientky v randomizované studii dostávaly buď tamoxifen v denní dávce 20 mg perorálně nebo tamoxifen s CR v dávce odpovídající 20 mg rostlinné látky. Délka léčby byla 5 let pro tamoxifen a 12 měsíců pro CR. Kontroly byly prováděny po 2 měsících a primárním výstupem bylo zaznamenání počtu a intenzity návalů. Bylo zjištěno snížení počtu a tíže návalů při léčbě CR. Téměř polovina léčených žen byla zcela bez návalů, silné návaly přetrvávaly u 24,4 % žen s CR, zatímco u žen, léčených obvyklou terapií, to bylo 73,9 %, což je statisticky významný rozdíl. V závěru publikace autoři konstatovali, že návaly horka jsou velmi častou reakcí na adjuvantní terapii tamoxifenem u žen přežívajících karcinomem prsu. Kombinace tamoxifenu a CR po dobu 12 měsíců významně snižovala počet a tíži návalů horka. Faktorem zůstává, že přesný mechanismus, od kterého preparáty CR odvozují svůj účinek na menopauzální symptomy, nebyl objasněn. Zatímco někteří autoři tvrdili, že účinek je zprostředkován inhibičním účinkem na hypotalamus nebo účinkem na neurotransmitery (Einer-Jensen et al., 1996, cit. 4), jiní naznačovali, že to je přímým estrogenním účinkem s hypotézou, že CR obsahuje fytoestrogeny, estrogenům podobné složky, nacházené v rostlinách (Kruse et al., 1999, cit. 4). Do současnosti však nebyl skutečný estrogenní účinek CR zjištěn.

Estrogenní aktivita byla podpořena některými preklinickými a klinickými studiemi. Nedávné výsledky preklinického výzkumu naznačují, že CR obsahuje fyto-SERMy. Seidlová-Wutke et al. (5) měřili kostní minerální denzitu (BMD) tibie u ovariektomovaných krys pomocí computer tomografie (CT), zároveň byla CT scanem hodnocena a měřena tuková dispozice, sledován kostní obrat (osteocalcin, crosslaps) a lipocytová aktivita (leptin). Byla sledována váha dělohy a exprese estrogenu řízených uterinních genů (IGF-1, ER beta). Autoři zjistili, že extrakt CR vykazuje estrogenní účinky na kost (zvláště na osteoblasty) a na tukovou tkáň, ale ne na dělohu ovariektomovaných krys. Zdá se, že extrakt obsahuje orgánově selektivní modu-

látky estrogenových receptorů (SERM), a tato zjištění mohou být potvrzením toho, že u lidí může být alternativou k HRT.

Výsledkem kontroverzních názorů na možnou estrogenní aktivitu CR bylo hodnocení otázky její bezpečnosti u žen s estrogen-dependentními nádory, zejména s karcinomem prsu. S ohledem na rozporuplná zjištění učinili někteří výrobci preparátů z CR prohlášení, že by jejich preparáty neměly být podávány ženám, které mají nebo v minulosti měly estrogen-dependentní nádory. Hernández Muños a Pluchino (4), provedli ke zjištění účinnosti a nežádoucích účinků CR u žen přežívajících karcinom prsu a léčených tamoxifenem otevřenou randomizovanou klinickou studií. Studie prokázala, že kombinace tamoxifenu s CR je bezpečná a bez rizika pro recidivu karcinomu. Tato kombinace, podávaná po dlouhou dobu, představuje významný terapeutický prostředek pro snížení návalů a zlepšení kvality života u této rizikové skupiny pacientek. Podobná kombinovaná terapie může být použita v případech, kdy tamoxifen je doporučen jako preventivní lék u žen s vysokým rizikem pro karcinom prsu.

Z pohledu studií, neprokazujících estrogenní účinek CR a studie, která naopak prokazuje výhodné spojení účinku tamoxifenu s účinkem CR, je nutno stávající pochyby o vhodnosti léčby CR u žen s anamnézou karcinomu prsu přehodnotit. CR nemá proliferativní aktivitu klasických estrogenů, navíc má selektivní účinek antiestrogenní. Karcinom prsu by neměl být kontraindikací pro léčbu CR.

Literatura

1. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C, The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 44, suppl.1, 2003: 67-77
2. Position Statement: Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 11/1, 2004: 11- 33
3. Liske E. Treatment of menopausal symptoms with an isopropranolol Cimicifuga Racemosa extract. *Journal of the Medical Association of Thailand*. Vol.87, suppl.1, 2004: 23
4. Hernández Muños G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*, 44, suppl.1, 2003: 59-65
5. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V., Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas*, 44, suppl.1, 2003: 39-50

Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

Kalcium jako lék první volby v prevenci a léčbě osteoporózy

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

Kalcium patří k základním lékům prevence a léčby osteoporózy. Zhodnocení potřeby pro léčbu kalciumem má čtyři důležité aspekty.

1. kdy je léčba indikována
2. kdy stačí kalciová monoterapie
3. kdy je nutná kombinace s vitamínem D
4. kdy tato kombinace nestačí a je třeba ji doplnit antirezorpčními léky

Denní potřeba kalcia v dospělosti je 1000 až 1500 mg, u těhotných a kojících žen 1500 až 2000 mg, u osob s osteoporózou nejméně 1500 mg. Úbytek kosti patří ke stárnutí a dostatek kalcia v potravě je základní prevencí osteoporózy. Pokud v potravě dostatek kalcia není, je třeba ho krýt suplementací. Nejvíce přírodního kalcia je v mléce a mléčných výrobcích. Objektivní nesnášenlivost mléka se u nás vyskytuje asi u 10 % obyvatelstva. Těmto lidem chybí enzym laktáza, který štěpí mléčný cukr laktózu. Vedle objektivní nesnášenlivosti existuje u některých lidí subjektivní nechuť k mléku. Kalcium lze do těla dodat i jinými potravinami než je mléko a mléčné výrobky. Jsou to především celozrnný chléb, mák, ořechy a semena, ryby, zejména sardinky, libové maso (drůběž, zvěřina), sušené fíky, švestky a meruňky,

některá koření jako petržel, pažitka a paprika, tvrdá voda a minerálky. Pokud má člověk dostatečný příjem kalcia v potravě, nepotřebuje žádnou doplňující kalciovou léčbu. Základní indikací pro kalciovou léčbu je tedy jeho nedostatek v potravě, z objektivních či subjektivních důvodů a při riziku osteoporózy. Zvláštní skupinu tady představují ženy po menopauze. Při normálním denzitometrickém nálezu u těchto žen vystačíme s monoterapií kalciumem. Vitamín D se ke kalciumu přidává při prevenci osteoporózy u rizikových skupin, které navíc často mívají i nedostatek vitamínu D. Klasickým příkladem jsou staří lidé se sníženou expozicí kůže slunečnímu záření všeobecně, ale nejvíce vyjádřenou od podzimu do jara. U starých lidí je proto kombinace kalcia s vitamínem D důležitou prevencí osteoporózy.

Některé starší randomizované a placebem kontrolované studie prokázaly, že kalcium plus vitamín D významně snižuje riziko fraktur. Chapuy a spol. (cit. 1) referovali, že kalcium v denní dávce 1200 mg a vitamín D v denní dávce 800 IU po 3 letech významně snížily výskyt fraktur proximálního femuru a ostatních nevertebrálních fraktur o 27-28 %, (relativní riziko pro frakturu proximálního femuru 0,73, pro nevertebrální fraktury 0,84). Studie byla provedena u souboru 3270 starších žen s vysokou prevalencí deficitu vitamínu D a nízkého příjmu kalcia. Tyto výsledky byly podpořeny výsledky menší randomizované studie na 389 mužích a ženách, užívajících kalcium s vitamínem D a placebo po dobu 3 roků, kde byl rovněž zjištěn významně nižší výskyt nevertebrálních fraktur (cit. 1).

U rozvinuté osteoporózy s rizikem fraktur je kalcium s vitamínem D nutné doplnit účinným a dobře tolerovaným antirezorpčním lékem.

Pokud se týče významu kalciové monoterapie, byly randomizované, placebem kontrolované studie zaměřené především na otázku rizika fraktur. Jedna ze studií (Recker, 1997, cit. 1) sledovala účinek kalcia v denní dávce 1200 mg na incidenci radiografických vertebrálních fraktur u 251 žen po dobu 4,3 roku. Všeobecně nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinou žen užívajících kalcium a placebo, ale speciálně zaměřená analýza vysoce rizikových žen zjistila významné snížení rizika preklinických fraktur. Nevertebrální fraktury nebyly touto studií sledovány. Reid a spol. (cit. 1) popsali významné snížení výskytu symptomatických fraktur během 4leté léčby kalcie v denní dávce 1000 mg ve srovnání s placebem. Nicméně počet žen s frakturami byl malý (n = 9) a studie byla provedena jen na 86 ženách z původního souboru 135 žen sledovaných 2 roky, které se rozhodly pokračovat ve studii ještě další dva roky. Přes tyto do značné míry pozitivní výsledky není kalciová monoterapie považována za dostatečnou pro ochranu před frakturami.

Pro přiměřené doplňování vápníku v potravě zvláště u starších lidí, jako prevenci osteoporózy, je možno za optimální dávku denní suplementace považovat 300 mg kalcia. Jako vhodný preparát doporučujeme Calcium 350, obsahující vápník s vysokou biologickou dostupností, odlišující se od kalciových přípravků tím, že se nejedná o chemicky připravenou vápenatou sůl, ale o přírodní produkt, vyrobený z vaječných skořápek, které jsou bohatým zdrojem přírodního vápníku. Calcium 350 představuje účinný lék první volby prevence postmenopauzální osteoporózy. Podmínkou pro kalciovou monoterapii by měly být normální hodnoty BMD při DXA vyšetření.

U nálezů osteopenie, zvláště za přítomnosti dalších rizikových znaků, je třeba suplementaci kalcie doplnit o vitamín D.

Ve starších studiích bylo zjištěno snížení rizika zlomenin při léčbě kombinací kalcium + vitamín D. Chevalley a spol. (cit. 1) referovali o významném snížení rizika radiograficky zjištěných vertebrálních fraktur u žen randomizovaných k užívání jedné vysoké dávky vitamínu D s následným podáváním kalcia v dávce 800 mg denně po dobu 18 měsíců a k užívání placeba. U obou skupin však nebyl žádný rozdíl u nevertebrálních fraktur. Velká studie autorů Chapuy a spol. (cit. 1) poskytla nápadný přesvědčivý důkaz o účinnosti suplementace kalcie a vitamínem D v prevenci nevertebrálních fraktur a fraktur proximálního femuru u starých obyvatel pečovatelských domů, ale u žen s normálním příjmem kalcia a vitamínu D je tento účinek nejistý. Současné podávání kalcia s vitamínem D může zabránit ztrátě kostní hmoty u pacientů dlouhodobě užívajících glukokortikoidy do průměrné dávky 15 mg prednisonu denně, nikoliv však podávání kalcia samotného (přehled 2). Proto by suplementace kalcie v denní dávce 1000 mg a vitamínu D v denní dávce 800 IU měla být požadována u všech pacientů léčených glukokortikoidy (2).

Suplementace kalcium+vitamín D je však účinnou prevencí perimenopauzálního úbytku kosti. Indikační oblast se tedy rozšiřuje ze starých žen na mladší ženy v perimenopauze. Dokládají to výsledky randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie, uveřejněné autory Daniele et al. (3). U celkového počtu 120 žen s prů-

měrným věkem 49,9 let, užívajících buď placebo nebo kombinaci kalcia v denní dávce 500 mg a vitamínu D v denní dávce 200 IU, byla měřena BMD po 15 a 30 měsících. Po 30 měsících změny celkové BMD byly významně větší u skupiny užívající kalcium + vitamín D než u skupiny s placebem. Autoři dospěli k důležitému závěru, že adekvátní příjem kalcia a vitamínu D může být prevencí časného postmenopauzálního úbytku kosti.

Jako optimální se nám pro klinické využití kombinace kalcia a vitamínu D jeví preparát Calcium D forte se složením 250 mg kalcia a 2,5 µg vitamínu D₃. Doporučená dávka je 2–3x 1 tbl denně. Dávkování je dáno indikací. Vyšší dávka této kombinace, doplněná odpovídajícím antirezorpčním lékem (HRT, bisfosfonáty, raloxifen), by měla být pravidlem u postmenopauzální osteoporózy, ale i u osteoporózy indukované glukokortikoidy. Pro případy, kdy klasická antirezorpční léčba je kontraindikována nebo má nežádoucí účinky, zvláště u starších lidí, je indikována dlouhodobá léčba samotným kalcie a vitamínem D ve vyšších dávkách.

U osteoporózy s rizikem zlomenin je to nejméně 1000 mg kalcia denně. Vhodným preparátem tady je Biomin H s denní dávkou 1110 mg vápníku, 15 mg hořčíku a 1,8 mg fosforu podávaný s vitamínem D. Ve všech třech preparátech Calcium 350, Calcium D forte a Biomin H jde o přírodní kalcium, vyrobené ze slepičích skořápek. Jde o dobře tolerované a biologicky dobře dostupné přípravky bez nežádoucích účinků. Vaječná skořápka je mimořádně kvalitní zdroj přírodního vápníku. Tvorí 19–21 % hmotnosti slepičího vejce a její tloušťka je ovlivněna stářím slepice, zejména příjmem vápníku a fosforu, manganu a vitamínu D. Hlavní složkou skořápky totiž tvoří právě tyto minerální látky, a to 95 % sušiny skořápky, zbytek připadá na organické složky, zejména proteiny. Skořápka vejce obsahuje minimum vody, a to 1,6 %. V přepočtu skořápka obsahuje 2,25 mg minerálních látek, z nichž připadá na vápené soli 98 %. Zbytek tvoří fosfor, hořčík, stopy železa, síry a manganu (3). Minerály skořápky jsou biologicky dobře využitelné. Podmínkou je však jejich sterilizace vysokými teplotami před použitím, protože bývají kontaminovány řadou mikroorganismů. Originální technologický způsob zpracování levné suroviny, jako jsou vaječné skořápky, vytváří mimořádný zdroj kvalitního kalcia, tak potřebného pro humánní medicínu.

Literatura

1. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Drugs and Aging*, 17/4,2000:317–330
2. Společný materiál ČRS a SMOS ČLS JEP. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatologickým onemocněním. *Osteologický Bulletin*, 9/3, 2004: 78–85
3. Daniele ND, Carbonelli MC, Candeloro N, Iacopino L, De Lorenzo A, Andreoli A. Calcium-vitamin D supplements effective in preventing perimenopausal bone loss. *Pharmacol Res* 2004, 50:537–641
4. Miková K. Slepičí vaječná skořápka. *Osteologický bulletin*, 8/2,2003: 31–32

*Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.
Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

Kalcitonin v praxi klimakterických poraden

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

Lososí kalcitonin je ordinován převážně osteologickými centry a endokrinology především u pacientů s osteoporózou spojenou s výrazným algickým syndromem, kteří z nejrůznějších důvodů nemohou užívat jiné antirezorpční léky (HRT, bisfosfonáty, raloxifen). Gynekologové kalcitonin znají jen teoreticky, k léčbě postmenopauzální osteoporózy ho používají jen výjimečně.

Po mnoha letech diskuzí se konečně do rukou gynekologů dostala možnost komplexní léčby postmenopauzální osteoporózy bez omezení preskripce pro jednotlivé léky, včetně kalcitoninu. Byly tedy dány předpoklady k tomu, aby léčba postmenopauzální osteoporózy se dostala do oboru, kam patří. Její hlavní příčinou je estrogenní deficit po menopauze, ať již spontánní nebo indukované, jde tedy o onemocnění patřící do oblasti gynekologické endokrinologie. Zvláště indukovaná menopauza je jednoznačně gynekologickou záležitostí. Riziko ovariektomie ve fertilním věku pro vývoj metabolického estrogenního syndromu, včetně osteoporózy a rizika zlomenin, je mimořádně závažné, protože postihuje ženy většinou mladé, které pak v estrogenním deficitu nebudou žít jednu třetinu, ale jednu polovinu života.

Většina gynekologů se však léčbě osteoporózy brání, z důvodů odborných i ekonomických. Léčba osteoporózy totiž vyžaduje znalost, čas a trpělivost, nese větší ekonomickou zátěž. Měla by to být ale především otázka odborné zdatnosti a smyslu pro určitou osobní ctižádost. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy do ordinace gynekologa patří, samozřejmě by to mělo být na pracovištích, která nesou název klimakterická poradna či centrum klimakterické medicíny. Při kontraindikaci, nežádoucích účincích nebo odmítání HRT je třeba volit alternativní účinné léky. Kalcitonin je většinou uváděn jako lék druhé řady indikovaný tam, kde ženy nemohou užívat bisfosfonáty nebo raloxifen. S věkem postmenopauzálních žen se s častým algickým syndromem a nežádoucími účinky ostatních léků rozšiřuje indikační oblast pro kalcitonin. Obvyklá terapeutická dávka je 200 IU denně po dobu nejméně 2 roků, snahy o časové omezení léčby jsou nemedicínské a neetické. Optimální doba podávání není známá a delší léčbu bychom měli doporučovat při objektivním zlepšování nálezu na kostě.

Účinnost kalcitoninu prokázala řada studií. Za stěžejní je možno považovat randomizovanou studii PROOF (The Prevent Recurrence of Osteoporosis Fractures), která na souboru 1255 žen sledovala po dobu 5 let vertebrální fraktury u žen s placebem a s třemi dávkami intranazálního kalcitoninu (100, 200 a 400 IU denně). Pacientky zároveň dostávaly kalcium v denní dávce 1g a vitamín D v dávce 400 IU na den. Studie zjistila významné 33% snížení vý-

skytu radiograficky zjištěných vertebrálních fraktur při denní dávce kalcitoninu 200 IU. Denní dávky kalcitoninu 100 a 400 IU, stejně jako placebo, nevykazovaly významné snížení rizika vertebrálních fraktur. Studií bylo zjištěno i nevýznamné snížení rizika fraktur kyčle ve srovnání s placebem. (1, 2). Některé další studie referovaly o na dávce závislém účinku kalcitoninu na BMD i na biochemické markery kostního obratu (přehled 3).

Cranney a spol. (4) publikovali výsledky metaanalýzy, která potvrdila snížení relativního rizika vertebrálních zlomenin u souboru 1404 žen léčených lososím kalcitoninem o 54 %. Určitá rozdílnost výsledků je vysvětlována individuálně rozdílnou biologickou dostupností lososího kalcitoninu při aplikaci na sliznici nosu, ale lze vzít v úvahu i možnost, že při dlouhodobé léčbě může dojít ke ztrátě odpovědi osteoklastů na kalcitonin.

Z praktického hlediska by bylo vhodné léčbu kalcitoninem na začátku monitorovat, aby byly identifikovány ty pacientky, které na léčbu neodpovídají. V klinické praxi patří mezi dostupné metody monitorování účinku antirezorpčních léků na kost DXA a biochemické markery kostní remodelace. Vzhledem k tomu, že v případě kalcitoninu nemají dostatečnou výpovědní hodnotu, je vhodné použít kalcitoninový zátěžový test (5). Na čem je test založen? Stupeň změn koncentrace markeru kostní rezorpce beta CTX v séru po podání lososího kalcitoninu umožnil jeho klinické navržení a využití (cit. 6). Výpovědní hodnota testu byla ověřena vyšetřením 120 žen s postmenopauzální osteoporózou, dlouhodobě léčených nosním lososím kalcitoninem v denní dávce 200 IU. V 90. minutě po aplikaci 400 IU kalcitoninu na nosní sliznici průkazně poklesla koncentrace beta CTX v séru u 73 % žen, došlo u nich k dobré odpovědi na test. U zbývajících, s negativní odpovědí na aplikaci kalcitoninu na nosní sliznici, 63 % neodpovědělo ani na subkutánní aplikaci 10 IU kalcitoninu. Rezistence na subkutánní podání kalcitoninu u dlouhodobě léčených pacientů může být způsobena snížením exprese genu pro kalcitoninový receptor (6). Kalcitoninový test je možné doporučit pro klinickou praxi jako metodu, která potvrdí oprávněnost indikace a předpoklad úspěšnosti léčby.

Nosní lososí kalcitonin je doporučován Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv USA (FDA - Food and Drug Administration) pro léčbu osteoporózy u žen nejméně 5 let po menopauze s nízkou BMD bederní páteře (T-skóre pod -2) a s nejméně jednou prevalentní bederní frakturou, s délkou léčby omezenou jen její úspěšností (7).

Omezení preskripce lososího kalcitoninu na indikaci osteoporóza s algickým syndromem a omezení preskripční doby tento lék výrazným způsobem diskriminuje, ztěžuje jeho použití u postmenopauzálních pacientek, pro které jiná léčba není vhodná. Odrazuje gynekology od jeho preskripce a poškozuje tím pacientky. Omezení podobného druhu lze těžko eticky ospravedlnit, ať je jejich smysl podložen jakýmkoli ekonomickými argumenty. Pro pacienty je diskriminační i návrh kategorizační komise MZ ČR ze dne 12.8.2004 snížit úhradu kalcitoninu. Navrhované snížení úhrady povede k radikálnímu zvýšení spoluúčasti pacienta a přípravek se stane nedostupným pro většinu indikovaných pacientů. Domnívám se, že výsledky diskusí probíhajících na úrovni odborných společností jako SMOS a ČMAS by

měly být jediným kritériem a motivací pro rozhodování Kategorizační komise MZ ČR.

Literatura

1. Silverman SL, Moniz C, Andriano K, et al. Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis: final world wide results of the „PROOF“ study. *Calcif Tissue Int*, 64, suppl.1,1999: 43
2. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K et al. Randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, 109,2000: 267-276
3. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A review of recent controlled trials of antiresorptive agents, *Drugs and Aging*,17/4,2000:317-330
4. Cranney A, Tugwell P, Zyturak N et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.*,23,2002: 540-551
5. Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin loading test to assess the sustained efficacy of salmon calcitonin. *Osteoporosis Int.*, 13,suppl.1,2002: 54
6. Zikán V. Monitorování léčby lososim kalcitoninem. *Osteologický bulletin*,8/3,2003:89-91
7. Piziak Veronika K, Goel Niti. Fracture prevention on postmenopausal osteoporosis: Importance of rapidly effective treatments. *Menopause Management*,13/4,2004: 1-6

Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

2. vědecký mítink Asijsko-pacifické menopauzální federace

J. Donát

*Porodnická a gynekologická klinika LF UK,
Hradec Králové*

Ve dnech 9.-12. března 2004 se v letovisku Pattaya v Thajsku konal 2. vědecký mítink Asijsko-pacifické menopauzální společnosti s názvem „Sense and science in menopause“.

Co říci k místu konání konference. Jde o nejnámější a nejnavštěvovanější přímořské středisko Thajska, ale patří i k nejpoblíbenějším a nejrušnějším střediskům světa. Leží asi 150 km jihovýchodně od Bangkoku, což lze taxikem ujet za 2 hodiny. Za svůj vznik proslulé letovisko vděčí válce ve Vietnamu, kdy se bezvýznamná rybářská vesnice přeměnila v americkou rekreační základnu pro zraněné vojáky. Další 30 let změnilo Pattayu ve velké město, připomínající Honolulu nebo Miami Beach. Město, které lze jen těžko přejít pěšky, se rozkládá podél dvou jednosměrných ulic, lemujících souběžně pobřeží Bangkokskeho zálivu. Od jiných letovisek se však přece jen výrazně liší. Je to především hektický a neuvěřitelně rušný, barevný a provokativní život řady nočních podniků, od otevřených pivnic a barů až po uzavřené noční kluby. Pattaya je tak výjimečná, že si ji nelze představit ani v nejbujnější fantazii. Se soumrakem se ospalé město rázem změnilo ve velkopodnik obchodu, zábavy a nočních dobrodružství. To ovšem nebránilo tomu, aby se ve zdejším Kongresovém centru (Pattaya Exhibition and Convention Hall), na pahorku oddělujícím severní Pattayu od jižní, nekonala vědecká konference. Vážnost této mezinárodní konference o menopauze, která se konala po 3 letech od 1. asijsko-pacifické konference o menopauze v korejském Soulu, dal již úvodní ceremoniál, jehož se zúčastnila a svým proslavem konferenci zahájila sestra thajské královny. Více než plnoštíhlá žena menší postavy v klimakterických letech přišla s vojenským a hudebním

doprovodem a podle královských výsad nikdo nesměl být výše než ona. To vedle řady organizačních opatření vyžadovalo i to, aby představitelé thajské menopauzální společnosti, kteří ji doprovázeli při přehlídce živých alegorických obrazů, vytvořených skupinami thajských krasavic v národních krojích, chodili vedle ní příkřeji, ne-li shrbeni. S kolegou Kolibou jsme ceremonii stihli na poslední chvíli, neměli jsme ani čas k registraci nebo k převleku, a tak jsme s označením VIP byli svědky příjezdu její královské výsosti na slavnostním schodišti, kam normálně veřejnost ani přístup nemá.

Několik dnů v Pattaye uběhlo velmi rychle, byly nabity účasti na konferenci, kde jsme se střídali na jednotlivých sekcích. Vedle přednáškového programu autorů asijských zemí, organizátoři vytvořili pro zahraniční účastníky prostor pro přednáškovou prezentaci v několika samostatných sekcích. Českou republiku zde reprezentovaly přednášky J. Donáta: Efficacy and tolerance of intranasal estradiol therapy a P. Koliby: Aging and gonadal function and menopause. V posterové sekci byly vystaveny postery T. Rešlové: Sonohysterography as a supplementary method in the diagnosis of intrauterine disorders a M. Rešla: Uterine neoplastic triplicity in the postmenopausal women. A case report of coincidence of the pure lipoma, leiomyoma and endometrial cancer.

Odborný program byl organizován více méně podle amerického vzoru, tedy do úvodní „Keynote lecture, 9 samostatných symposií, 2 sekcí volných sdělení, 3 plenárních zasedání a jedné diskusní debaty. Přednášky zahraničních účastníků byly podle témat zařazeny do 6 samostatných sezení. Program mítinku byl tedy bohatý a jeho úroveň velmi dobrá. Vyžádané přednášky byly zaměřeny především na tibolon, osteoporózu a fytohormony. Pokusím se o zhodnocení a určitou diskusi k nejzajímavějším přednáškám mítinku.

Kim (Korea) se v přednášce „Tibolone and sexual well-being“ zabýval pozitivním vlivem tibolonu na sexuální funkce postmenopauzální ženy. Tibolon představil jako tkáňově selektivní steroid s estrogenními, progestogenními a androgenními vlastnostmi, zmírňující klimakterické symptomy a mající příznivý účinek na mentální a sexuální zdraví postmenopauzálních žen. Pozitivní účinek na sexuální funkce je zprostředkovan zvláštními účinky léku na



Kongresové centrum v Pattaye. Foto: J. Donát

neuroendokrinní prostředí ovlivňující libido, vzrušivost a uspokojení. Tibolon snižuje globulin vázající sexuální hormony, zvyšuje tak hladiny volného estradiolu, testosteronu a plasmatického beta-endorfinu, zlepšuje karyopyknotický a maturační index vaginálních buněk a zlepšuje genitální dyskomfort zmírněním vaginální suchosti a dyspareunie. Randomizované studie navíc prokázaly, že tibolon zlepšuje libido a sexuální reakce ve větší míře než konvenční hormonální terapie. Tibolon se jeví jako dobrá volba pro postmenopauzální ženy trpící sexuální dysfunkcí a nedostatkem pocitu celkové spokojenosti a pro mnohé ženy, u nichž sexuální potíže a snížení sexuální žádostivosti přetrvávají i během konvenční hormonální terapie.

Von Schoultz (Švédsko) ve své přehledové přednášce „Tibolone: Other clinical benefits“ ukázal na další možnosti léčebného využití tibolonu. Na prvním místě tady je třeba jmenovat účinek tibolonu na kost. V kosti se uplatňuje estrogenní efekt tibolonu s konzistentním vzestupem BMD jak v krčku femuru, tak v lumbální páteři během 10letého sledování. Nedávné meta-analýzy, sledující účinky specifických hormonálních terapií na BMD postmenopauzálních žen, neprokázaly rozdílný účinek mezi tibolonem a estrogeny. S ohledem na tromboembolické riziko, tibolon zvyšuje fibrinolytické parametry bez významnějšího zvýšení faktorů koagulačních. V klinických studiích nebyl zjištěn větší výskyt tromboembolických příhod. Pokud se týče plasmatických lipidů, tibolon snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, Lp(a), HDL cholesterolu a triglyceridů. Při srovnání se skupinami žen, užívajícími

estrogen samotný nebo v kombinaci s MPA, bylo snížení triglyceridů významné pouze u skupiny s tibolonem. Klinické observační studie naznačují, že tibolon může mít dilatační účinek na koronární cévy. Tibolon navíc u postmenopauzálních žen vede k významnému snížení koncentrací endothelinu-1, což naznačuje jeho přímý vliv na endoteliální buňky. Snížení solubilních CAMs (sVCAM-1 a sICAM-1), zjištěné Egarterem (2003), mohou být relevantní pozorovaným účinkům tibolonu na možné zmírnění ischemie myokardu a změny srdečního průtoku, pozorované u postmenopauzálních žen s inzulin non-dependentním diabetem. Tibolon zmírňuje vazomotorické symptomy bez stimulace endometria. Uplatňuje se zde převážně progestogenní účinek D4-isoméru. Není proto nutné kombinovat tibolon s progestinem a při jeho užívání se nevyskytuje krvácení. Tibolon normalizuje atrofuující vaginální epitel a zmírňuje symptomy atrofické vaginitis, především vaginální suchost a dyspareunii. Randomizované studie ukazují, že oproti placebo má tibolon pozitivní účinky na náladu, srovnatelné s účinky konvenční hormonální terapie. Zlepšená nálada je spojena se vzestupem plasmatického a-endorfinu. Během léčby tibolonem dochází i ke změnám v distribuci tělesného tuku s redukcí jeho celkového množství.

V přednášce „Tibolon and the breast“ (**Baber**, Austrálie) byl v přehledu hodnocen vztah tibolonu k prsu. Patientky se často zříkají hormonální léčby pro nežádoucí účinky, především pro nepravidelné krvácení a napětí a bolest v prsech, případně zhrubění tkáně prsu. Některé pacientky vyžadují vysazení hormonální léčby, když je zjiš-

těno zvýšení mamografické denzity. Tibolon vykazuje podobné prospěšné účinky na vazomotorické a urogenitální symptomy a kostní remineralizaci bez proliferace endometria, prsních symptomů nebo vzestupu mamografické denzity. Bylo zjištěno, že tibolon a jeho metabolity mění tkáňově selektivní cestou aktivitu enzymu sulfatázy.

Tibolon a jeho metabolity inhibují aktivitu enzymu 17-hydroxysteroid dehydrogenázy v normálních a karcinomových buněčných kulturách, snižující konverzi estronu na estradiol. To také inhibuje sulfatázu, snižuje dekonjugaci agonistů a sulfátových prekurzorů na jejich aktivní volné formy. Tibolon také indukuje aktivitu sulfotransferázy, zvyšuje konverzi estradiolu a estronu na jejich biologicky inaktivní sulfátové formy. Má antiproliferativní účinek a indukuje apoptózu normálních a karcinomových buněk prsu, podobným způsobem jako pulzově podávané progestiny, antiestrogeny a androgeny. Tibolon způsobuje napětí v prsech v procentech podobných placebo. V randomizovaných klinických studiích, srovnávajících tibolon s kombinací E2/NETA a CEE/MPA, pacientky s tibolonom vykazovaly menší zhrubění a bolesti v prsech než pacientky s konvenčními terapiemi. Konvenční hormonální terapie zvyšuje mamografickou denzitu, více u kontinuálních kombinovaných způsobů léčby, snižuje sensitivitu a specifitu vyšetření a ztěžuje diagnózu malých, preklinických lézí. Bylo zjištěno, že konvenční hormonální terapie může snížit mamografickou sensitivitu o 12,5 %, což představuje 1 nedetekovaný karcinom na 1000 žen užívajících HRT. U konvenční HRT bylo rovněž popsáno větší množství cyst a fibroadenomů a větší výskyt mamografické denzity než u tibolonu. U observační jednorocní studie bylo u neléčených kontrol, uživatelů tibolonu a vaginálního estriolu pozorováno menší procento žen s vysokou mamografickou denzitou. Jiná randomizovaná klinická studie srovnávající placebo s tibolonom a s HRT (E2 2 mg/NETA 1 mg) zjistila po 6měsíčním užívání zvýšení mamografické denzity 0 % pro placebo, 2 % pro tibolon a 46 % pro HRT. V další 12měsíční studii nebyly zjištěny významné rozdíly mezi mamografickou denzitou u žen kontrolní skupiny, žen užívajících tibolon a žen užívajících raloxifen. Jiní autoři zjistili, že tibolon může omezit, nebo dokonce po 1 roce užívání zlepšit mamografickou denzitu postmenopauzálních žen. Britská Million Women Study (MWS) zjistila sice zvýšení relativního rizika (RR) pro karcinom prsu u tibolonu (1,45), ale toto riziko bylo významně nižší než u kombinované estrogen-progestinové hormonální terapie. Přesto jiná observační britská studie (2002) neukázala u tibolonu zvýšení rizika pro karcinom prsu (RR 1,02).

Předběžná data randomizovaných klinických studií na incidenci karcinomu prsu prokazují pro tibolon snížené relativní riziko (RR 0,50). Jestli je tibolon vhodným lékem pro ženy léčené pro karcinom prsu, by měla ukázat probíhající studie LIBERATE, randomizovaná klinická studie speciálně zaměřená na toto téma.

Vyžádaná přednáška **Papadopoulose** (Organon) představila novou třídu HRT STEAR (STEAR: A new class of HRT). Autor nejprve vysvětlil princip účinku tibolonu na symptomy klimakterického syndromu. Ten je dán aktivací estrogenových receptorů 3 alfa- a 3 beta-hydroxytibolonom. Přímé estrogenní účinky dvou 3-hydroxy metabolitů tibo-

lonu se uplatňují i vůči kardiovaskulárnímu systému. Estrogenní účinek byl zjištěn také v kosti, vagině, mozku, ale ne v endometriu a v prsu. Tento klinický profil ukazuje, že tibolon působí tkáňově selektivním způsobem. Ve srovnání se SERMy, tibolon a jeho metabolity nemají žádný antiestrogenní účinek. SERMy mohou indukovat návaly horka svými antiestrogenními vlastnostmi a nejsou schopny stimulovat vaginální epitel. Estrogeny naproti tomu vyžadují kombinaci s progestogenem pro nutnost prevence endometriální hyperplazie. Progestogen však může omezovat příznivé účinky estrogeneru na ostatní tkáň. Závěry EPH větve studie WHI ukázaly, že vedle jiných způsobů léčby, které mohou být alternativou estrogen-progestogenové terapie, může být tibolon pro svůj klinický profil považován za prvního představitele nové třídy v alternativní léčbě. Základním ve způsobu účinku je tkáňově selektivní regulace enzymů v lokální dosažitelnosti ligandů pro estradiolový receptor. Regulace systému sulfatáza - sulfotransferáza tibolonom a lokální metabolismus tibolonu hrají důležitou roli ve vyloučení stimulace prsu a endometria. Tvorba aktivních estrogenů z endogenních sulfátových estrogenů je snížena inhibicí aktivity sulfatázy a stimulací aktivity sulfotransferázy tibolonom a jeho metabolity. Regulaci těchto dvou enzymů rovněž ovlivňuje rovnováha tkáňové hladiny volného a sulfatovaného 3-hydroxy tibolonu. Lokální tvorba delta4-isoméru v endometriu, metabolitu s progestogení a androgení aktivitou, také přispívá ke zrušení estrogení stimulace v těchto tkáních indukcí aktivity sulfotransferázy a 17-hydroxysteroid dehydrogenázy. Oba enzymy snižují hladinu aktivních estrogenů v těchto tkáních. V buňkách kosti sulfotransferáza není a sulfatáza není inhibována. Regulace estrogení aktivity tkáňově selektivním způsobem je hlavní vlastností tibolonu a tibolonu podobných látek, a proto tyto látky mohou být považovány za „Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators“ (STEAR). První reprezentant STEAR - tibolon vykazuje jedinečný klinický profil prostřednictvím aktivace receptorů estradiolu tkáňově selektivním způsobem.

Ve volných sděleních mitinku se tibolonom zabývala i přednáška rumunských autorů **Posea a spol.** „A prospective randomized, double blind clinical trial on the tibolone efficacy and safeness“. V roční randomizované dvojité slepé placeboem kontrolované studii autoři u souboru 120 zdravých postmenopauzálních žen srovnávali terapeutický účinek a tolerabilitu dvou denních dávek tibolonu, a to 2,5 a 1,25 mg a placebo. Ze studie byly vyloučeny ženy s hlubokou žilní trombózou nebo s cerebrální apoplexií v anamnéze, mamární nebo gynekologickou neoplazií v anamnéze, nekompenzovaným diabetem, abnormálními mamografiemi, vysokou endometrií nad 4 mm, abnormálním krvácením z neznámé příčiny a jaterním nebo ledvinným onemocněním. Pokud se týče primárního kritéria studie - menopauzálních symptomů, bylo zjištěno významné zlepšení: 95 % zlepšení u návalů horka, 75 % zlepšení u návalů potu a 80 % zlepšení u vaginální suchosti. Tibolon rovněž zlepšil vnímání sexuálního života. Výsledky sekundárních kritérií - vaginální krvácení, vyšetření endometria ke zjištění endometriální bezpečnosti a laboratorní testy rovněž vyzněly pro tibolon velmi příznivě. Tibolon byl ve vlivu na menopauzální symptomy účinný i ve snížené dávce.



Mystická figura v areálu „Grand Palace“ v Bangkoku.



Chrám Prasart Phra Debidorn v areálu „Grand Palace“ v Bangkoku.
Foto: J. Donát

Mamografickou denzitou u různých způsobů léčby – klasickou HRT a tibolonem se zabývala práce autorů **Connera a spol.** (Švédsko) „A comparison of changes in breast cell proliferation and mammographic density during various types of continuous combined HRT“. Autoři u souboru 128 zdravých postmenopauzálních žen hodnotili vliv HRT ve dvou dávkách (estradiolvalerát 2 mg a dienogest 2 mg, 17beta-estradiol 2 mg a norethisteronacetát 1 mg) a tibolonu na proliferaci buněk prsu a mamografickou denzitu. Proliferace epiteliálních buněk prsu byla hodnocena z bioptického materiálu získaného tenkou aspirační jehlou pomocí markeru Ki-67-MIB-1 před medikací a po 6 měsících léčby, ve stejné době byla hodnocena i mamografická denzita. Průměrné procento MIB-1 pozitivních buněk ve třech léčených skupinách bylo 1,8 / 2,4 / 2,2 % před léčbou a 6,8 / 7,8 / 3,0 % po 6 měsících léčby. Zvýšení mamografické denzity bylo zjištěno přibližně u 50 % žen s oběma druhy estrogen-progestogenové terapie. Zvýšení denzity vykazovalo pozitivní korelaci k hladinám E2, E1 a SHBG a negativní spojení s volným testosteronem. V závěru autoři konstatovali, že kontinuální kombinovaná HRT významně zvyšuje jak proliferaci epitelu prsu, tak mamografickou denzitu. Tibolon vykazuje malý vliv na proliferaci buněk prsu.

Z oblasti HRT ve volných sděleních zaujala přednáška **Hussaina a spol.** z Malaisie „A prospective randomized controlled trial on the effects of exercise and dietary intervention and estrogen/progestine on serum lipids in healthy perimenopausal women“. Autoři sledovali tři skupiny zdra-

vých perimenopauzálních žen – kontrolní, ženy cvičící s dietou a ženy cvičící s dietou a s HRT (CEE 0,625 mg plus MPA 5 mg) a po 6 měsících hodnotili změny lipidového profilu. Zajímavé je, že u žen s HRT nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v profilu celkového cholesterolu, HDL-C, LDL-C a triglyceridů ve srovnání se skupinou cvičící a s dietou. Cvičení a dietní opatření má příznivý vliv na lipidový profil a je schopno zachovat BMI, zatímco HRT spolu se cvičením a dietou nevykazuje významné zlepšení lipidového metabolismu.

Sdělení japonských autorů **Koga a spol.** „Effects of HRT on coital pains and QOL of Japanese menopausal women“ hodnotilo vliv HRT na sexuální potíže 713 japonských žen. Zajímavé jsou výchozí údaje, podle nichž 24,6 % žen ve věku 45–49 let nemá pohlavní styk a 41 % má při styku bolesti. Ve věkové skupině 55–59 let 46,7 % nemá pohlavní styk a u zbývajících má 57,7 % při styku bolesti. Po 6 měsících HRT autoři zjistili zlepšení sexuálních potíží u 32,8 % žen. Výsledky ukazují, že HRT zlepšuje kvalitu života japonských menopauzálních žen se sexuálními problémy.

Podstatnou část programu volných sdělení představovaly přednášky o fytoestrogenech.

Mahmud a spol. z Pákistánu (Experience with phytoestrogen in perimenopausal women with symptoms of menopause in Pakistani women) sledovali u 75 perimenopauzálních žen účinek fytoestrogenů na menopauzální symptomy. Skupinu žen užívajících fytoestrogeny v denní

dávce 50 µg po dobu 12 týdnů srovnávali se skupinou s placebem. Zjistili zlepšení krátkodobých menopauzálních symptomů jako jsou vazomotorické symptomy (návaly horka, pocení, bolesti hlavy), symptomy močového měchýře (frekvence a urgency močení), vaginální suchost a dyspareunie a psychomotorické symptomy (předrážděnost, deprese, špatná koncentrace, nespavost, ztráta libida).

Agrawal a Shah z Indie v přednášce „Phytoestrogens and quality of life“ hodnotili účinek fytoestrogenů podávaných ve formě kapslí na 21 různých symptomů, které ovlivňují kvalitu života, v randomizované placebem kontrolované studii. U obou skupin žen s fytoestrogeny a placebem autoři nezjistili významné zlepšení návalů horka, nočních potů, frekvence a urgency močení, zatímco psychologické symptomy (anxieta, předrážděnost, deprese, nespavost, pocení únavy, snížení koncentrace a zhoršení paměti) vykazovaly tendenci ke zlepšení u skupiny žen

s fytoestrogeny. Fytoestrogeny mohou hrát roli v léčbě symptomů spojených s menopauzou a mohou příznivě ovlivňovat kvalitu života.

Asijsko-pacifický mítink o menopauze v Pattaye ukázal poněkud rozdílné problémy menopauzy u žen v Asii, dal více prostoru alternativním léčebným metodám než je klasická HRT, ale umožnil i prezentaci v podobě přednášek evropským účastníkům. Tuto možnost bylo nutné chápat jako čest ze strany thajských hostitelů. Vedle již zmíněných přednášek z České republiky se v blocích volných sdělení objevily přednášky z Ukrajiny, Švédska, Polska a Rumunska. Příští, již 3. Vědecký mítink Asijsko-pacifické menopauzální federace se bude konat v Taipei na Taiwanu v roce 2007.

*Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.
Porodnická a gynekologická klinika LF UK
500 05 Hradec Králové*

5. Mezinárodní symposium o ženském zdraví a menopauze

Florencie, 21.-24. 4. 2004

M. Burdová

Soukromá gynekologická praxe, Praha

V již tradičně krásném prostředí historií a kulturou oplývajícího města se konalo sympozium, které mělo dát alespoň částečně odpovědi na otázky těch, kteří se zabývají praktickou klimakterickou medicínou. Jednání probíhalo simultánně ve třech sálech, takže nebylo možné vyslechnout všechny zajímavé přednášky. Předkládám tedy jen osobní výběr některých z nich.

V bloku Kardiovaskulární systém a metabolický syndrom hovořil **Mendelsohn M.E.** (Boston, USA) o tom, že v cévách dochází k expresi estrogenních receptorů a za normálního stavu cévy je tento stav stabilizován. Bohužel stále mnoho nevíme o roli těchto ER v cévách a v buněčných strukturách srdce. Nová data podporují myšlenku, že ER alfa a ER beta regulují vaskulární faktory, včetně endogenního vasodilátoru NO, nutné k udržení normálního TK. Estrogen aktivuje NOS a je příčinou rychlé vaskulární dilatace. Estrogenní receptory mají také samy přímý vliv na TK. Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob (CVD) u postmenopauzálních žen, zatímco u stejně starých mužů je toto riziko menší. Při deficienci ER beta dochází k abnormalitám kontraktility cévní stěny i funkce iontových kanálů, a tak se vyvíjí systolická i diastolická hypertenze. Bohužel, relativně málo je známo o efektu polymorfismu ER alfa genu na riziko CVD. Variace ER alfa genu jsou nyní studovány ve Framingham Heart Study. Nové výzkumy významu ER v incidenci CVD možná pomohou vysvětlit současná konfliktní data efektu HRT na CVD u žen.

Herrington D.M. (Winston-Salem, USA) řekl, že současné neočekávané výsledky randomizovaných klinických

studií (WHI) kompletně převrátily naše poznatky o vlivu HRT na CVD z předpokládaného benefitu do možného rizika. Tento překvapivý obrat osvětlil částečně skutečnost, že efekt HRT na vaskulární zdraví je daleko složitější než se očekávalo, a proto vyžaduje dodatečné studie. Porozumět tomu, že estrogen, který má tak žádoucí efekt na lipidový profil a endoteliální funkci, přesto zvyšuje riziko CVD, vyžaduje vnesení světla do patogenezy aterosklerózy a dodatečné poznatky o biologii estrogenu. Příčinou mohou být, jak ukazuje studie ERA a HERS, genetické variace ER.

Zambon A. (Padova, Itálie) shrnul fakt, že v posledních desetiletích v zemích se západním stylem života jsou CVD nejčastější příčinou úmrtí žen. Více než jedna ze dvou žen zemře na následky CVD! Metabolický syndrom, který postihuje 20–30 % ženské populace středního věku, významně zvyšuje CVD morbiditu i mortalitu. Nebezpečí metabolického syndromu je sdruženo s deficitem estrogenu, centrálním typem obezity, zvýšením aterogenního metabolického profilu a zvýšením glykémie. Více než polovina kardiovaskulárních příhod je u postmenopauzálních žen spojena s metabolickým syndromem. Časnější nástup tohoto syndromu je spojen s anamnézou sy PCO a preklampsií. Diabetes je sdružen s největším rizikem aterosklerózy (AS), u žen častěji než u mužů. Diabetičky mají nejvyšší TAG a LDL, ať již jsou léčeny či nikoliv.

Van der Mooren M.J. (Amsterdam, Nizozemí) opakoval, že estrogenní deficit je rizikovým faktorem vývoje AS a CVD. HRT byla považována za správnou strategii u postmenopauzálních žen. Tato hypotéza byla podepřena mnoha epidemiologickými studiemi. V kontrastu s těmito daty nedávno publikované výsledky randomizovaných studií (i na ženách s koronární nemocí) ukázaly, že perorální HRT v menopauze není kardioprotektivní a dokonce v prvním roce užívání může být škodlivá. Platí to i o léčbě transdermální.

V bloku přednášek Diabetes a menopauza hovořil **Skouby S.O.** (Kodaň, Dánsko) o tom, že diabetes představuje až čtyřnásobné zvýšení rizika CVD. Ale nejen již zjištěný diabetes, ale i samotná inzulinová rezistence je dalším nezávislým rizikovým faktorem. Stárnutí samo o sobě je spojeno s rizikem vývoje DM 2. typu a CVD. V kontextu se

sexuálními steroidy je zajímavé, že ženy ve fertilním věku mají vyšší inzulinovou senzitivitu ke glukóze než muži. Příznivý efekt estrogeneru nabízí hypotézu, že po menopauze může HRT zvrátit negativní metabolické změny, sdružené do metabolického syndromu. Studie HERS prokázala signifikantní snížení rizika diabetu u uživatelky HRT. Zlepšení metabolismu glukózy může redukovat rizika formace aterosenních plátů. Z teoretického pohledu tedy může být riziko AS sníženo. Nicméně výsledky studií vztahu HRT u diabetiček a vývoje CVD dávají rozporné údaje. V dánské kohortní studii riziko IM u diabetiček s HRT vzrostlo čtyřnásobně proti neuživatelkám. Naopak americká studie našla riziko prvního IM pro tyto ženy snížené. Velmi potřebné jsou další studie, které by zahrnuly různé formy aplikace HRT, různé dávky, hypertenzi, lipidogram, pohyb, dietu i přidruženou medikaci.

V bloku Vliv studie WHI pro menopauzální a postmenopauzální ženy zazněly zajímavé přednášky. **Stefanick M.L.** (Stanford, USA) srovnávala výsledky větve WHI (CEE + MPA) s právě ukončenou větví (E alone). Výsledky větve s kombinovanou terapií byly publikovány (Jama 2002). Větev E alone byla zastavena 1.3.2004 po téměř 7 letech pro zvýšené riziko CMP, bez prospěchu v CVD, což nebylo akceptabilní pro zdravé ženy. Bylo zjištěno snížené riziko zlomeniny krčku a nebylo zvýšeno riziko ca prsu. Větev E alone měla větší množství obézních žen, průměrný BMI byl 30,1(!) a před zařazením do studie již 49 % probandek užívalo ERT. Také celková anamnéza a parita byla odlišná od větve s MPA. Závěr studie: CEE nejsou doporučeny pro prevenci chronických chorob u postmenopauzálních žen.

Rossouw J.E. (NIH, USA) přednesl, že prospektivní studie prokazovaly, že E nebo E+P jsou sdruženy se snížením CV rizika. Laboratorní studie dávají naději, že estrogen má příznivý vliv na počáteční stádia AS. Tato fakta by mohla být vyjádřena hypotézou, že také exogenní estrogen může koronární artérie udržet zdravé i v postmenopauze. Na druhé straně klinické studie ukázaly, že exogenní estrogen není protektivním faktorem proti progresi AS, může dokonce způsobovat akutní příhody. Je zde ale „otevřené okno“ pro časné postmenopauzální ženy se zdravými cévami, u kterých by HRT mohla být v oblasti CVD benefitem. Částečným problémem tohoto konceptu (= prevence funguje jen u zdravých) je, že mnoho, ne-li příliš mnoho žen nemá normální koronární artérie již v časné postmenopauze. Mnoho žen ve WHI (obě větve!) mělo různý stupeň koronární AS. Estrogen sám nebo v kombinaci s progestogenem nemá být užíván v prevenci CVD.

Gass M.L.S. (Cincinnati, USA) hovořila o tom, co může WHI říci o QOL. Nejstaršími a nepochybnitelnými indikacemi k HRT je vasomotorický syndrom a urogenitální atrofie. Zhodnocení výsledků studie WHI: uživatelky měly statisticky signifikantně zlepšenou fyzickou kondici i spánek. Data o zvýšení QOL z WHI jsou shodná s údaji ve studiích PEPI a HERS. Tyto výsledky mohou být generalizovány pro širokou veřejnost. Současné zprávy ukazují, že 25 % žen, které ukončily svou HRT po červenci 2002, uvažuje o návratu k hormonální substituci.

V průběhu sympozia NovoNordisk: Rovnováha mezi účinností a bezpečností HRT zazněla přednáška **Stevenson J.C.** (Londýn, Anglie), který sdělil, že všechny progestogeny mají podobný efekt na endometrium, ale odlišné vlivy

na cévní stěnu, odlišně působí na metabolismus lipidů a mají různé vedlejší efekty. MPA zvyšuje hladinu TAG, dydrogesteron je v tomto směru neutrální, ale výrazně zvyšuje HDL. Norgestrel + CEE má androgenní efekt. Transdermální NETA má minimální vliv na inzulin. Orální androgenní progestiny zvyšují inzulinovou resistenci. Zatímco observační studie potvrdily CVD benefit, randomizované studie naopak. Příčina může být v zařazení starších žen, v dávce a typu E+P. Typ progestinu, aplikační forma a dávka má největší metabolický vliv a tudíž také nejvíce ovlivňuje kardiovaskulární systém.

Graziottin A. (Milano, Itálie) mluvila o různém stupni „ztráty pocitu ženskosti“ u pacientek po operaci ca prsu. Upozornila, že 70 % žen léčených pro ca prsu má iatrogenní menopauzu a díky tomu i urogenitální atrofii. Doporučuje proto: u nádoru T 1, N 0, M 0 nasadit lokální vaginální estrogenovou léčbu. U nádoru T 1, N 1 a M 0 doporučuje vyčkat dva roky s léčbou. Podotkla, že i studie MWS prokázala, že lokální hormonální léčba nezvyšuje riziko ca prsu (RR 0,67). Navíc RHW Breast Cancer Study prokázala, že tato léčba nezvyšuje rekurenci ca (RR 0,65).

Šimunić V. (Záhřeb, Chorvatsko) upozornil na urogenitální atrofii, kterou trpí 40–65 % žen mezi 55–65 roky věku. Sledoval výšku endometria při lokální hormonální léčbě – pouze v prvních dvou týdnech vzrostla z 0,1 mm na 1 mm, dále byla beze změn. Lokální terapie estrogeny nemá téměř žádné systémové účinky a má minimum vedlejších efektů. Výrazně snižuje symptomatologii dráždivého měchýře.

Gambacciani M. (Pisa, Itálie) mluvil o QOL. Tato kvalita je závislá i na socioekonomických a kulturních faktorech. Low dose HRT může příznivě ovlivnit nejen vasomotorické symptomy, ale také více celkových aspektů fyzické a psychické kvality života.

V posterové sekci byly vystaveny postery různé kvality a nejrůznějšího zaměření. Převládaly postery s alternativní léčbou postmenopauzy: Léčba vegetativního syndromu Estromineralem (= isoflavony ze sóji, vitamín D, Ca, Mg a extrakt z magnólie): udávána úspěšnost léčby v 94,5 %. Klinická účinnost Remifeminu (Cimicifuga racemosa): hodí se k léčbě mírných až středně těžkých symptomů. Efekt raloxifenu na metabolismus cholesterolu: redukuje sérovou koncentraci CH. Dlouhodobá terapie nemá efekt na metabolismus CH v mozku. Randomizovaná studie vlivu HRT na hladinu fibrinogenu u kuřáček: zatímco u zdravých postmenopauzálních uživatelky HRT se hladina fibrinogenu snižuje, u kuřáček tento efekt nebyl prokázán. Doba HRT u estonských postmenopauzálních žen: compliance se výrazně snižuje mezi 8.–12. měsícem léčby. Větší informovanost žen a předchozí užívání OC complianci zvyšují. Nejčastější příčinou vysazení léčby je vlastní rozhodnutí ženy a vedlejší efekty léčby (krvácení, přírůstek hmotnosti, mastodynie, bolesti hlavy).

Závěrečné odpoledne sympozia mělo název: Budoucnost v menopauze – mezinárodní pohled. **Pinn V.W.** (NIH, USA) hovořila povšechně o relacích riziko x benefit, alternativy k HRT, modifikace životního stylu. Proto je vždy nutné, aby postupně byly přijímány informace, poté rozhodnutí a pak realizace. To vše musí projít společně oba, lékař i pacientka. Nutná je individualizace včetně přihlídnutí k anamnéze (i rodinné), k symptomům, k procesu stárnutí. Bude-li se nás žena ptát: Jaká jsou individuální rizika právě pro mne? (ca prsu, CVD, osteoporóza), musíme říci, že ne-

máme odpovědi na všechny otázky! Pod hlavičkou NIH probíhá nyní více než 450 menopauzálních studií. Je ražen nový termín – MHT (menopausal hormone therapy). Jsou nutné další studie s různými kombinacemi E+P. Je nutné odpovědět i na otázku, jak low dose HRT ovlivňuje riziko ca prsu.

Utian W.H. (Cleveland, USA) řekl, že relativní riziko bude to samé pro každou věkovou skupinu, ale absolutní riziko může být různé díky incidenci chorob u konkrétní věkové skupiny. Neorální formy HRT mohou být výhodou, riziko ca prsu vzrůstá mírně až po 5 letech aplikace a je asi ovlivněno typem progestogenu. Indikaci k HRT zůstává: vegetativní syndrom, ženy s mírnými vegetativními obtížemi, ale s rizikem osteoporózy, ženy s vysokým rizikem osteoporózy. ACOG říká, že první linie prevence je: raloxifen, bisfosfonáty, estrogen. IMS říká: není příčina k limitaci délky HRT! (únor 2004). Stále máme málo dat. Kritizoval státní orgány, které v případě výsledků studie WHI byly maximálně hyperaktivní.

Skouby S.O. (EMAS): U hormonální terapie je zvýšené riziko ca prsu a tato léčba není prevencí CVD, dlouhá léčba je však nutná k prevenci fraktur! HT přesto není první indikací. Jak přeložit toto nové paradigma do klinické praxe? EMAS: u symptomatických žen benefit převažuje nad riziky, protože zlepšuje QOL. Nutno podat dávku, závislou na době menopauzy. Riziko ca prsu se vrací k normě nejpozději do 5 let po ukončení léčby. Máme nedostatečné informace o vlivu HT na demenci.

Genazzani A.R. (ISGE – Mezinárodní společnost pro gynekologickou endokrinologii) upozornil na to, že v USA

začíná s HRT 25 % žen více než 5 let po menopauze. Proto je nutné začít s terapií ve správnou chvíli, správně diferencovat ženy, budoucí uživatelky. Kritizoval WHI studii, kam byly zařazeny ženy bez vegetativní symptomatologie, ale zato nemocné! Opět připomněl, že jejich BMI byl přes 30. Ukázal, že 1/3 mozku tvoří cévy. Pokud se s HRT začne mezi 45–55 léty, pak cévy zůstávají intaktní. Pokud začne s léčbou po 65. roce věku, cévy jsou dopředu poškozené aterosklerózou a tudíž hrozí nestabilita plátů.

Lobo R.A. (N.Y., USA) sdělil, že v USA došlo k výraznému snížení preskripce HT – nejvíce propadly preparáty s CEE + MPA, mírně stoupá preskripce raloxifenu, výrazně si pomohl Fosamax. K tomuto poklesu došlo po zveřejnění výsledků WHI. Indikaci je nyní spíše mladší, vždy symptomatická uživatelka. Máme čekat na vývoj osteoporózy před započítáním léčby? Prevence je přece dobrá medicína.

Účastníkům bloku byla rozdána prohlášení NAMS a IMS. V diskusi k tomuto tématu vystoupilo několik řečníků, emotivně i kolega z Libanonu, který obvinil organizátory WHI z poškození všech žen na celém světě.

Symposium sice nedalo odpovědi na všechny otázky, které zde padly, avšak prohloubilo víru v to, že individualizace a nízká dávka, resp. i lokální terapie u časné menopauzálních žen je dobrá cesta.

S díky firmě NovoNordisk

*MUDr. Marcela Burdová
Soukromá gynekologická praxe
Riegrový sady 38, 120 00 Praha 2*

Zahraněční kongresy a konference v roce 2005

3rd Meeting of the Asia-Pacific Society for the Study of the Aging Male

January 25–28, 2005, Chiang Mai (Thailand)
www.3rdapssam.com

1st American Congress on the Aging Male

8–10 February, 2005, Vancouver (Canada)

4th International Conference of the Andropause Society

24–25 February, 2005, London (United Kingdom)

6th International Symposium on Osteoporosis: Current Status and Future Directions

April 6–10, 2005, Marriott Wardman Park Hotel
Washington, DC (USA)
www.nof.org • susanr@nof.org

1st Annual Women's Health Summit

The Cleveland Clinic Women's Health Center (CCF)
Speaking of Women's Health (SWH)
April 15–16, 2005, Cleveland, OH (USA)
www.clevelandclinicmeded.women.htmcom

5th Malaysian Congress on Menopause

Challenges in menopause management
April 22–24, 2005, Sunway Lagoon Resort Hotel
Bandar Sunway, Selangor (Malaysia)
www.menopause.org.my

Prevention and treatment of osteoporosis

27–28 May 2005, Le Bellevue
Biarritz (France)
congres@eska.fr

1st Latin American Congress on the Aging male

23–25 June, 2005, Can Cun (Mexico)

The North American Menopause Society

16th Annual Meeting
September 28 – October 2, 2005, Grand Hyatt Hotel
San Diego, CA (USA), info@menopause.org

11th World Congress on the Menopause

October 16–22, 2005, Buenos Aires (Argentina)
www.anajuan.com/menopause
