

Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie

Drahomíra Kubíková

Lékárna FN Plzeň Lochotín, Plzeň-Lochotín

Klimakterické obtíže vyvolané deficitem estrogenů lze rozdělit na neurovegetativní, organické a somatické. Základem prevence a léčby těchto obtíží je hormonální substituční terapie (HRT). Ženám s dělohou se podává kombinace estrogenů spolu s progestiny, ženám bez dělohy pouze estrogeny. HRT by se měla užívat v co nejnižší účinné dávce po co možná nejkratší dobu a měla by být individualizována a upravována dle potřeb pacientky. V České republice je k dispozici celá řada léčivých přípravků pro HRT v různých lékových formách.

Klíčová slova: menopauza, klimakterium, hormonální substituční terapie.

Menopausal symptoms and hormone replacement therapy

Climacteric problems caused by estrogen deficiency can be possibly divided into neurovegetative, organic and somatic. The basis of prevention and therapy of these problems is hormone replacement therapy (HRT). To women with an uterus a combination of estrogens and progestins is given, to women without uterus estrogens only. HRT should be given in the lowest effective dose in the shortest possible time and should be individualized according to needs of patient. In the Czech republic many medicinal preparations for HRT in different drug forms are available.

Key words: menopause, climacterium, hormone replacement therapy.

Prakt. lékař. 2014; 10(2): 68–73

Úvod

Klimakterium představuje poměrně dlouhé a významné období v životě ženy. V tomto období nastává u žen řada endokrinních, metabolických, organických a psychických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a které často negativně ovlivňují kvalitu života. Hlavní příčinou klimakterických změn a z toho vyplývajících obtíží je ukončení ovariální funkce a výrazný pokles plazmatické koncentrace estrogenů. Základem prevence a léčby estrogen-deficitního syndromu je hormonální substituční terapie (1, 2).

Vymezení pojmů

Klimakterium je období přechodu mezi plodným věkem ženy a začátkem senia, ve kterém dochází k fyziologickému poklesu funkce vaječnicků a následným endokrinním, somatickým a psychickým změnám (3).

Přirozená menopauza je poslední fyziologické krvácení z dělohy po odloučení endometria, po kterém následuje alespoň jeden rok amenorea. Jedná se o údaj retrospektivní. Průměrný věk přirozené menopauzy je 51 let a ovlivňují ho dědičnost, nikotinismus a život ve vysokých nadmořských výškách (3, 4).

Předčasná menopauza je menopauza ve věku nižším, než jsou dvě směrodatné odchylky od průměrného věku menopauzy v dané populaci. Pro použití v praxi byla stanovena věková hranice 40 let. Příčinou mohou být autoimunitní onemocnění, genetické vlivy, familiární a nefamiliární odchylky chromozomu X (4).

Indukovaná menopauza znamená zánik menstruace chirurgickým odstraněním obou vaječnicků (nezávisle na tom, zda byla současně provedena hysterektomie) nebo iatrogenním ukončením jejich funkce chemoterapií či aktinoterapií. Amenorea indukovaná chemoterapií může být přechodná. Určujícím faktorem je věk. U žen starších 40 let se jedná

o ireverzibilní stav ve 49–100 %, u žen mladších 40 let ve 21–70 % (4).

Perimenopauza zahrnuje období bezprostředně před menopauzou (jsou přítomny endokrinní, biologické a klinické známky blížící se menopauzy) a jeden rok po menopauze (4).

Premenopauza je v širším slova smyslu označení pro celé reprodukční období a v užším

Tabulka 1. Kuppermanův index

Symptom	Index	Míra obtíží
návaly horka	4	Silné 3
zvýšené pocení	2	Střední 2
poruchy spánku	2	Lehké 1
podrážděnost	2	Žádné 0
deprese	1	Výsledek je součtem násobků: Index symptomu x míra obtíží
poruchy soustředění	1	
závratě	1	Hodnocení:
bolesti hlavy	1	> 35 Těžký klimakterický syndrom
bolesti kloubů	1	20–35 Střední klimakterický syndrom
bušení srdce	1	15–20 Lehký klimakterický syndrom

Tabulka 2. Další vlastnosti syntetických progestinů

Progestin	Další vlastnosti
Medroxyprogesteron-acetát	mírná androgenní a anabolická aktivita
Cyproteron-acetát	silná antiandrogenní aktivita
Norethisteron-acetát	výrazná estrogení a androgenní aktivita
Levonorgestrel	reziduální androgenní aktivita
Dydrogesteron	bez estrogení a androgenních účinků
Dienogest	antiandrogenní aktivita
Drospirenon	antimineralokortikoidní a antiandrogenní účinek

Tabulka 3. Přehled léčivých přípravků pro HRT dostupných na trhu v České republice (18, 19)

PERORÁLNÍ PODÁNÍ			
Účinná látka	Název přípravku	Poznámka	Způsob podání
Hemihydrát estradiolu	ESTRIMAX	3 × 28 × 2 mg	denně ve stejnou dobu
	ESTROFEM 1 MG	28 × 1 mg	
	ESTROFEM 2 MG	28 × 2 mg	
Estriol	OVESTIN	30 × 1 mg	celá denní dávka najednou ve stejnou dobu
Tibolon	LADYBON	84 × 2,5 mg	denně ve stejnou dobu
	LIVIAL	28, 2,5 mg	
Estradiol-valerát/ medroxyprogesteron-acetát	Cyklický režim se sekvenčním podáním progestinu		
	DIVINA	3 × 21 × 2mg/10mg	v určeném pořadí denně ve stejnou dobu
	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	INDIVINA 1 MG/2,5 MG	3 × 28 × 1 mg/2,5 mg	denně ve stejnou dobu
	INDIVINA 1 MG/2,5 MG	28 × 1 mg/2,5 mg	
	INDIVINA 1 MG/5 MG	3 × 28 × 1 mg/5 mg	
	INDIVINA 2 MG/5 MG	3 × 28 × 2 mg/5 mg	
Estradiol-valerát/cyproteron-acetát	Cyklický režim se sekvenčním podáním progestinu		
	CLIMEN	3 × 21 × 2 mg/1 mg	v určeném pořadí denně ve stejnou dobu
	CLIMEN	21 × 2 mg/1 mg	
Hemihydrát estradiolu/ norethisteron-acetát	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	ACTIVELLE	3 × 28 × 1 mg/0,5 mg	denně ve stejnou dobu
	ACTIVELLE	28 × 1 mg/0,5 mg	
	KLIANE	3 × 28 × 2 mg/1 mg	
	KLIOGEST	28 × 2 mg/1 mg	
	Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu		
	NOVOFEM	28 × 1 mg/1 mg	v určeném pořadí denně ve stejnou dobu
TRISEQUENS	28 × 2 mg, 1 mg/1 mg		
Estradiol-valerát/ norethisteron-acetát	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	GYNOVEL 1MG/0,5MG TABLETY	84 × 1 mg/0,5 mg	denně ve stejnou dobu
	GYNOVEL 1MG/0,5MG TABLETY	28 × 1 mg/0,5	
Estradiol-valerát/levonorgestrel	Cyklický režim se sekvenčním podáním progestinu		
	KLIMONORM	3 × 21 × 2 mg/0,15 mg	v určeném pořadí denně ve stejnou dobu
	KLIMONORM	21 × 2 mg/0,15 mg	
Hemihydrát estradiolu/dydrogesteron	Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu		
	FEMOSTON 2/10	28 × 2 mg/10 mg	v určeném pořadí denně ve stejnou dobu
	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	FEMOSTON CONTI	28 × 1 mg/5 mg	denně ve stejnou dobu
Estradiol-valerát/dienogest	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	KLIMODIEN	3 × 28 × 2 mg/2 mg	denně ve stejnou dobu
Hemihydrát estradiolu/drospirenon	Kontinuální režim s kontinuálním podáním progestinu		
	ANGELIQ	3 × 28 × 1 mg/2 mg	denně ve stejnou dobu
	ANGELIQ	28 × 1 mg/2 mg	

slova smyslu období začínající několik let před menopauzou, kdy začínají první endokrinologické známky nastupujícího klimakteria (3).

Postmenopauza zahrnuje období od poslední menstruace (bez ohledu na to, zda se jednalo o přirozenou nebo indukovanou menopauzu) do začátku senia (3).

Fyziologie klimakteria

Příčinou menopauzy je vyčerpání folikulárního aparátu vaječníků spojeného s desenzitizací zbývajících granulózových buněk k folikuly stimulujícímu hormonu (FSH). Úbytek folikulů urychlují vlivy genetické, infekční, autoimunitní, ionizující záření, cytotoxické látky, operační

zásahy a různé další chorobné stavy. Prvotní endokrinní příčinou reprodukčního stárnutí je pokles hladin inhibinů s následným vzestupem koncentrace FSH a urychleným dozráváním zbylých folikulů. Před menopauzou dochází nejprve k luteální insuficienci s parciálním deficitem progesteronu, posléze se množí anovu-

lační cykly, což vede k totálnímu poklesu hladin progesteronu. Sekrece estrogenů je přechodně nestabilní, produkce progesteronu trvale klesá, což se nejčastěji projevuje nepravidelným, dysfunkčním krvácením z dělohy. Stimulované dozrávání folikulů urychluje jejich vyčerpání. Po vyčerpání zásoby folikulů koncentrace estrogenů významně a již trvale klesá a stoupající koncentrace FSH již postrádají cílovou tkáň ke stimulaci. Klesne-li produkce estrogenů pod kritickou hranici cca 50 µg/24 hodin nezbytnou k proliferaci endometria, menstruační krvácení končí. Reziduální produkce estrogenů po menopauze pochází z nadledvinových androgenů (2).

Laboratorním kritériem klimakteria je sérová hladina FSH > 40 IU/l, 17β-estradiolu < 20 µg/l a inhibinu < 72 IU/l (3).

Symptomatologie klimakteria

Nedostatek estrogenů ovlivňuje cílové tkáně a orgánové systémy. Postmenopauze je proto přisuzována řada symptomů. Souhrnně se mluví o estrogen-deficitním syndromu. Řada symptomů jednoznačně souvisí s nedostatkem estrogenů, u dalších je obtížné odlišit podíl hormonálních vlivů a stárnutí organismu (4).

Obtíže vyvolané deficitem estrogenů lze z hlediska rychlosti nástupu rozdělit na: neurovegetativní (akutní), organické (subakutní) a metabolické (pozdní) příznaky. Akutní příznaky snižují kvalitu života, ale neohrožují významně zdraví.

Organické a metabolické změny mohou vést k poškození zdraví ženy a ovlivnit délku jejího života (2, 3).

Neurovegetativní klimakterický syndrom

Tento syndrom má vazomotorické a psychické příznaky, které začínají nejčastěji v perimenopauze, nebo 1–2 týdny po chirurgické kastraci u žen ve fertilním věku (1).

Akutní příznaky bývají nejvýraznější během prvních 3 let po menopauze a v dalším průběhu klimakteria jejich výskyt klesá. Jednotlivé symptomy, jejich intenzita, frekvence i délka trvání jsou u různých žen různé. Typické jsou návaly horka trvající několik vteřin až minut, často doprovázené pocením s pocitem chladu, vyskytují se u 60–85 % žen. Dalšími příznaky jsou palpitace, závratě, nespavost, zvýšená únava, bolesti hlavy, podrážděnost, pocity úzkosti, zhoršení paměti a koncentrace, ztráta libida a sebevědomí (2, 5).

Stanovení závažnosti syndromu je obtížné, ke kvantifikaci obtíží slouží např. Kuppermanův index (tabulka 1) (6).

Organický estrogen-deficitní syndrom

Jedná se o fázi orgánových změn. Přichází většinou v časně postmenopauze, za 2–5 let po ukončení menstruačního cyklu. Všechny estrogen-dependentní tkáně při nedostatku estrogenů podléhají atrofizaci. Významné jsou proje-

vy na genitálu. Ztenčují se kůže vulvy a poševní epitel, sliznice se vyhlazuje, pochva se zmenšuje a ztrácí elasticitu, což může způsobovat bolestivý pohlavní styk a sexuální problémy. Mění se vaginální pH a tím i poševní mikroflóra, snižuje se odolnost vůči infekcím. Zmenšuje se děloha, atrofuje endometrium i myometrium, zmenšují se vaječníky. Nedostatek estrogenů má za následek také atrofii sliznic močového systému a tím související potíže – nucení na močení, neudržení moči, časté záněty močových cest. Organické změny se projevují též na kůži, kožních adnexech a prsní žláze (2, 7, 8).

Metabolický estrogen-deficitní syndrom

Jedná se o fázi metabolických změn a její projevy se objevují až několik let po menopauze. S nástupem estrogenního deficitu se významně zvyšuje hladina systolického i diastolického krevního tlaku, zhoršuje se inzulinová citlivost, zvyšuje se hladina plazmatického cholesterolu a triglyceridů, zvyšuje se prokoagulační aktivita krve, narůstá průměrná hmotnost s preferenčním ukládáním tuku v abdominální oblasti. Jednotlivé změny nemusí být dramatické, ale jejich součet vyústí v urychlení aterosklerotických cévních změn a markantní zvýšení celkového kardiovaskulárního rizika (2, 9).

K závažným změnám dochází v kostech. Po menopauze se zrychluje metabolismus kosti s převahou osteoresorpce a vzniká klimakterická

Tabulka 4. Přehled transdermálních léčivých přípravků pro HRT dostupných na trhu v České republice (18; 19)

KOŽNÍ PODÁNÍ			
Účinná látka	Název přípravku	Poznámka	Způsob podání
Transdermální náplasti			
Hemihydrát estradiolu	CLIMARA 50	4 × 3,9 mg	1krát týdně
	DERMESTRIL 25	8 × 2 mg	2krát týdně
	DERMESTRIL 50	8 × 4 mg	
	DERMESTRIL-SEPTEM 25	4 × 2,5 mg	1krát týdně
	DERMESTRIL-SEPTEM 50	4 × 5 mg	
	ESTRAHEXAL 25	6 × 2 mg	2krát týdně
	ESTRAHEXAL 50	6 × 4 mg	
	ESTRAPATCH 40MCG/24 HODIN	4 × 40 mcg	1krát týdně
	ESTRAPATCH 60MCG/24 HODIN	4 × 60 mcg	
	SYSTEM 25	8 × 1,6 mg	2krát týdně
SYSTEM 50	8 × 3,2 mg		
Hemihydrát estradiolu/ norethisteron-acetát	Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu		
	SYSTEM SEQUI	4 + 4/3,2 mg/11,2 mg	2krát týdně v určeném pořadí viz výše
Gel			
Hemihydrát estradiolu	DIVIGEL 0,1%	28 × 1 gm	denně ve stejnou dobu na kůži spodní části trupu nebo střídavě na levé a pravé stehno (nesmí se aplikovat na prsy)
	DIVIGEL 0,1%	28 × 0,5 gm	
Estradiol	OESTROGEL	1 × 80 gm	pomocí dávkovače denně ve stejnou dobu na kůži břicha, stehna, ramen, či paží (nesmí se aplikovat na prsy)

osteoporóza. Je projevem stárnutí kosti a nedostatkem estrogenů. Postihuje zejména trabekulární kost. Typické zlomeniny při klimakterické osteoporóze jsou kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny krčku stehenní kosti a zlomeniny zápěstí (3).

Hormonální substituční terapie

HRT představuje kauzální terapii všech stavů vyvolaných estrogenním deficitem. Účelem HRT je náhrada chybějících hormonů. Největší význam má substituce estrogenů. Čistě estrogenní substituci lze podávat pouze ženám bez dělohy. Ženám s dělohou se podává estrogen spolu s progestinem. Progestin zabráňuje nežádoucí proliferaci endometria, rozvoji hyperplazií a endometriálního adenokarcinomu (2, 7).

Estrogeny používané v HRT

Pro HRT jsou nejvhodnější přirozené estrogeny. Na našem trhu jsou dostupné léčivé přípravky obsahující estradiol, estery estradiolu a estriol (2).

Estradiol je dostupný v mnoha lékových formách samostatně nebo v kombinaci s progestiny. Vaginální aplikace je většinou určena k léčbě lokálních obtíží, výhodou je, že systémová absorpce je velmi omezena a kombinace s progestinem k prevenci hyperplazie nebo karcinomu endometria není nutná (2).

Estery estradiolu se většinou používají k injekční aplikaci. Ve srovnání s mateřskou látkou mají prodloužený účinek. Estradiol-valerát je dostupný též v perorálních lékových formách kombinovaných s progestiny (10).

Estriol je nejslabší lidský estrogen, přirozený metabolit estradiolu. Ve srovnání s estradiolem má delší biologický poločas, nižší estrogenní aktivitu a nevyvolává stimulaci a hyperplazii endometria. Je preferován v léčbě urogenitální atrofie (2).

Estrogeny se aplikují kontinuálně nebo cyklicky po 21 dnů se sedmidenní přestávkou (1).

Progestiny používané v HRT

Kombinované přípravky HRT obsahují syntetické progestiny. Přirozený progesteron se většinou nepoužívá, neboť při perorálním podávání je rychle metabolizován v játrech a jeho biologická dostupnost je nízká (3).

Zástupci syntetických progestinů se vzájemně odlišují svými vlastnostmi. Kromě progestogenního působení, které je pro všechny společné, mají v různé míře vyjádřeny i jiné účinky (tabulka 2), které je třeba při volbě vhodného přípravku zohlednit. Progestiny se podávají kontinuálně nebo sekvenčně 10–12 dní v druhé polovině cyklu (1, 2).

Způsoby kombinace estrogenů s progestiny

Mezi nejčastější způsoby kombinace obou hormonů patří:

- Cyklické podávání estrogenu doplněné sekvenčním podáváním progestinu
- Kontinuální podávání estrogenu doplněné sekvenčním podáváním progestinu
- Kontinuální podávání estrogenu i progestinu

Při cyklickém i kontinuálním podávání estrogenu doplněném sekvenčním podáváním progestinu dochází u většiny žen k pseudomenstruaci, která se dostavuje vždy za 2–3 dny po užití poslední dávky progestinu v daném cyklu. Kontinuální podávání estrogenu a progestinu je doprovázeno amenoreou (10).

Tibolon

Jedná se o syntetický steroid příbuzný progestinům a řadí se mezi selektivní modulátory tkáňové estrogení aktivity. Biotransformuje se na metabolity, které jsou hormonálně aktivní a mají účinky estrogenní, gestagenní i androgenní, ale i antiestrogenní. Účinky jsou tkáňově selektivní, v prsech působí silně antiestrogenně, v endometriu středně antiestrogenně, v pochvě a cévách estrogenně a v kosti silně estrogenně. Příznivě ovlivňuje klimakterické symptomy bez výraznější stimulace mléčné žlázy a endometria a svým účinkem je srovnatelný s klasickou HRT (2, 3).

Indikace HRT (11, 12)

- Léčba klimakterického syndromu (vazomotorická symptomatologie)
- Léčba urogenitálních příznaků (urogenitální atrofizace sliznic) a při atrofizaci ostatních sliznic (především oka)
- Prevence osteoporózy u žen po menopauze, u nichž je vysoké riziko vzniku budoucích zlomenin a které netolerují nebo mají kontraindikovánu léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy
- Obecně: převažuje-li prospěch hormonální léčby nad rizikem

Kontraindikace HRT (2, 4, 12)

- Karcinom prsu (v současnosti i v minulosti)
- Estrogen-dependentní maligní nádory (stávající nebo nevléčené)
- Neobjasněné děložní krvácení
- Tromboembolická nemoc (*po ukončení léčby je podání HRT možné po předchozí konzultaci s hematologem*)
- Infarkt myokardu
- Cerebrovaskulární onemocnění

- Neléčená nebo neléčitelná hypertenze
- Závažné jaterní onemocnění
- Porfyrie
- Obecně: převažuje-li její riziko nad prospěchem

Nežádoucí účinky HRT

Nežádoucí účinky mohou vést ke zhoršení compliance a často k ukončení léčby ze strany pacientky. Jedná se o pocit napětí prsů, bolestivost či zvětšení prsů, nepravidelné krvácení z dělohy, ev. žaludeční potíže po perorálních přípravcích. Většina těchto příznaků ustupuje během prvních týdnů či měsíců léčby. Pokud obtíže nadále trvají, je možné změnit dávku, léčebný režim či aplikační formu (1, 2, 5, 10).

Rizika HRT

Prospěšnost HRT je nutné vždy hodnotit spolu s možnými zdravotními riziky. V souvislosti s HRT se jedná o hlavně o riziko tromboembolie a riziko karcinomu prsu. Riziko tromboembolie stoupá s věkem a obezitou, HRT zvyšuje riziko 1,3–3násobně a nejvýrazněji během prvního roku užívání. Toto riziko se týká perorálního podání estrogenů a je pravděpodobně přímo závislé na dávce, nižší dávky by měly být bezpečnější. Transdermální aplikace estrogenu riziko tromboembolie nezvyšuje (2, 7, 11, 13).

Riziko karcinomu prsu je ovlivněno celkovou životní expozicí endogenním i exogenním estrogenům. Na rostoucí incidenci se však uplatňuje i mnoho dalších faktorů: časná první menstruace, vyšší věk první gravidity, nulliparita, obezita, věk, konzumace alkoholu, rodinná dispozice. Více než 5leté užívání kombinované HRT riziko karcinomu prsu mírně zvyšuje, po vysazení se riziko významně snižuje a za 5 let se vrací na úroveň žen, které HRT nikdy ne-užívaly. Při terapii samotnými estrogeny lze za bezpečné považovat užívání v délce do 10 let. HRT může způsobovat mastodynii a zvyšovat denzitu prsní tkáně a díky tomu snižovat senzitivitu mamografie. Jedná se však o změnu přechodnou, která mizí do 14 dní od vysazení terapie (2, 5, 7).

Zahájení HRT do 10 let po menopauze nebo do 60. roku života není spojeno se zvýšením rizika ischemické choroby srdeční (14).

Zásady bezpečné preskripce

HRT by měla být doporučena na základě identifikace prokazatelných a uznávaných indikací. Před zahájením léčby je nutno vyloučit pečlivou anamnézou a klinickým vyšetřením možné kontraindikace. Prospěch léčby musí převýšit riziko. HRT se doporučuje podávat

Tabulka 5. Přehled vaginálních léčivých přípravků pro HRT dostupných na trhu v České republice (18; 19)

VAGINÁLNÍ PODÁNÍ			
Účinná látka	Název přípravku	Poznámka	Způsob podání
Hemihydrát estradiolu	VAGIFEM 25 MIKROGRAMŮ VAG. TABLETY	vag tbl 15 × 25 mcg	intravaginálně pomocí aplikátoru
	VAGIFEM 10 MIKROGRAMŮ VAG. TABLETY	vag tbl 18 × 0,01 mg	
Estriol	OVESTIN	vag glb 15 × 0,5 mg	intravaginálně
	OVESTIN	vag crm 1 × 15 gm + apl.	intravaginálně pomocí aplikátoru

Tabulka 6. Přehled léčivých přípravků pro HRT dostupných na trhu v České republice (18; 19)

VAGINÁLNÍ A KOŽNÍ PODÁNÍ			
Účinná látka	Název přípravku	Poznámka	Způsob podání
Hemihydrát estradiolu	LINOLADIOL N	vag + drm crm 1 × 50 gm	intravaginálně a na kůži v oblasti zevního genitálu

Tabulka 7. Přehled parenterálních léčivých přípravků pro HRT dostupných na trhu v České republice (18; 19)

INJEKČNÍ PODÁNÍ			
Účinná látka	Název přípravku	Poznámka	Způsob podání
Estradiol-benzoát	AGOFOLLIN DEPOT	inj sus 1 × 2 ml × 10 mg	intramuskulárně
Estradiol-valerát	NEOFOLLIN	inj sol 5 × 1 ml × 5 mg	
Estradiol-benzoát/testosteron-isobutyrt	FOLIVIRIN	inj sus 5 × 2 ml × 5 mg/50 mg	
Estradiol-valerát/prasteron-enantát	GYNODIAN DEPOT	inj sol 1 × 1 ml × 4 mg/200 mg	

symptomatickým ženám krátce před nebo co nejdříve po menopauze v co nejnižší účinné dávce po co možná nejkratší dobu. U většiny žen jsou přínosy HRT zachovány při nízkých (1 mg estradiolu/estradiol valerátu perorálně, 25 µg estradiolu transdermálně) a velmi nízkých (0,5 mg estradiolu/estradiol valerátu perorálně, 14 µg estradiolu transdermálně) dávkách, zatímco vedlejší účinky a rizika jsou minimalizována. Vyšší dávky jsou obecně potřebné pro ženy s předčasným ovariálním selháním (2, 7, 14).

Pokud to jde, perorální léčbu je vhodné nahradit transdermální nebo vaginální aplikací. Transdermální aplikaci by měla být dávana přednost zejména u žen s potencionálními nebo potvrzenými rizikovými faktory pro tromboembolickou nemoc a cévní mozkovou příhodu, u žen s diabetem, arteriální hypertenzí a s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory a také u starších žen. Vaginální nízkodávkované preparáty jsou lékem volby při potížích spojených s atrofií urogenitálního traktu (2, 13, 14, 15).

Kombinovaná HRT podávaná ženám se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem by neměla obsahovat progestin s androgenním působením. Jako vhodná se jeví kombinace estradiolu s dydrogesteronem, která má příznivý vliv na lipidové parametry (3, 16).

U žen v premenopauze lze použít nízkodávkovanou kombinovanou orální kontracepci, která spolehlivě potlačí akutní projevy klimak-

terického syndromu, zajistí pravidelné cyklické krvácení a zvýší denzitu kostní tkáně (7).

Individuální rizika a přínosy dalšího pokračování terapie by měly být každoročně zhodnoceny. Dávky, složení i aplikační cesty HRT by měly být upravovány dle potřeb pacientky. U žen nad 60 let, které HRT nikdy neužívaly, by pro nasazení HRT měly být závažné důvody, neboť existuje zvýšené riziko ischemie myokardu, cévní mozkové příhody, tromboembolie a karcinomu prsu. Stárnoucí ženy (zejména ve věku nad 70 let) a ženy po 20 letech estrogenního deficitu již z HRT neprofytují (2, 4, 7).

Alternativní terapie

Pro ženy, které nemohou či z jakéhokoli důvodu nechtějí užívat klasickou HRT, existuje možnost v podobě alternativní terapie. Užívané prostředky různou měrou zlepšují projevy akutního nedostatku estrogenů, ale nemají prokazatelný vliv na dlouhodobé změny v důsledku estrogenního deficitu (16).

Nejčastěji propagované jsou doplňky stravy obsahující fytoestrogeny. Bohatým zdrojem fytoestrogenů je sója luštěnatá a jetel červený. Používají se jako mírná alternativa HRT, vhodná pro případy lehkých symptomů menopauzy nebo při kontraindikaci HRT (17).

K nehormonální léčbě návalů spojených s hypertenzí a migrénou lze použít off label antihypertenzivum metyldopa a vasodilatans vinpocetin. Z psychofarmak jsou nejúčinněj-

ší fluoxetin, paroxetin, citalopram, fluvoxamin a venlafaxin (2).

Závěr

Ve vyspělých zemích se růstem socioekonomické úrovně a lékařské péče prodlužuje průměrná délka života. Tento trend vede ke stárnutí populace a žena prožívá více než třetinu svého života v postmenopauze. Ačkoliv se jedná o děj fyziologický, přináší s sebou období klimakteria i nepříjemné zdravotní potíže. Každá žena prožívá toto období jinak, některá na sobě změnu téměř nepozná, u jiné se symptomy z nedostatku estrogenů projevují velmi výrazně.

Základem prevence a léčby obtíží je HRT, která může významně zlepšit kvalitu této životní etapy a v případě oddálení život ohrožujících komplikací i život prodloužit. Jakákoli léčba by měla být v každém případě doplněna úpravou životního stylu včetně pravidelného pohybu a dostatečného příjmu vitamínu D a vápníku.

Na našem trhu je k dispozici celá řada léčivých přípravků pro HRT v různých lékových formách, jejich přehled je uveden v tabulce 3 až tabulce 7 (stav ke dni 1. 1. 2014).

Literatura

1. Živný J, Fait T. Endokrinologie klimakteria a hormonální substituční terapie. Psychiatrie pro praxi. 2003; 3: 101–106.
2. Driák, D. Klimakterium a hormonální substituční léčba. Časopis ženských lékařů GYNEKOLOG. 2 2012.
3. Živný J. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. Interní medicína pro praxi. 2004; 8: 403–409.

4. Rešlová T. Menopauza – léčba potíží. *Medicína pro praxi*. 2012; 9(11) 445–450.
5. Jeníček J, Burdová M. Menopauza a hormonální substituční terapie. Průvodce praktického lékaře. Průvodce praktického lékaře. Knihovnička ČNFO, 2006. Sv. 1.
6. Fait T. Možnosti objektivizace akutního klimakterického syndromu. *Praktická gynekologie*. 2008; 12(4): 130–135.
7. Křepelka P. Estrogendeficitní syndrom, klimakterium a HRT. www.euni.cz. [Online] 7 2013. <http://www.euni.cz/lecture/58?bid=3>.
8. Burdová M. Uživatelka hormonální substituční terapie v ordinaci praktického lékaře. *Interní medicína*. 2001; 9: 4–10.
9. Vrablík M. Kardiovaskulární riziko a hormonální substituční léčba v menopauze. *Interní medicína pro praxi*. 2009; 11(5): 207–210.
10. Remedica Compendium 4. Praha: Šimek R, 2009: 493–504.
11. www.sukl.cz. [Online] 1 2014. <http://www.sukl.cz/vzorove-spc-pro-pripravky-hormonalni-substitutni-lecby?highlightWords=HRT>.
12. Donát J. Současný pohled na hormonální léčbu po menopauze (Aktuální zpráva z 10. konference o menopauze ve Špindlerově Mlýně). *Klimakterická medicína*. 2010; 15(1): 5–9.
13. Canonico M, Plu-Bureau G, D O Lowe G. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 31. 2008; 336: 1227–1231.
14. Současná praktická doporučení pro hormonální substituční terapii v peri- a postmenopauze. www.euni.cz. [Online] 7 2013. <http://www.euni.cz/lecture/58?bid=3>.
15. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric*. August 2013: 44–53.
16. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*. September 2013; 76(1): 10–21.
17. Fait T. Použití potravinových doplňků a alternativních léčiv v přechodu: výsledky Study of Women's Health Across the Nation. www.euni.cz. [Online] 7 2013. <http://www.euni.cz/lecture/58?bid=3>.
18. Lapčík O, Sosvorová L. Fytoestrogeny a jejich využití v menopauze. *Interní medicína pro praxi*. 2011; 13(1): 38–42.
19. www.sukl.cz. [Online] 1 2014. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
20. Breviř. Praha : MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., 2013. 22. vydání.

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2014

PharmDr. Drahomíra Kubíková
Lékárna FN Plzeň Lochotín
alej Svobody 80, 323 00 Plzeň-Lochotín
kubikova@seznam.cz
