

Hormonální substituční terapie, ateroskleróza a význam časně intervence

Hormone replacement therapy, atherosclerosis and importance of early intervention

Tomáš Fait^{1,2}, Michal Vrablík³

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

²Katedra zdravotních studií VŠP Jihlava

³Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 6. 1. 2023

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 1. 2023

Abstrakt

Hormonální substituční terapie (HRT) je nejúčinnější léčbou vazomotorických potíží akutního klimakterického syndromu a prokazatelně brání ztrátám kostní hmoty a frakturám. Při zahájení léčby do 10 let od nástupu menopauzy má ochranný vliv i v oblasti aterosklerózy a demence, při pozdějším startu naopak tyto procesy zhoršuje.

Klíčová slova: ateroskleróza – časování léčby – hormonální substituční terapie

Abstract

Hormone replacement therapy (HRT) is the most effective therapy of acute climacteric syndrome and prevention of osteoporosis. When starting treatment within 10 years of menopause, i.e., before the onset of irreversible changes in the vessel wall and nervous tissues, it is a window of opportunity to prevent atherosclerosis and dementia. At a later start, on the contrary, it worsens these processes.

Key words: atherosclerosis – hormone replacement therapy – timing of therapeutic intervention

Úvod

Hormonální substituční terapie (HRT – Hormone Replacement Therapy) je nejúčinnější léčbou vazomotorických potíží akutního klimakterického syndromu, genitourinárního syndromu a prokazatelně brání ztrátám kostní hmoty a frakturám. Pro tato tvrzení jsou data natolik silná, že stojí i v závěrech posledního doporučení Severoamerické menopauzální společnosti (NAMS – The North American Menopause Society) z roku 2022 [1].

U žen mladších 60 let, resp. do 10 let od nástupu menopauzy bez známých kontraindikací HRT je její přínos větší než rizika jak v léčbě vazomotorických příznaků, tak v prevenci ztráty kostní hmoty. Pozdější zahájení léčby již není tak výhodné vzhledem k vyššímu riziku ischemické choroby srdeční (IČS), cévní mozkové příhody, tromboembolické nemoci a demence [2].

Dlouhodobé užívání je vyhrazeno pro ženy s perzistentním vazomotorickým syndromem. U žen s genitourinárním syndromem bez indikace k systémové HRT, kterým nepomáhají

volně prodejné přípravky, je doporučována nízkodávkovaná vaginální estrogenní léčba, případně vaginální dehydroepiandrosteron nebo perorální ospemifen [3].

Rizika hormonální léčby se liší dle typu, dávky, délky užívání, aplikační cesty, času zahájení a užitého progestinu. Léčba by měla být individualizována s pravidelným přehodnocováním přínosů a rizik [4].

Nejde jen o kvalitu života

Symptomatologii akutního klimakterického syndromu dominují návaly horka následované pocením. Podle studie SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) se jedná o dva syndromy – vazomotorický a psychosomatický. Organické (subakutní) – změny kožní, urogenitální a změny tělesné hmotnosti – a metabolické (chronické) – lipidové spektrum, osteoporóza – mohou již vést k poškození zdraví. Označují se též jako estrogen-deficitní metabolický syndrom [5].

Obecně se uvádí, že vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Recentní studie ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární systém ženy [6].

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

V souboru více než 11 000 žen sledovaných po 14 let bylo u žen s návaly horka prokázáno dvojnásobné riziko ICHS. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulinové resistance a zánětlivých markerů [8]. Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence [9].

Hormonální terapie

Jako u každého léku i u HRT je třeba dodržovat její indikace (tab. 1) i kontraindikace (tab. 2). Stávající doporučení pro užívání HRT doporučují zahájit léčbu nejnižší účinnou dávkou [10].

Preparáty obsahující nízkou dávku jsou prokazatelně účinné v léčbě akutního klimakterického syndromu u postmenopauzálních žen [11,12] i v prevenci postmenopauzální osteoporózy [13].

Tab. 1 | Indikace hormonální substituční terapie

| | | |
|------------------------------|--|--|
| akutní klimakterický syndrom | vazomotorické potíže psychické potíže | |
| estrogen-deficitní syndrom | organický | urogenitální atrofie |
| | metabolický | prevence osteoporózy primární prevence ICHS |

Tab. 2 | Kontraindikace systémového podání HRT

| |
|--|
| estrogen dependentní nádory neléčené (karcinom endometria) i v anamnéze (karcinom prsu, stromální sarkom endometria, meningiom, karcinom plic, karcinom močového měchýře s pozitivitou estrogenních receptorů) |
| aktivní hepatopatie |
| anamnestická nebo současná tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza) |
| aktivní nebo nedávná arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angína pectoris) |
| známá přecitlivělost na některou složku léčiva |

Nízké dávky jsou neutrálnější k některým vedlejším účinkům HRT zejména ke zvyšování mamografické denzity [14] a výskytu nepravidelného krvácení [15,16].

HRT zlepšuje náladu a příznivě působí i na deprese spojené s menopauzou. Kognitivní funkce zlepšuje HRT jen při časném startu (critical window hypothesis, healthy cell bias hypothesis). Při zahájení až ve věku nad 65 let naopak zvyšuje riziko demence. Stejná závislost platí i pro Alzheimerovu nemoc [17] a ICHS [18,19].

Riziko karcinomu prsu závisí na dávce estrogenu, užitém progestinu i délce užívání HRT. Ani zde však nenacházíme důvod k atributivnímu ukončení podávání HRT u žen v 65 letech života. Zvýšené riziko karcinomu prsu při dlouhodobém užívání kombinované hormonální substituční terapie je velmi malé. Přesto je stále jednou z nejvýznamnějších příčin odmítání HRT ze strany lékařů i laiků, které prokazatelně poškozují zdraví ženy [20].

Tab. 3 | Metabolický menopauzální syndrom

| |
|--|
| zvýšení hladin LDL-C a TG, snížení hladiny HDL-C |
| zvýšení inzulinemie a inzulinové resistance |
| abdominální obezita |
| zvýšení hladiny fibrinogenu, f. VII a PAI-1 |

HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol TG – triglyceridy

Tab. 4 | Mechanizmy příznivého vlivu estrogenů na aterosklerózu

| | |
|------------------------------------|--|
| zpomalení aterogeneze | snížení hladiny LDL-C, zvýšení hladiny HDL-C |
| | snížení oxidace a ukládání LDL-C v cévní stěně |
| | zrychlení postprandiální eliminace chylomikronů |
| | snížení hladiny Lp(a) |
| snížení agregace krevních destiček | snížení homocysteinemie |
| | snížení hladin cytoadhezivních molekul a cytokinů |
| | snížení inzulinemie |
| vazodilatace | snížení hladiny tromboxanu A2 |
| | snížení hladiny fibrinogenu |
| | snížení koncentrace inhibitoru aktivátora plazminogenu (PAI-1) |
| | modulace uvolňování vazoaktivních látek <ul style="list-style-type: none"> ▪ snížení hladiny endotelinu I ▪ zvýšení hladiny EDRF a prostacyklinu PGI₂ |
| | modulace funkce iontových kanálů |
| | estrogenní receptory cévní stěny |
| | snížení angiotenzin-konvertujícího enzymu |

EDRF – relaxační faktor odvozený od endotelu/Endothelium-Derived Relaxing Factor HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol Lp(a) – lipoprotein a PAI – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1/Plasminogen Activator Inhibitor 1

Z hlediska rizika karcinomu prsu i tromboembolické nemoci se mikronizovaný progesteron a dydrogesteron jeví jako neutrálnější než ostatní gestageny [21,22].

Teoretický podklad vlivu HRT na aterosklerózu

Nedostatek estrogenu v menopauze vede k proaterogenním změnám (tab. 3). Exogenně podávané estrogény jsou schopny pozitivně ovlivnit aterogenezi, agregaci destiček i cévní tonus (tab. 4).

Ženy ve věku 20–50 let mají mnohem příznivější **lipidový profil** než muži stejného stáří – nižší plazmatický LDL-cholesterol (LDL-C) a VLDL-cholesterol (VLDL-C) a vyšší HDL-cholesterol (HDL-C). Menopauza je spojena s negativními změnami lipidového profilu, zejména vzestupem LDL-C a naopak poklesem HDL-C (lipoproteiny vysoké denzity) [23].

Byl jednoznačně prokázán význam hypercholesterolemie (studie MRFIT, Framinghamská studie) i hypertriglyceridemie (studie PROCAM) jako nezávislých rizikových faktorů ICHS [24–26].

Estrogeny snižují hladinu LDL-C zvýšením jeho jaterní clearance cestou zvýšení počtu LDL-receptorů na povrchu hepatocytu, zvyšují koncentraci apolipoproteinu A1 a HDL-C a ovlivňují aktivitu hepatální lipázy. Užívání progestinů vede k útlumu pozitivního efektu estrogenu na lipidový profil úměrně androgenicitě daného preparátu. Estrogenní substituční terapie u postmenopauzálních žen snižuje plazmatický lipoprotein Lp(a) stejně jako kombinovaná estrogen/gestagenní léčba. Perorální estrogeny vyvolávají zvýšení syntézy VLDL-triglyceridů indukci syntézy apolipoproteinu B100 v játrech. Byly popsány případy akutní pankreatitidy u žen s hypertriglyceridemií, kterým byly podány perorální konjugované equinní estrogény. Transdermální estrogeny snižují hladiny triglyceridů (TG) nebo jsou k nim neutrální [23].

Randomizovaná dvojité slepá placebem kontrolovaná multicentrická studie PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) prokázala v 3letém sledování snížení LDL-C o 20 % (0,37–0,46 mmol/l) bez ohledu na zvolený režim HRT. Sledovala 875 žen rozdělených do 5 skupin: placebo, CEE (konjugované equinní estrogény), CEE + 10 mg medroxyprogesteronacetát (MPA) sekvenčně, CEE + 2,5 mg MPA kontinuálně, CEE + 200 mg progesteron sekvenčně. Dále u všech substitučních režimů došlo k lehkému vzestupu HDL-C o 0,03–0,11 mmol/l a TG o 0,13–0,15 mmol/l. V placebové skupině se zvýšila hladina fibrinogenu o 0,1g/l a poklesla hladina HDL-C o 0,03 mmol/l [27].

Samsioe et al porovnali výsledky 5 randomizovaných multicentrických dvojité slepých studií s 2 127 postmenopauzálními pacientkami. Skupiny užívaly transdermálně estradiol 50 g/den oponovaný kontinuálně nebo sekvenčně 140, 250 nebo 400 mg noretisteronacetátu. V prvních 2 studiích byl ve všech kombinacích sledován pokles celkového cholesterolu (T-C), LDL-C i HDL-C. V kontrolní skupině užívající pouze transdermální estradiol byl zaznamenán vzestup HDL-C. Stejně v obou skupinách byl sledován pokles TG

oproti vzestupu v kontrole. V třetí skupině s kontinuálním podáním gestagenu ve srovnání k perorální kombinaci estradiol + noretisteron byl v obou skupinách sledován pokles T-C, LDL-C, HDL-C i TG bez změny poměru frakcí cholesterolu, stejně jako v dalších 2 studiích, které sekvenční a kontinuální transdermální režimy porovnávaly s placebem [28].

Studie srovnávající podávání HRT s hypolipidemiky u žen s dyslipidemií jednoznačně prokazují superioritu hypolipidemik [29].

Premenopauzální ženy mají sklon k periferní (gynoidní) **distribuci tělesného tuku**, zatímco centrální (androidní) distribuce tuku je nalézána převážně u mužů a postmenopauzálních žen. Ukazuje se, že právě androidní distribuce tělesného tuku je spojena s rostoucím rizikem ICHS. Podíl androidního tuku je pozitivně korelován s plazmatickými TG a negativně s HDL-C. Androidní tuk je též v pozitivní korelaci s inzulinovou rezistencí. Estrogenní léčba upřednostňuje typ gynoidní distribuce tuku, který je spojen se sníženým rizikem ICHS [30].

Estrogeny jsou vazoaktivní látky, které působí snížení **cévní rezistence** zvířecí i lidské arterie. Estrogeny způsobují rychlé uvolnění oxidu dusnatého aktivací NO-syntázy prostřednictvím estrogenových receptorů, inhibují průnik kalciových iontů do hladkých svalových buněk přímým působením na membránu nebo L-typ kalciových kanálů, ovlivňují expresi genů prostacyklin-syntázy a NO-syntázy. U postmenopauzálních žen s mírnou hypertenzí, která se objevila v menopauze, substituce estrogeny může vyvolat snížení systémového tlaku těmito mechanismy.

Estrogen indukuje kalcium-dependentní syntázy oxidu dusnatého v buňce a zpomaluje rozvoj aterosklerózy inhibicí proliferace buněk hladkého svalstva. Stimuluje proliferaci endotelálních buněk, je účinným antioxidantem lipidů, přičemž oxidované lipidy inhibují oxid dusnatý [31].

V menopauze se zvyšuje hladina prokoagulačního faktoru VII, fibrinogen a hladina tkáňového aktivátoru plazminogenu, což ukazuje na rostoucí nebezpečí arteriální trombózy v důsledku hyperkoagulačního stavu. Inhibitor aktivovaného plazminogenu (PAI-1), látka která negativně koreluje s fibrinolýzou, je též u postmenopauzálních žen zvýšena [32].

Aterogenní potenciál homocysteinu je znám z klinického obrazu autosomálně recesivně dědičné homocystinurie (Hcy > 500 mmol/l). Mírné deficity funkce enzymů, nutriční nedostatek kyseliny listové, vitamínu B12 a B6 vedou k mírné hyperhomocysteinemii (normální hodnoty do 15 mmol/l), která je spojena s 3–20násobným zvýšením rizika infarktu myokardu. Homocystein pravděpodobně stimuluje vznik volných radikálů vedoucích k oxidaci LDL. Bylo zjištěno signifikantní zvýšení homocysteinu po menopauze. Podání HRT snižuje homocysteinemii do premenopauzálních hodnot [33].

Na druhé straně perorálně podávané estrogény zvyšují hladiny hsCRP, což může být marker nestability aterosklerózy [34].

Klinické studie vlivu HRT na aterosklerózu

V metaanalýze epidemiologických studií provedených do roku 1995 Grodsteinová a Stampfer zjišťují RR pro uživatelské HRT 0,65 a pro současné uživatelské dokonce 0,49 oproti ženám, které nikdy HRT neužívaly [35].

V prospektivní studii 121 700 vdaných zdravotních sester (Nurses' Health Study) probíhající od roku 1976 metodou dotazníků zasílaných každé 2 roky HRT snižuje riziko ICCHS u zdravých žen nezávisle na délce podávání či dávce estrogenu. U žen s ICCHS krátkodobá HRT zvyšuje riziko a teprve dlouhodobé užívání přináší s sebou snížení rizika [36].

Studie HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) měla ověřit účinek HRT v sekundární prevenci ICCHS. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou prospektivní studii, do které bylo zařazeno 2 × 1 380 žen s ICCHS a poměrně vysokým průměrným věkem 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625 mg CEE (konjugované equinní estrogény) + 2,5 mg MPA (medroxyprogesteronacetát) kontinuálně, druhé placebo. V průběhu 4,1 roku trvání studie se nesnížil výskyt koronárních příhod. V prvním roce trvání studie bylo dokonce v léčené skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4. roce sledování. Nulový až negativní účinek HRT v sekundární prevenci ICCHS kontrastuje s příznivým ovlivněním lipidového spektra (snížení LDL-C o 11 % a vzestup HDL-C o 10 %). Na základě výsledků autoři nedoporučují zahajovat HRT v rámci sekundární prevence ICCHS, nepovažují však za nutné její přerušování při manifestaci ICCHS [37].

Odpůrci studie HERS jí vyčítají nejen vysoký průměrný věk zkoumaných žen, ale i krátkou dobu trvání studie. Předpokládané signifikantní snížení rizika uživatelek HRT se však neobjevilo ani při prodloužení sledování na 6,8 roku ve studii HERS II [38]. Ani dodatečná reanalýza výsledků studie HERS v 86 znacích neidentifikovala žádnou podskupinu účastnic, u které by HRT bylo jednoznačně prospěšné [39]. Výsledky HERS i reanalýzy přináší stále stejnou informaci: **Není účelné zahajovat 10–20 let po menopauze hormonální substituční terapii ve snaze o sekundární prevenci ICCHS.**

Studie PHASE (Papworth HRT Atherosclerosis) byla prospektivní randomizovaná studie s užitím transdermálního estradiolu a transdermální sekvenční kombinace estradiol + noretisteron. Zařazeno bylo 255 postmenopauzálních

(průměrný věk 67 roku) pacientek s angiograficky prokázanou ICCHS (více než 50% stenóza v jedné z koronárních arterií), 131 byla podávána HRT a 121 pacientek tvořilo kontroly. Průměrná doba sledování byla 30,8 měsíce. Studie ukázala zvýšení rizika pro ženy zahajující HRT s rozvinutou aterosklerózou i pro transdermální terapii (RR 1,49; CI 0,93–2,36; p = 0,11) [40].

Do studie WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen) bylo v 7 centrech zařazeno 423 postmenopauzálních žen s koronární stenózou 15–75 % potvrzenou koronarografií. Ženy byly rozděleny do 4 skupin. Jednu dvojici tvořily ženy léčené 0,625 mg CEE (u žen s děložou + 2,5 mg MPA) a bez léčby. Druhou dvojici tvořily ženy léčené antioxidantními vitaminy – 2krát denně 400 IU vitamin E + 500 mg vitamin C – a ženy bez léčby. Kontrolní angiogram byl proveden za 2,8 roku. Zúžení koronárních arterií se zhoršilo o 0,047 mm/rok ve skupině s HRT a o 0,024 mm/rok v kontrolní skupině. Ve vitaminové skupině rovněž o 0,044 mm/rok a v její kontrolní skupině o 0,28 mm/rok. Ve skupině s HRT zemřelo 14 pacientek (proti 8) s hazard ratio 1,8, ve skupině s vitaminy 16 (proti 6) s hazard ratio (HR) 2,8. Koronární příhody včetně úmrtí prokazují ve skupině s HRT zvýšené riziko (HR 1,9; 26 vs 15) stejně jako ve skupině s vitaminy (HR 1,5; 26 vs 18) [41].

Rovněž studie EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) sledovala účinek 1 mg 17β-estradiolu na tloušťku medie karotid. Zde ovšem podmínkou zařazení do studie byla nepřítomnost ztlustění intimy a normální nebo medikací korigované hodnoty lipidového spektra. Bylo zařazeno 222 žen starších 45 let, měření byla prováděna v 6měsíčních intervalech po dobu 2 let. Ve skupině žen užívajících estradiol byla progresse subklinické aterosklerózy o 0,0017 mm/rok nižší ve srovnání s placebem. Tento rozdíl nebyl patrný ve skupině žen užívajících hypolipidemika. Tato studie na rozdíl od výše uvedených sledovala vliv estradiolu na ověření zdravou cévní stěnu, tedy ve skutečné primární prevenci [42].

Studie Women's Health Initiative (WHI) byla prezentována jako dlouho očekávaná studie o vlivu HRT na primární prevenci ICCHS. Do studie byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let minimálně 6 měsíců po meno-

Tab. 5 | Výsledky 10letého podávání HRT

| | HRT (502) | placebo (504) | HR | 95% CI | p |
|---|--------------|------------------|------|------------|-------|
| primární end-point (smrt, infarkt, srdeční selhání) | 16 | 33 | 0,48 | 0,26–0,87 | 0,015 |
| úmrtí | 15 | 26 | 0,57 | 0,3–1,08 | 0,084 |
| nádory | 36 | 39 | 0,92 | 0,58–1,45 | 0,71 |
| karcinom prsu | 10 | 17 | 0,58 | 0,27–1,27 | 0,17 |
| tromboembolizmus | 2 | 1 | 2,01 | 0,18–22,16 | n.s. |
| cévní mozková příhoda | 11 | 14 | 0,77 | 0,35–1,7 | 0,7 |

pauze. Po minimálně 3měsíčním přerušení léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HRT užívaly.

Větev s estrogen-gestagení substitucí ve složení 0,625 mg CEE a 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání studie předčasně ukončena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. V souboru 8 506 uživatelů a 8 102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie. Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačil v této studii k vyvážení negativ. Jiné faktory spojené s estrogením deficitem (urogenitální trofika, kvalita života pacientky, subjektivní spokojenost) nebyly sledovány [43].

Pro zahájení primární prevence ICHS se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoká procentuální přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % BMI > 30, 50 % abúzus nikotinu, 4,4 % diabetiček, 6,9 % uživatelů hypolipidemik, 20 % uživatelů aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zarážející.

Také estrogení větev studie WHI byla uzavřena předčasně po 6,8 (5,7–10,7) roku s odůvodněním, že další pokračování již nepřináší nové údaje, není sice překročeno žádné stanovené riziko, ale riziko ICHS se nesnižuje. V estrogení větvi WHI bylo v letech 1993–1998 randomizováno 10 739 zdravých žen. Z nich užívalo 0,625 mg CEE 5 310 žen a placebo 5 429 žen. Zařazeno bylo 48 % léčených hypertoniček, 7,7 % diabetiček, 7,4 % uživatelů statinů, 19,4 % žen užívajících aspirin i 4,1 % žen s anamnézou ICHS. Opět zarazí široké věkové rozmezí od 50 do 79 let a nulové údaje o indikaci k zahájení terapie. Zajímavé jsou příznivé trendy při časném startu terapie. Ve věkové skupině 50–59 let se na rozdíl od vyšších věkových kategorií nezvyšuje riziko ICHS při užívání HRT [44].

KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) je 4letá, randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná klinická studie zdravých žen s průměrným věkem 52 let (42–58 let) do 3 let od menopauzy v době randomizace. Zařazeno bylo 727 žen do 3 větví studie – první s perorálním podáváním CEE v dávce 0,45 mg denně, druhou s transdermální aplikací 50 µg estradiolu denně a placebovou. V obou hormonálních větvích bylo proti placebo zaznamenáno zlepšení návalů, nočního pocení, nálady, sexuality a kostní denzity. Perorální CEE na rozdíl od transdermálních estrogenů zvyšovaly HDL-C, snižovaly LDL-C, ale současně zvyšovaly hladinu TG. Transdermální estradiol byl k lipidovému spektru neutrální, ale zlepšoval citlivost na inzulín (HOMA-IR, poměr glukózy a hladiny inzulínu). Ani perorálně ani transdermálně podávané estrogény neovlivňovaly tlak krve a rozvoj aterosklerózy v karotidách. Rozdíl proti placebo nebyl zjištěn ani ve výskytu nežádoucích účinků (karcinom prsu, karcinom endometria, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tromboembolická nemoc) [45].

Do studie DOPS (Danish Osteoporosis Prevention Study) bylo zařazeno 1 006 zdravých časně postmenopauzálních žen nebo žen s akutním klimakterickým syndromem ve věku 45–58 let. Z nich 502 užívalo HRT a 504 bylo bez léčby. Sledování příčin úmrtí, kardiovaskulárních nemocí a nádorů trvalo

16 let. To je 10 000 ženských roků léčby a 20 000 ženských roků sledování. 10leté užívání bylo spojeno s 52% poklesem úmrtí na kardiovaskulární příhody, aniž by došlo ke zvýšení výskytu nádorových onemocnění (tab. 5). Prokázáno bylo snížení psychických potíží akutního klimakterického syndromu (anxieta, deprese, napětí).

V klinické praxi na základě těchto studií nepodáváme HRT v sekundární ani primární prevenci ICHS. Nicméně si při časném startu můžeme být jisti bezpečností v této oblasti. Výjimkou je podávání ženám s předčasným ovariálním selháním, u nichž podávání HRT minimálně do průměrného věku menopauzy (50 let) jednoznačně přináší nejen ochranu před osteoporózou, ale i aterosklerózou [46].

Závěr

Hormonální substituční terapie je při transdermální aplikaci neutrální k lipidovému profilu, při perorální zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu, ale současně i hladiny triglyceridů. Také na většinu markerů aterosklerózy působí příznivě či neutrálně s výjimkou hsCRP, jehož hladina se při perorální aplikaci zvyšuje. Pokud ještě nejsou známky aterosklerózy patrné, dokáže HRT oddalovat její nástup.

To platí i pro klinické projevy. Pokud je HRT podávána ženám mladým (do 10 let od přechodu), je k riziku aterosklerózy neutrální nebo dokonce působí protektivně.

Literatura

1. NAMS Position Statement: The 2022 Hormone Therapy Position Statement. *Menopause* 2022; 29(7): 767–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>>.
2. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L et al. Bayesian metaanalysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122(11): 1016–1022.e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.021>>.
3. Fait T. Hormone replacement therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in Context* 2019; 8: 212551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7573/dic.212551>>.
4. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44(3): 497–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>>.
5. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Study of Women's Health Across the Nation. *JAMA Intern Med* 2015; 175(4): 531–539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>>.
6. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric* 2017; 20(4): 306–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>>.
7. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause* 2017; 24(8): 886–893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000857>>.
8. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flashes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG* 2015; 122(11): 1560–1567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13163>>.
9. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. *Menopause* 2016; 23(1): 27–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000481>>.
10. Notalovitz M, Lenihan JP, McDermont M et al. Initial 17-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5): 726–731. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00643-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00643-2)>.

11. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisteron acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701298107>>.
12. Stevenson JC, Durand G, Kahler E et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17-estradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms. *Maturitas* 2010; 67(3): 227–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.002>>.
13. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59(1): 2–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.10.007>>.
14. Lundström F, Bydgeson M, Svane G et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007; 10(3): 249–256. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701385805>>.
15. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11(1): 63–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697130701852390>>.
16. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T et al. Ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66(2): 201–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.007>>.
17. Koire A, Joffe H, Buckley R. Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression. *Harv Rev Psychiatry* 2022; 30(4): 215–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000339>>.
18. Kim J, Chang JH, Jeong MJ et al. A systematic review and metaanalysis of effects of menopause hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>>.
19. Fait T, Vrablík M. Coronary heart disease and hormone replacement therapy – from primary and secondary prevention to the window of opportunity. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33(Suppl 2): 17–21.
20. Tan DA, Dayu AR. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric* 2022; 25(4): 362–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2022.2035711>>.
21. Ruan X, Mueck AO. Primary choice of estrogen and progesterone as components of HRT. *Climacteric* 2022; 25(5): 443–452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2022.2073811>>.
22. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1): 103–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>>.
23. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in peri-menopausal woman. *Eur Heart J* 2007; 28(16): 2028–2040. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm296>>.
24. Szklo M. Heart disease: the MRFIT test. *J Public Health Policy* 1983; 4(1): 5–7.
25. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89(2): 157–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-89-2-157>>.
26. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144(1): 199–209. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00055-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00055-6)>.
27. [The Writing Group for the PEPI Trial]. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273(3): 199–208.
28. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 358–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1196/annals.1290.039>>.
29. Seed M. The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women. *Atheroscler Suppl* 2002; 3(1): 53–63. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1567-5688\(01\)00009-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1567-5688(01)00009-5)>.
30. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 414–417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.2.3735>>.
31. Prazny M, Fait T, Vrablík M. Effect of early estrogen replacement therapy on microvascular reactivity in patients after bilateral ovariectomy. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(4): 496–501.
32. Fait T, Vrablík M, Zizka Z et al. Changes in Haemostatic Variables Induced by Estrogen Replacement Therapy: Comparison of Transdermal and Oral Methods of Administration in Cross-over Designed Study. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65(1): 47–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000107492>>.
33. Kaprál A, Hyánek J, Fait T et al. Homocystein, ovarektomie a estrogenní substituční terapie. *Klin Biochem Metab* 2003; 11/32(4): 226–230.
34. Fait T, Vrablík M, Koštířová M. Vliv různých aplikačních forem estrogenní substituční terapie na hladiny C-reaktivního proteinu. *Čas Lék Čes* 2006; 145(7): 571–574.
35. Grodstein F, Stampfer MJ. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30(1): 19–26. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122\(98\)00055-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122(98)00055-3)>.
36. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336(25): 1769–1775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199706193362501>>.
37. Hulley S, Grady D, Bush M. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7): 605–613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.7.605>>.
38. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 49–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.1.49>>.
39. Furberg CD. To whom do the research findings apply? *Heart* 2002; 87(6): 570–574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heart.87.6.570>>.
40. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109(9): 1056–1062. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01544.x>>.
41. Hsia J, Alderman EL, Verter JL et al. Women’s angiographic vitamin and estrogen trial. *Control Clin Trials* 2002; 23(6): 708–727. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0197-2456\(02\)00237-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-2456(02)00237-3)>.
42. Karim R, Mack WJ, Lobo RA et al. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause* 2005; 12(4): 366–373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.GME.0000153934.76086.A4>>.
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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): 321–333. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.3.321>>.
44. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. [WHI Steering Committee]. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701–1712. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>>.
45. Kling JM, Lahr BA, Bailey KR et al. Endothelial function in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2015; 18(2): 187–197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.986719>>.
46. Rejnmark L, Vestergaard P, Tofteng CL et al. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Maturitas* 2004; 48(3): 307–320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.03.009>>.