

HRT A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

H. Rosolová

Souhrn

V posledních 150 letech se věk nástupu přirozené menopauzy žen významně neposunul, ale střední délka života žen se zvyšuje, a tak se stále prodlužuje život ženy v menopauze. Symptomy i nemoci spojené s menopauzou se staly závažným zdravotním problémem. V menopauze dochází kromě jiného k významnému zhoršení rizikového profilu pro aterosklerózu a nárůstu kardiovaskulárních nemocí (KVN). Estrogeny mají řadu protektivních účinků na rizikové faktory, a tak vznikla hypotéza o kardioprotektivním účinku hormonální substituční terapie (Hormon Replacement Therapy – HRT). První observační studie skutečně prokázaly, že HRT snižuje riziko KVN u postmenopauzálních žen. Prospektivní studie však přinesly nečekaně kontroverzní výsledky (studie HERS, HERS II, WHI); i re-analýza studie WHI potvrdila, že HRT nesnižuje riziko KVN, které se zvyšuje s věkem bez ohledu na HRT. Některé analýzy prokázaly, že riziko pro KVN je nižší u monoterapie estrogeny než u kombinované HRT. Existují důležité diskrepance mezi observačními studiemi, které by mohly vysvětlit rozdílnou kardioprotektivitu HRT. V práci jsou shrnuty hlavní závěry Konsenzu evropských kardiologů a gynekologů z roku 2007. HRT zlepšuje kvalitu života a snižuje vazomotorické a urogenitální symptomy spojené s menopauzou, významně snižuje riziko osteoporózy, ale není indikována k primární ani sekundární prevenci ani k léčbě KVN. Konsenzus zdůrazňuje důležitost spolupráce gynekologa a kardiologa ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika ženy a ke správnému rozhodnutí o zahájení HRT. Bylo by však třeba provést další prospektivní randomizované studie u žen v menopauze a získat nové „evidence-based medicine“ výsledky o účincích HRT.

Klíčová slova

menopauza – hormonální substituční terapie – kardiovaskulární riziko

Abstract

HRT and cardiovascular risk. The age of the onset of natural menopause has not changed significantly over the past 150 years, while the median life expectancy continues to increase. Therefore, a woman's life in menopause lengthens. Symptoms as well as disorders associated with menopause have become an important health problem. Among other issues, menopause is linked to a significant deterioration of the risk profile for atherosclerosis and to increased incidence of cardiovascular diseases (CVD). Estrogens have a range of protective properties with respect to the risk factors and thus a hypothesis has been formulated on cardioprotective effects of hormone replacement therapy (HRT). The first observational studies have, indeed, showed HRT to decrease the risk of CVD in post-menopausal women. Nevertheless, prospective studies provided unexpectedly controversial results (HERS, HERS II and WHI studies). Re-analysis of the WHI study confirmed that HRT did not decrease the risk of CVD; the incidence of CVD increased with age regardless of HRT. Some analyses showed that the risk of CVD is lower with monotherapy with estrogens than with combination HRT. There are important discrepancies between the individual observational studies that could explain the differences in cardioprotective properties of HRT. The present paper summarizes the main conclusions of the Consensus Statement of European Cardiologists and Gynaecologists from 2007. HRT improves quality of life and decreases vasomotor and urogenital symptoms of menopause, significantly decreases the risk of osteoporosis but is not indicated for primary or secondary prevention or for treatment of CVD. Consensus statement emphasises the importance of collaboration between a gynaecologist and a cardiologist in order to evaluate the woman's cardiovascular risk and to make a correct decision about initiation of HRT. Nevertheless, further prospective randomised studies in peri-menopausal women are needed to obtain new "evidence-based medicine" results about the effects of HRT.

Keywords

menopause – hormone replacement therapy – cardiovascular risk

Úvod

Menopauza je považována endokrinolog a gynekolog za *poslední menstruační fázi ženy*, která je výsledkem inaktivity ovarií. Diagnostiku se retrospektivně, tj. za 12 měsíců po poslední amenorhee. Endokrinní změny a průběh menstruačních cyklů se však začínají měnit mnohem dříve, v průměru 2–3 roky před menopauzou. U žen ve vyspělých zemích je průměrný věk nástupu menopauzy 51,3 let; je

na jedné straně určen geneticky, ale je zároveň mírně ovlivněn i zevními faktory, např. u štíhlých žen nastupuje menopauza dříve než u obézních, kouření urychluje nástup menopauzy v průměru o dva roky aj. Přestože se v posledních 150 letech věk nástupu přirozené menopauzy žen významně nezměnil, střední délka života žen se významně prodlužuje (za poslední století téměř o 30 let), a tak se stále prodlužuje život ženy v menopauze. Proto se staly

symptomy i nemoci spojené s menopauzou závažným zdravotním problémem [1].

Menopauza je z filozofického hlediska přirozený „naprogramovaný útlum“ gestačních funkcí ženy, neboť ve vyšším věku by již žena nebyla schopna postarat se dostatečně dlouho o své potomky. Z medicínského hlediska je ztráta gestační funkce ženy také užitečná, protože žena ve vyšším věku má vyšší riziko genetických malformací plodu, neboť byla během života vystavena řadě nepříznivých zevních vlivů. Z těchto hledisek lze tedy menopauzu považovat za fyziologickou a společensky užitečnou. Ženě v menopauze se však objevují symptomy a nemoci, které souvisejí právě s nedostatkem pohlavních hormonů. Máme je přehlednout, neléčit je a vysvětlit ženě, že je menopauza přirozená a že jsou to potíže přiměřené věku? Odpůrci hormonální substituce pohlavních hormonů, kterých mimo jiné není málo ani mezi lékaři i lékařkami, to tímto způsobem skutečně mnohdy řeší nebo raději řeší nemoci vzniklé následkem nedostatku pohlavních hormonů. Je to skutečná obava z nežádoucích účinků substituce pohlavními hormony nebo určitý společenský předpoklad, atavismus v myšlení vážící se především k tomu, že jde o hormony sexuální a k tomu je ještě ženské? Toto zamyšlení a případnou odpověď nechám, vážení čtenáři, na vás samotných. Ještěže se substituce ostatních hormonů nebo jejich indikace v léčbě jiných nemocí takové neoblíbě netěší, byť např. dlouhodobá terapie některými hormony, např. kortikosteroidy, přináší velmi závažné problémy a nemoci.

Symptomy a nemoci v menopauze

Nejčastějším bezprostředním příznakem menopauzy je flush, tj. zrudnutí a návaly horka spojené někdy i s profuzním pocením, které se vyskytují u 50–70 % postmenopauzálních žen a způsobují jim společenské problémy. Často jsou tyto příznaky spojeny s anxiétou a palpitacemi. Urogenitální symptomy jsou způsobeny atrofizací sliznic, které jsou na estrogenech zá-

vislé. Vaginální suchost, ztráta libida a močová inkontinence se sklonem k uroinfekcím silně narušují kvalitu života, především sexuální život a společenské i profesionální uplatnění ženy. Suchost kůže a její atrofizace, případně svědění, zesilují úzkost a ztrátu sebevědomí. Sklon k depresivní náladě a nespavosti umocňuje všechny tyto potíže a uzavírá se *circulus viciosus* [2].

Následky dlouhodobého nedostatku sexuálních hormonů jsou velmi závažné. Prudký nárůst výskytu aterosklerotických vaskulárních nemocí, především kardiovaskulárních nemocí (KVN) a cévních mozkových příhod (CMP), je jistě ten nejzávažnější z hlediska nemocnosti a úmrtnosti žen. V menopauze dochází k významnému zhoršení rizikového profilu pro aterosklerózu: zvýšení LDL-cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu, zhoršení inzulínové rezistence, nárůst abdominální tukové tkáně, zvýšení fibrinogenu aj. Ztráta kostní denzity a její následky však také nejsou nezanedbatelné; následné fraktury, které se špatně hojí nebo se vůbec nezhojí, deformace těla, přítomnost velkých bolestí aj. zhorší motilitu a přispívají k dalšímu zhoršení kvality života i zvýšení nemocnosti, invalidity i úmrtnosti žen v menopauze. Logicky proto vznikla hypotéza, že substituce sexuálních hormonů by mohla nejen odstranit bezprostřední příznaky menopauzy, ale také zabránit vyššímu riziku aterosklerotických vaskulárních nemocí a osteoporóze. K této hypotéze přispěly některé prokázané účinky estrogenů na zlepšení rizikového profilu pro aterosklerotické vaskulární nemoci (viz níže). První observační studie také nadchly preventivní kardiologie, neboť jejich výsledky svědčily pro protektivní účinek hormonální substituční terapie (Hormon Replacement Therapy – HRT, mezinárodně uznávaná zkratka).

Hormonální substituční terapie a kardiovaskulární nemoci

Hormony používané pro HRT jsou většinou přirozené estrogény (estradiol, estron, estriol) nebo jejich konjugované deriváty (Conjugated Estrogens – CE) a konjugované equinní deriváty (Conjugated Equine Estrogens – CEE). Nejlépe jsou vstřebávány perorálně podávané konjugované a mikronizované formy estradiolu a estronu. Nejužívanější syntetický estrogen je etinylestadiol. Gestageny používané pro HRT jsou většinou syntetické – progestiny (tj. deriváty progesteronu, např. medroxyprogesteronacetát – MPA, nebo deriváty nortestosteronu). Jediný přirozený gestagen je progesteron, který se musí podávat ve vysokých dávkách, protože se při perorálním podávání rychle metabolizuje

v játrech. Existují různé aplikační formy HRT: nejčastější jsou perorální nebo transdermální (formou náplasti), méně časté perkutánní, subkutánní, intranazální i vaginální.

Volba preparátu a jeho aplikační formy je individuální a ordinující lékař, tj. gynekolog, by měl vycházet nejen z gynekologického a mamografického vyšetření, ale také ze základního interního vyšetření, které by mělo být provedeno s ohledem na anamnézu, životní styl ženy, na její rizikový profil pro aterosklerózu, dále na jaterní testy, eventuálně koagulační vyšetření a na přidružené nemoci a jejich léčbu.

Exogenní estrogény zvyšují HDL-cholesterol, snižují LDL-cholesterol a apolipoprotein B. Je však nutno upozornit, že se účinky estrogenů na lipidový profil liší podle dávky a hlavně podle typu podávání; perorální estrogény zvyšují hladinu triglyceridů v krvi, zatímco transdermálně podávané estrogény tyto tuky snižují. Hladina HDL-cholesterolu se zvyšuje více po perorálním podání estrogenů než při jejich transdermální aplikaci apod. Progestiny bez androgenní aktivity většinou neruší účinky estrogenů na lipidový profil [3]. Estrogény působí jako inhibitory kalciových kanálů, tj. vazodilatačně, zlepšují inzulínovou rezistenci, a tím zřejmě i fibrinolýzu, snižují homocystein a fibrinogen, což by mohlo svědčit pro jejich antisklerotické působení.

První observační studie skutečně prokázaly, že HRT snižuje riziko KVN u postmenopauzálních žen, např. studie *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventional trial (PEPI)* [3]. Příznivý výsledek se objevil i v rozsáhlé studii *Nurses' Health Study (NHS)*, která zařadila více než 120 tisíc zdravotních sester v průběhu prvních čtyř let menopauzy. Ženy užívaly buď kombinační HRT estrogény + progesteron, nebo pouze estrogény; HRT nasažená v časně menopauze jejich koronární riziko významně snížila [4]. Meta-analýza Barret-Connorové a spol. potvrdila, že užívání HRT (a to jak při použití estrogenů, tak i kombinované HRT) redukuje relativní kardiovaskulární riziko v průměru cca o 30 % [5].

Prospektivní studie vlivu HRT na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost však byly kontroverzní a naděje na komplexní úspěch v prevenci KVN se výrazně zpochybnil. Prvním zklamáním byla randomizovaná dvojitě slepá a placebem kontrolovaná studie *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*, která si kladla za primární cíl výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo KV úmrtí u 2 763 postmenopauzálních žen relativně vysokého průměrného věku 67 let se zachovanou dělohou

a s manifestní ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Kombinovaná HRT (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA, n = 1 380) podávaná v průměru čtyři roky a porovnávaná proti placebo (n = 1 383) nesnižila výskyt nefatálního IM ani KV úmrtí, ale naopak v prvním roce dokonce zvýšila výskyt koronárních příhod [6]. Ani prodloužení studie na téměř sedm let (HERS II) nepřineslo očekávaný protektivní účinek na KVN [7]. Závěr z této studie zněl, že HRT zahajovaná po 10–20 letech trvání menopauzy není přínosná v sekundární prevenci KVN!

Podobný výsledek prokázala další velká prospektivní studie *Women's Health Initiative randomized controlled trial (WHI)*, která měla být jednou z největších primárně preventivních studií KVN u postmenopauzálních žen; primárním cílem byla KVN a karcinom prsu. V letech 1993–1998 bylo zařazeno více než 160 tisíc postmenopauzálních žen průměrného věku 63 let, které měly ICHS v anamnéze asi v 7 % a ostatní ženy měly řadu dalších rizikových faktorů; zpětně lze konstatovat, že se nejednalo o nízkorizikovou populaci. Ženy, které nebyly po hysterektomii, užívaly kombinovanou HRT (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA) a měly po pěti letech užívání vyšší výskyt KVN (ICHS i CMP) a tromboembolií (TE) i zvýšené riziko karcinomu prsu než ženy užívající placebo, a proto byla tato větev studie předčasně ukončena [8]. Samostatná terapie estrogény u žen po hysterektomii ve *WHI* studii (n = 10 739) pokračovala dále, ale byla také po téměř sedmi letech předčasně ukončena, protože i tato léčba nesnižovala výskyt KVN [9]. Přesto je třeba zdůraznit, že i když došlo ve větvi kombinované HRT ke zvýšení relativního rizika KVN včetně CMP a TE i zvýšení karcinomu prsu, absolutní riziko pro danou ženu bylo minimální; při léčbě 10 tisíců postmenopauzálních žen kombinovanou HRT se vyskytlo o sedm ICHS, o osm CMP, o osm plicních embolií (o 18 hlubokých žilních trombóz) a o osm karcinomů prsu více za rok než v placebové skupině. Kombinovaná HRT na druhé straně redukovala významně výskyt fraktur krčku stehenní kosti a kolorektálního karcinomu; absolutní riziko bylo sníženo opět minimálně, šlo o pět fraktur a o šest karcinomů méně z 10 tisíců léčených žen za rok ve srovnání s placebovou skupinou. Důležitým výsledkem studie bylo, že ani estrogenová HRT ani kombinovaná HRT nezvýšily celkovou úmrtnost!

Na základě meta-analýzy prospektivních studií HRT (*HERS, WHI, WEST* a EVTET***) zahrnujících více než 20 tisíc žen shrnuje Beralová v roce 2002, že HRT významně zvyšuje

relativní riziko CMP o 27 %, tromboembolické nemoci více než dvakrát (RR 2,16) a karcinom prsu o 27 %; významně snižuje riziko zlomeniny krčku femuru o 28 % a kolorektálního karcinomu o 36 %. Žádná změna rizika nebyla prokázána pro ICHS ani endometriální karcinom [10].

*Pozn.: *Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) provedená u 664 postmenopauzálních žen průměrného věku 71 let s anamnézou ischemické CMP nebo tranzitorní ischemické ataky mozku nenašla vztah mezi HRT a incidencí cévních mozkových příhod, ale HRT způsobila vyšší riziko fatálních příhod [11]. Sekundárně preventivní studie **Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET) opět prokázala, že HRT významně zvyšuje riziko opakovaných TE téměř třikrát [12].*

V americkém tisku a v ostatních médiích se rozpoutalo drama o nebezpečné léčbě HRT, výsledky studií byly označeny jako šok pro zdravotnictví apod. Následkem toho se prevalence užívání HRT v americké populaci snížila na polovinu. Evropští odborníci v této problematice byli zdrženliví, a to jak v době „nadšení pro HRT“, tak v době „odvrácení od HRT“. Z odborných kruhů se začaly objevovat kritické články především ke studii WHI [13–14]. Studie WHI zařadila vysokorizikové ženy v pokročilém věku, a proto její výsledky nelze aplikovat na všechny postmenopauzální ženy s nízkým KV rizikem. Ani zvolené dávky HRT podávané pouze perorálně nelze aplikovat na všechny formy aplikace HRT. Studie *ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk)*, která sledovala riziko žilní TE v primární prevenci u postmenopauzálních žen léčených různou formou estrogenů bez nebo s přidáním různých forem progesteronu, prokázala, že perorálně podávané estrogény a některé progesteronové deriváty byly v pozitivní asociaci s TE, estradiol podávaný transdermálně (náplastí) a některé deriváty mikronizovaného progesteronu podávané perorálně však nezvyšovaly výskyt TE [15]. Transdermální aplikace estrogenů nezvyšuje hladinu biomarkeru aterosklerózy a KVN jako perorálně podávaný estrogen [16]. Podobně nedávná skandinávská studie popsala, že transdermálně podávané estrogény a intrauterinně aplikovaný levonorgestrel nezvyšují C-reaktivní protein ve srovnání s perorálně podávanými estrogény [17].

Autor velké kritiky studie WHI E. L. Klaiber upozorňuje v roce 2005, že do studie byly zařazeny ženy velkého věkového rozpětí, ženy, které měly vysoké kardiovaskulární riziko nebo již rozvinutou subklinickou aterosklerózu. Autor zdůrazňuje, že existoval rozdíl mezi účinkem kombi-

nované HRT a estrogenovou větví; monoterapie estrogenem významně zvýšila pouze výskyt CMP, výskyt TE neovlivnila (zvýšila je statisticky nevýznamně) a výskyt ICHS i karcinomu prsu spíše snižovala (statisticky nevýznamně). Estrogenová větev studie WHI tedy dopadla lépe než kombinovaná HRT. Autor poukazuje na to, že ve studii WHI byl použit kombinovaný preparát HRT, o kterém ani před studií WHI nebyly nikdy zjištěny pozitivní účinky v prevenci KVN [18]. Dále dokazuje na řadě menších klinických i experimentálních studií, že progesteronové deriváty mohou rušit estrogenové protektivní účinky na kardiovaskulární systém a přispívat k vyššímu výskytu KVN i TE. Stejně tak dokazuje z řady jiných studií, že přidání progestinu k estrogenu zvyšuje riziko karcinomu prsu ve srovnání s estrogenovou HRT [19–20].

Je třeba hledat důležité diskrepance mezi observačními studii, které prokázaly kardioprotektivní účinek HRT, a prospektivními randomizovanými studii, které tento účinek nepotvrdily. Tyto studie se lišily především výběrem žen. Observační studie zařadily mladší a zdravější ženy z pohledu kardiovaskulárního rizika než prospektivní studie, které zařadily starší ženy, z nichž většina měla již preklinickou nebo i klinickou aterosklerózu a v každém případě rizikovější kardiovaskulární profil. Rodriguez ve své studii poukázal na fakt, že HRT je kardioprotektivní pouze u štíhlých žen [21], zatímco BMI u žen z WHI studie byl v průměru více než 28 kg/m².

Re-analýza studie WHI byla publikována v roce 2007 a sledovala kromě jiného relativní riziko ICHS z pohledu doby zahájení HRT a z pohledu věku postmenopauzálních žen. Čím vyšší byl věk ženy a delší doba od zahájení menopauzy, tím vyšší bylo relativní riziko ICHS – vznikla tzv. timing hypotéza. Závěr z této re-analýzy zní, že HRT (monoterapie estrogény nebo kombinovaná HRT) nesnižuje riziko ICHS, které se zvyšuje s věkem bez ohledu na HRT. Po adjustaci rizika k ostatním rizikovým faktorům bylo riziko pro ICHS nižší u monoterapie estrogény než u kombinované HRT [22].

Z největších prospektivních studií *HERS* a *WHI* tedy vyplynulo, že kombinovaná perorálně podávaná HRT (CEE 0,625 mg + 2,5 mg MPA) je riziková pro KVN v dlouhodobém používání u starších žen, které již mají ICHS nebo vysoké kardiovaskulární riziko a mají 10–20 let od začátku menopauzy. Výsledky těchto dvou studií však v žádném případě nemohou být aplikovány na všechny typy a formy podávání HRT ani na ženy v časně menopauze! Na jedné straně nám

chybí velké prospektivní studie HRT provedené u mladších žen v premenopauze nebo v časně menopauze s transdermálně podávanými estrogény samostatně nebo v kombinaci s přírodním progesteronem, ale na straně druhé HRT nemůže být „všelékem“ v primární a už vůbec ne v sekundární prevenci aterosklerotických vaskulárních nemocí. Je dobře známo z epidemiologických studií, že nejsilnější rizikový faktor aterosklerózy a jejích komplikací je neovlivnitelný věk, dále pak nezdravý životní styl (především kouření, tučná strava a nedostatek pohybu), přítomnost vysokého krevního tlaku, dyslipidemie nebo metabolický syndrom a diabetes mellitus; každý z těchto rizikových faktorů je možné ovlivnit zdravým životním stylem a příslušnou léčbou, tj. především antihypertenzivou a hypolipidemikou, o nichž existují „evidence-based medicine“ výsledky, že tato terapie významně snižuje riziko aterosklerózy a jejích komplikací, nemocnost a úmrtnost na tyto komplikace i celkovou úmrtnost. Studie, ve kterých byly používány HRT současně se statiny nebo fibráty, prokazují významné a větší snížení KV rizika u žen v menopauze ve srovnání s ženami léčenými pouze hypolipidemickou terapií [23–25].

Současný pohled na indikaci HRT z pohledu kardiovaskulárního rizika u postmenopauzálních, event. premenopauzálních žen je zpracován v **Konsenzu evropských kardiologů a gynekologů z roku 2007** [26]. Tento konsensus zdůrazňuje, že postmenopauzální stav je rizikový faktor pro KVN a že prioritní je stanovení celkového kardiovaskulárního rizika ženy a zahájení modifikace životního stylu a event. léčby jednotlivých standardních rizikových faktorů KVN, tj. hypertenze, dyslipidemie, faktorů metabolického syndromu, diabetu, případně obezity. Z pohledu gynekologů HRT zlepšuje kvalitu života a snižuje vazomotorické a urogenitální symptomy spojené s menopauzou, významně snižuje riziko osteoporózy, ale není indikována k primární ani sekundární prevenci ani k léčbě KVN. Riziko nejzávažnějšího nežádoucího účinku kombinované HRT, tj. riziko vzniku karcinomu prsu, je komentováno v tomto konsenzu tak, že není dostatek důkazů o tom, že HRT způsobuje karcinom prsu! Kombinovaná HRT nezvyšuje riziko karcinomu prsu po dobu pěti let u žen ve věku pod 60 let a monoterapie CEE toto riziko dokonce snižuje. Konsensus zdůrazňuje důležitost spolupráce gynekologa a kardiologa ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika ženy a ke správnému rozhodnutí o zahájení HRT.

Na základě nových analýz starých studií i nových výsledků experimentálních a klinických

studii HRT dochází v posledních dvou letech opět k optimističtějšímu pohledu na účinky HRT u žen v menopauze z hlediska kardiovaskulárního rizika [27]. Bylo by však třeba získat pomocí prospektivních randomizovaných studií nové „evidence-based medicine“ výsledky o HRT a kardioprotekci u žen v menopauze.

Závěr

U každé ženy v menopauze je třeba zhodnotit přínos, event. riziko, indikace HRT na základě jejího věku, životního stylu a konkrétního zdravotního stavu. Spolupráce gynekologa a kardiologa, event. internisty, je zásadní ve správném rozhodování v indikaci HRT, stejně tak jako vlastní názor ženy v menopauze, která by měla být objektivně poučena o výhodách a rizicích HRT a sama pak zhodnotit svůj postoj k HRT.

Současné důkazy ukazují, že HRT je nejúčinnější především pro léčbu menopauzálních příznaků a pro zlepšení kvality života ženy, tj. pro její lepší fyzické a psychické schopnosti, kvalitu spánku, pocit sebevědomí, zlepšení libida a sexuálního života. Dlouhodobá léčba HRT by měla být individuálně zvolena podle přidružených nemocí a rizikových faktorů pro udržení fyzické a psychické aktivity ženy a pro prevenci osteoporózy. Prevence a léčba kardiovaskulárních nemocí musí být komplexní a pouhá substituce pohlavních hormonů nemůže u postmenopauzálních žen vyřešit kardiovaskulární riziko. Přesto zřejmě protektivní vliv estrogenů, event. kombinace s některými deriváty progesteronu, je protektivní z hlediska KVN, ale pro tuto indikaci nám chybí velké dlouhodobé prospektivní studie zaměřené na kardiovaskulární systém u relativně zdravých žen v časně menopauze, event. i v pre-menopauze, ve kterých by byly pečlivě sledovány nežádoucí účinky, a to především karcinom prsu a endometria, TE nemoci i celková úmrtnost, abychom konečně měli k dispozici seriózní „evidence-based medicine“ důkazy o HRT. Pozornost by měla být zaměřena i na zvolený druh HRT (monoterapie estrogeny nebo kombinace s progesteronem, chemický typ derivátu hormonů aj.) a samozřejmě na dávku a způsob aplikace podávaných hormonů.

Z hlediska rizik HRT je třeba si uvědomit, že HRT by neměla být indikována ženám žijícím nezdavým způsobem života, a to především kuřačkám a alkoholičkám, neboť kouření nejvíce narušuje rovnováhu mezi koagulací a fibrinolýzou (tj. působí prokoagulačně) a zvyšuje riziko různých druhů karcinomů, stejně tak jako vysoká spotřeba alkoholu, který navíc může způsobovat u citlivých žen hepatopatii. Ženy s anamnézou

karcinomu endometria, prsu nebo karcinomu plic či tromboembolické nemoci by neměly užívat žádný typ HRT. Pro tyto ženy jsou k dispozici jiné preparáty typu selektivní modulatory estrogenových receptorů, event. fytoestrogeny, které však již překračují rámec tohoto sdělení.

Literatura

1. Brody JA, Grant MD, Frateschi LJ et al. Reproductive longevity and increased life expectancy. *Age Ageing* 2000; 29: 75–78.
2. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA et al. Everaerd WTAM. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5 213 women aged 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–780.
3. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) study. *Circulation* 1999; 100: 717–722.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–1775.
5. Barrett-Connor E, Grady D. Hormonal replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55–72.
6. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Investigators randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
10. Beral V, Banks E, Reeves G et al. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet* 2002; 360: 942–944.
11. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WM et al. A clinical trial estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–1249.
12. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Morten Sandset P et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Tromb Haemost* 2000; 84: 961–967.
13. Goodman N, Goldzieher J, Ayala C. Critique of the Report from the Writing Group of the WHI. *Menopausal Med* 2003; 10: 1–4.
14. Karas RH, Clarrkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8–12.
15. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. For the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) study group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–432.
16. Decensi A, Omodei U, Robertson C et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106: 1224–1228.
17. Blumenfeld Z, Boulman N, Leiba R et al. High C-reactive protein levels are associated with oral hormonal menopausal therapy but not with intrauterine levonorgestrel and transdermal estradiol. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 257–263.
18. Klaiber EL, Vogel W, Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fertil Steril* 2005; 84: 1589–1601.
19. Palmer JR, Rosenberg J, Clarke EA et al. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1386–1401.
20. Schairer C, Lubin J, Troisi R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–489.
21. Rodriguez C, Cale EE, Patel AV et al. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 145–152.
22. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477.
23. Fak AS, Erenus M, Tezcan H et al. Effects of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolemic post-menopausal women. *Eur Heart J* 2000; 21: 190–197.
24. Rosolová H, Šimon J. Do statins and hormonal replacement therapy in combination reduce cardiovascular risk in postmenopausal women? *Eur Heart J* 2000; 21: 178–180.
25. Dupuy AM, Carrière I, Scali J et al. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents. *Climacteric* 2008; 11: 74–83.
26. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028–2040.
27. Stevenson JC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited. *Menopause Int* 2009; 15: 55–57.

Doručeno do redakce 23. 6. 2009

Přijato po recenzi 24. 6. 2009

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

Centrum preventivní kardiologie,

II. interní klinika UK Praha,

Lékařská fakulta v Plzni,

Český institut metabolického syndromu, o. p. s.

rosolova@fnplzen.cz