

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza užívání hormonální substituční terapie
u žen navštěvujících osteocentra**

**Analysis of hormone replacement therapy usage among
women attending osteocentres**

(diplomová práce)

**Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Hlavní řešitelka projektu: Mgr. Magda Vytřísalová**

Hradec Králové, 2006

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat panu Doc. RNDr Jiřímu Vlčkovi, CSc a Mgr. Magdě Vytřísalové za odborné vedení a všestrannou pomoc, cenné rady a podnětné připomínky při zpracování této práce.

Dále děkuji pracovníkům osteologické poradny ADC Sanatoria v Praze na Pankráci, obzvláště Mudr Evě Mašterové za ochotu a vytvoření příjemných pracovních podmínek pro sběr a zadávání dat.

OSNOVA

1. ÚVOD	6
2. REŠERŠNÍ ČÁST	8
2.1. HORMONY V HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPII	9
2.1.1. Estrogeny.....	9
2.1.1.1. Estradiol a jeho estery.....	9
2.1.1.2. Konjugované estrogeny.....	9
2.1.1.3. Estriol.....	9
2.1.2. Progesteron a progestiny (gestageny).....	10
2.1.2.1. Progesteron.....	10
2.1.2.2. Analoga progesteronu.....	10
2.1.2.3. Gestageny ze skupiny 19-norsteroidů.....	11
2.1.2.4. Norethisteronacetát.....	11
2.1.2.5. Lynesterol.....	11
2.2. ZÁKLADNÍ PRAVIDLA VOLBY HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE	12
2.2.1. Dávkování a aplikační formy.....	12
2.2.2. Transdermální podání.....	12
2.2.3. Vlastní volba preparátu.....	12
2.3. PŘEHLED LÉČEBNÝCH REŽIMŮ	14
2.4. VZTAH HRT K JEDNOTLIVÝM ONEMOCNĚNÍM A ORGÁNŮM	16
2.4.1. HRT A OSTEOPORÓZA.....	16
2.4.2. HRT A ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ.....	18
2.4.2.1. Vliv HRT na koagulační faktory.....	18
2.4.2.2. Ovlivnění cévní rezistence.....	19
2.4.2.3. Vliv na distribuci tělesného tuku.....	19
2.4.2.4. Transdermální aplikace.....	20
2.4.2.5. Srovnání s antioxidanty - stejně neúčinné.....	20
2.4.2.6. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE.....	21
2.4.2.7. PRIMÁRNÍ PREVENCE.....	22
2.4.3. HRT A TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI.....	23
2.4.4. HRT A MAMOGRAFICKÝ OBRAZ PRSNÍ ŽLÁZY.....	24
2.4.5. HRT A HLADINA GLUKÓZY.....	25
2.4.6. HRT A LIPIDY.....	26
2.4.7. HRT A KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.....	27
2.4.8. HRT A PARKINSONOVA CHOROBA.....	27
2.4.9. HRT A ALZHEIMEROVA DEMENCE.....	27
2.4.10. HRT A JEHO ÚČINKY NA DALŠÍ SYSTÉMY.....	28
2.4.10.1. Vliv na muskuloskeletární systém.....	28
2.4.10.2. Vliv na zrak.....	28
2.4.10.3. Vliv na ztrátu zubů.....	29
2.4.10.4. Vliv na žlučové cesty.....	29
2.4.10.5. HRT a karcinom endometria.....	29
2.4.10.6. HRT a demence.....	29
2.5. ALTERNATIVA HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE	30
2.5.1. TIBOLON.....	30
2.5.2. FYTOESTROGENY.....	31
2.6. KONTRAINDIKACE LÉČBY	33
2.6.1. Kontraindikace podle současných názorů jsou.....	33
2.6.2. Další možné kontraindikace.....	33
2.6.3. Relativní kontraindikace.....	33
2.7. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	34

2.8.	COMPLIANCE.....	34
3.	PRAKTICKÁ ČÁST	35
3.1.	CÍL PROJEKTU.....	36
3.2.	METODIKA ZÍSKÁNÍ DAT.....	36
3.2.1.	Uspořádání	36
3.2.2.	Sběr dat	36
3.2.3.	Centra	36
3.2.4.	Účastníci.....	37
3.2.5.	Požadavky na respondenty	37
3.2.6.	Struktura dotazníků	38
3.2.7.	Příprava dotazníků	38
3.2.7.1.	aspekty farmakoterapeutické	38
3.2.7.2.	aspekty etické	38
3.2.8.	Výběr základního souboru	38
3.2.9.	Statistické hodnocení.....	39
3.2.9.1.	Deskriptivní statistika.....	39
3.2.9.2.	Analýza vztahů	40
3.3.	VÝSLEDKY	41
3.3.1.	Charakteristika širšího souboru	41
3.3.2.	Prevalence užívání hormonální substituční terapie	41
3.3.3.	Charakteristika základního souboru	44
3.3.3.1.	Věk	44
3.3.3.2.	Vzdělání	44
3.3.3.3.	Zdravotník-nezdravotník	44
3.3.3.4.	Subjektivní vnímání zdravotního stavu	45
3.3.3.5.	Výskyt osteoporotické zlomeniny v anamnéze	45
3.3.3.6.	Počet konkomitantně podávaných léků	45
3.3.3.7.	Prevalence užívání a zkušenosti s užíváním hormonální substituční terapie.....	46
3.3.4.	Shrnutí.....	47
3.3.5.	Koreláty s užíváním hormonální substituční terapie	48
3.3.5.1.	Souvislost vzdělání s užíváním hormonální substituční terapie	48
3.3.5.2.	Souvislost znalostí o osteoporóze s užíváním hormonální substituční terapie	48
3.3.5.3.	Souvislost znalostí o osteoporóze se zkušeností s hormonální substituční terapií.....	49
3.3.5.4.	Další sledované souvislosti.....	49
3.3.6.	Compliance k dotazníku.....	50
3.4.	DISKUSE	51
3.4.1.	Obecný úvod	51
3.4.2.	Charakteristika základního souboru	52
4.	ZÁVĚR	55
5.	LITERATURA	56
6.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	59
7.	PŘÍLOHA	61

Název práce: Analýza užívání hormonální substituční terapie u žen navštěvujících osteocentra (Analysis of hormone replacement therapy usage among women attending osteocentres)

Autor: Michaela Kvapilová

Katedra: Katedra sociální a klinické farmacie

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hlavní řešitelka projektu: Mgr. Magda Vytrisalová

E-mail hlavní řešitelky: Magda.Vytrisalova@faf.cuni.cz

Abstrakt:

Tato práce je rozdělena na 2 části – rešeršní část a praktickou část.

V rešeršní části jsou shrnuty příznivé i nežádoucí účinky hormonální substituční terapie (HRT), které jsou podloženy vědeckými studiemi.

Na začátku jsou popsána základní pravidla volby HRT, výčet jednotlivých látek používaných v HRT přípravcích. Největší část rešeršní části je věnována vztahu HRT k jednotlivým onemocněním a orgánům. V práci jsou uvedeny taky některé alternativní možnosti hormonální léčby osteoporózy a menopauzálního syndromu, kontraindikace léčby a compliance.

V praktické části je nejprve popsána metodika získávání dat (dotazníky, centra účastníci), metodika výběru pacientek a zpracování jednotlivých dat (nejprve se jedná o popis pacientek, následně se data statisticky zpracovávají a hledá se souvislost mezi daty).

Následuje diskuse, kde jsou shrnuty, porovnány a prodiskutovány jednotlivé výsledky a závěr.

Klíčová slova: osteoporosis, hormone replacement therapy, fractures, postmenopausal, tibolone, compliance

1. ÚVOD

Osteoporóza i většina dalších metabolických onemocnění skeletu jsou důsledkem děletrvajícího narušení rovnováhy mezi kostní resorpcí a novotvorbou. [39] Na začátku nového tisíciletí se ženy dožívají téměř 80 let, věk menopauzy zůstává stejný, tj. asi 51 let. Třetinu života tedy tráví ženy v deficitu pohlavních hormonů, které ovlivňují i choroby vyskytující se ve vyšším věku.[6]

Menopauza a s ní spojený deficit estrogenů představuje významný rizikový faktor pro vznik osteoporózy. 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 výměnu v kosti a nerovnováhu kostní přestavby.[6]

Zvýšením produkce řady cytokinů, jako jsou interleukiny, tumor necrosis factor- α (TNF- α), faktor stimulující tvorbu makrofágových kolonií (M-CSF) a především ligand aktivující receptor pro jaderný faktor κ B (RANKL) se navozuje kaskáda tvorby signálních molekul vedoucí ke zvýšení exprese genů odpovídajících za diferenciaci a maturaci prekurzorů osteoklastů, za aktivaci dospělých osteoklastů a za jejich ochranu před apoptózou. Apoptóza osteocytů je nejenom příčinou zhoršené odpovědi osteoblastů na mechanické podněty, ale také zhoršeného rozpoznávání mikropoškození ve stárnoucí kosti, a tím schopnosti obnovy kvality kosti.[39]

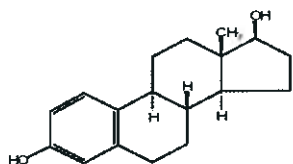
Dnes je již nepochybné, že hormonální substituční terapie (HRT) nebo estrogení substituční léčba (ERT) prokazatelně snižuje riziko zlomenin.[39]

2. REŠERŠNÍ ČÁST

2.1. HORMONY V HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPII

2.1.1. Estrogeny

2.1.1.1. Estradiol a jeho estery

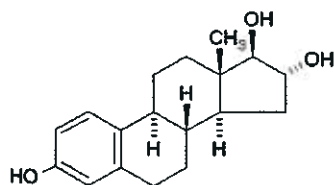


Estradiol je přirozený ovariální estrogen, jehož mechanismus účinku spočívá ve vazbě na intracelulárně umístěné specifické receptory. Po perorálním podání má krátký biologický poločas (okolo 1 hodiny). Biotransformace probíhá v játrech za vzniku estriolu, estronu a konjugátů. Metabolity si zachovávají estrogenové účinky, ve srovnání s estradiolem nižší. Část metabolitů projde enterohepatálním oběhem. Při transdermálním podání obchází estradiol trávicí ústrojí a portální oběh, a to umožňuje dosažení nižšího kolísání jeho plazmatických hladin. Estery estradiolu mají prodloužený účinek. Jsou většinou používány k injekční aplikaci. Nejznámější zástupce této skupiny – estradiol valerát – se naopak používá k perorální aplikaci často v kombinovaných preparátech s progestiny.[20]

2.1.1.2. Konjugované estrogeny

Konjugované estrogeny jsou přirozené konjugáty látek s estrogenovým účinkem. Jde o extrakt z moči březích klisen obsahující nejméně 10 estrogenových komponent.[20]

2.1.1.3. Estriol

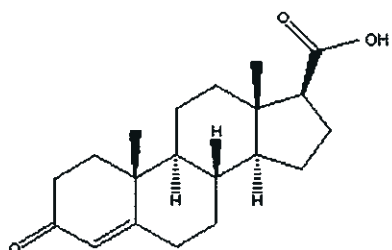


Estriol je přirozený metabolit estradiolu. Má shodný mechanismus účinku, ale nepatrně odlišné vlastnosti. Nevede ke stimulaci a zbytnění endometria. Ve srovnání s estradiolem má

delší biologický poločas a nižší estrogenní aktivitu. Biotransformuje se též v játrech za vzniku konjugátů.

2.1.2. Progesteron a progestiny (gestageny)

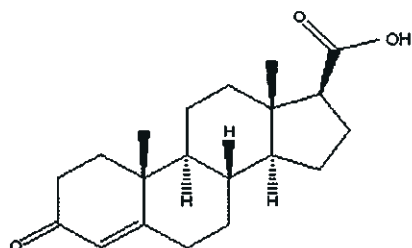
2.1.2.1. Progesteron



Progesteron je přirozený progestin, jehož mechanismus účinku spočívá ve vazbě na intracelulárně uložené specifické receptory. Vedle vlivu na žluté tělísko a endometrium má další účinky: snižuje počet estrogenních receptorů, inhibuje sekreci gonadotropinu, inhibuje renální účinky aldosteronu, působí tlumivě na CNS. Nemá androgenní účinek a neovlivňuje negativně plazmatické hladiny lipoproteinů ani glykémii. [20]

2.1.2.2. Analoga progesteronu

Medroxyprogesteron acetát



Medroxyprogesteron acetát je syntetický progestin s mírnou androgenní účinností a anabolickou aktivitou, nemá účinky estrogenní. V příslušných dávkách potlačuje produkci gonadotropinů hypofýzy. Rychle se vstřebává z trávicího ústrojí. Po perorálním podání je maximální koncentrace dosaženo průměrně za 2 až 6 hodin. Biotransformace probíhá v játrech.

Dyhydrogesteron

Dyhydrogesteron je syntetický progestin. Nemá androgenní ani estrogení účinky. Nepůsobí sedativně a nemá vliv na sacharidový metabolismus.[20]

2.1.2.3. Gestageny ze skupiny 19-norsteroidů

Analoga 19-nortestosteronu mají především výrazný progestinový účinek, různou měrou mají také vyjádřený estrogenový a androgenní účinek. Po perorálním podání se rychle a prakticky úplně vstřebávají. Biotransformují se v játrech obvykle na neúčinné metabolity, které se vylučují močí a žlučí.[20]

2.1.2.4. Norethisteronacetát

Norethisteronacetát je syntetický progestin se zřetelnou estrogení a androgenní účinností. Je součástí perorálních i transdermálních kombinovaných HRT preparátů. Lze jej použít k odsunu menstruace, zástavě dysfunkčního krvácení nebo k terapii endometriózy.[20][7]

2.1.2.5. Lynesterol

Lynesterol je syntetický progestin se zřetelnou estrogení a androgenní aktivitou. Po perorálním podání se snadno vstřebává a je následně přeměněn na farmakologicky aktivní norethisteron, jehož prostřednictvím se projevuje jeho hlavní biologický účinek. Během 2 až 4 hodin po podání je dosaženo vrcholu hladiny norethisteronu v plazmě. Lynesterol a jeho metabolity jsou v převládajícím množství vylučovány močí a v menší míře stolicí.[20]

2.2. ZÁKLADNÍ PRAVIDLA VOLBY HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

2.2.1. Dávkování a aplikační formy

Nejčastější aplikační cesty jsou perorální, transdermální, lokální (vaginální), intranasální.

Za průměrné dávky poskytující prevenci osteoporózy se považují: 0,3mg; 0,625mg; 1,25mg konjugovaných estrogenů (CEE), 1mg, 2mg až 4mg estradiolu (estradiolvalerát, 17- β -estradiolu) per os podávaných kontinuálně nebo cyklicky. Používají se jednak monokomponentní preparáty i preparáty kombinované.

Systémovou formou, která je ekvivalentní perorální formě je aplikace ve formě gelu aplikovaná jednou denně (1,5mg estradiolu v 1,5 nebo 2,5mg gelu).

Intranasální sprejová forma v dávce 300 μ g denně nedodává estrogen organismu tonicky ale pulsně. Dávce 2mg estradiolu intranasálně odpovídá 0,625mg CEE perorálně, 50 μ g estradiolu transdermálně nebo 1,5mg perkutánně. Obecně při terapii začínáme nízkými dávkami.[13]

2.2.2. Transdermální podání

Náplasti používané jako HRT obsahují buď samotný estradiol nebo estradiol v kombinaci s norethisteronem. Čistě estrogenové náplasti se aplikují 1x týdně nebo 2x týdně. [13]

Transdermální podávání je vhodné pro všechny pacientky (nevyskytují-li se kontraindikace), a to i pro ženy, které byly dříve pro svá onemocnění z užívání HRT vyloučeny (onemocnění gastrointestinálního traktu a žlučníku, hypertoničky, pacientky s hypertriglyceridemií, jaterními onemocněními apod.) či tam, kde se při perorální aplikaci HRT vyskytly nežádoucí účinky. Výhodou kombinované náplasti z hlediska uživatelského komfortu je, že nevyžaduje současné dodávání p.o. progestinů a ocení ji pacientky, pro něž je obtížné každodenní užívání.[6]

2.2.3. Vlastní volba preparátu

Před nasazením je nezbytné mamografické vyšetření, je vhodné znát hormonální profil, hladiny lipidů a aminotransferáz. Samozřejmostí je gynekologické vyšetření, cytologie hrdla

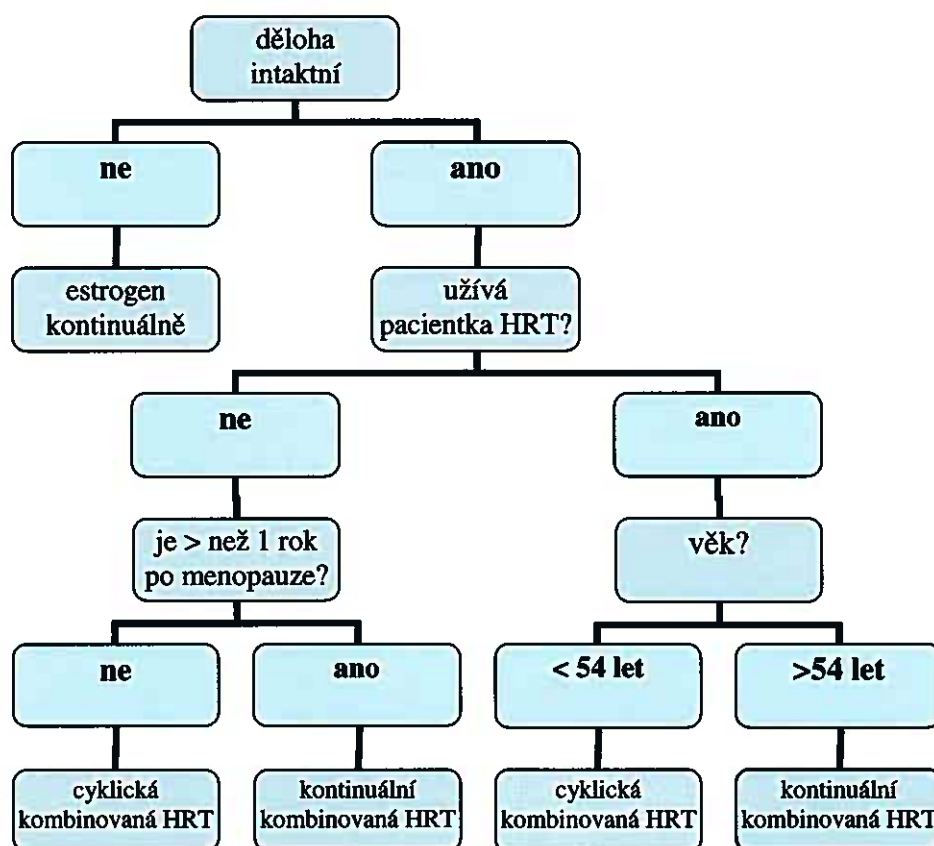
děložního a ultrazvuk malé pánve. Zcela specifický přístup vyžadují pacientky s anamnézou nádorového onemocnění.[13]

2.3. PŘEHLED LÉČEBNÝCH REŽIMŮ

U žen, které si přejí dále pravidelně krvácet, můžeme užít kombinované cyklické preparáty, udává se hraniční věk 54let, které podáváme po dobu 21-25dnů se 7-denní přestávkou. Léčbu můžeme též zajistit kombinováním náplastí a cyklickým podáváním gestagenů 10-12 dní ve druhé polovině cyklu. Toto dávkovací schéma ale může být pro některé pacientky složité a nepřehledné.

Pacientky, které nechťejí v postmenopauze krvácet, mohou užívat kontinuální kombinovanou léčbu, kdy užívají v jedné tabletě estrogeny i progestin nebo se léčba kombinuje pomocí estrogenových preparátů a preparátů obsahujících gestagen. Kombinování může vést ke snadnějšímu nalezení optimálních dávek jednotlivých hormonů pro konkrétní pacientku. Ne vždy se daří léčbou dosáhnout uspokojivého cíle, tj. absence menstruace. Nepravidelné krvácení při hormonální substituci bývá častým důvodem přerušení léčby.[1]

Schema 1: Algoritmus výběru hormonální léčby [20]



Tab.1: Bližší upřesnění dalšího postupu při výběru léčebného režimu a možnost výběru aplikační formy HRT.[20]

S dělohou	cyklické režimy	perorální aplikace estrogenů a gestagenů <ul style="list-style-type: none"> • s pauzou (estrogeny 21 dní, posledních 12 dní cyklu přidavek gestagenů) • bez pauzy (snížení dávky místo sedmidenní pauzy nebo 28denní aplikace gestagenů)
		transdermální aplikace estrogenů a gestagenů (14 dní estrogeny a dalších 14 dní estrogeny a gestageny)
		transdermální aplikace estrogenů (3 týdny) a perorální aplikace gestagenů (posledních 12dní přidání k estrogenům)
	kontinuální režimy	každodenní perorální nebo transdermální aplikace estrogenů a gestagenů
		transdermální aplikace estrogenů a perorální aplikace gestagenů (každý den)
		tibolon
Po hysterektomii (bez dělohy)	Transdermální cyklická (3 týdny aplikace, 1 týden přestávka) nebo kontinuální (bez přestávky) aplikace estrogenů	
	Perorální cyklická nebo kontinuální aplikace estrogenů 6měsíční aplikace estrogenu pomocí implantátu	

2.4. VZTAH HRT K JEDNOTLIVÝM ONEMOCNĚNÍM A ORGÁNŮM

2.4.1. HRT A OSTEOPORÓZA

Základní snahou boje proti osteoporóze je prevence zlomenin.[20]

Ochranný a antiresorpční účinek estrogeneru na kost je zprostředkován estrogenovými receptory alfa nebo beta ($ER\alpha$ a $ER\beta$) v osteoblastech. Oba receptory, pokud by pracoval každý zvlášť, byly schopny potlačit remodelaci kosti. Antiresorpční účinek estrogeneru je převážně vysvětlován regulačním efektem hormonu na faktory a cytokiny produkované osteoblasty a ovlivňujícími počet, aktivitu a životnost osteoklastů v parakrinním chování.[37] Účinnost estrogenerů jako antiresorpčních léků, které normalizují kostní obrat na premenopauzální úroveň, byla dokumentována řadou kontrolovaných studií sledujících efekt HRT na denzitu kostního materiálu (BMD). [13]

- Metaanalýza 22 randomizovaných studií uvádí 33% pokles počtu vertebrálních fraktur u žen užívajících estrogenery (95%CI=0,45-0,98). Tato metaanalýza shrnuje 13 randomizovaných studií a 9 abstrakt, ve kterých byly zahrnuty ženy užívající HRT minimálně jeden rok.[41]

Ženy užívající estrogenery mají nižší riziko zlomenin než ženy, které estrogenery užívaly v minulosti nebo vůbec, zvláště pokud byla terapie zahájena hned po menopauze.[26]

WHI je velkou studií, která přinesla důkaz snížení rizika všech osteoporotických zlomenin při dlouhodobém užívání HRT. Pětileté užívání kombinované estrogengestagenní léčby vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24%, snížení rizika zlomenin obratlů a proximálního femuru o 34% a snížení dalších osteoporotických zlomenin o 23%. Tyto výsledky jsou o to cennější, že sledovaná populace žen nebyla vybrána na základě zvýšeného rizika zlomenin. Protože byla tato studie stěžejní ve vztahu k ischemické chorobě srdeční, její bližší popis najdeme v této části rešerše. [29]

Další studie se zaměřila na vyhodnocení efektu estrogeneru na počátku léčby, délku terapie estrogenem a přínosném účinku na kostní denzitu po ukončení léčby.

- Byla měřena kostní denzita u 670 žen průměrného věku 76 let. Rozdíly BMD u uživatelék oproti neuvivatelkám při měření u žen mladších 75 let v kyčli 7,6%, v páteři 8% a v radiu 11 až 19%. U uživatelék nad 75 let bylo zvýšení pouze 0,1%

v kyčli, 3,9% v páteři a 8,5% v radiu. Signifikantní zvýšení kostní denzity bylo u žen, které užívaly ERT 7 – 9 let a ženy užívající ERT více než 10 let. [14]

Přesto 80% žen ztrácí v průběhu hormonální léčby kostní hmotu a jedna pětina z nich utrpí během následujících deseti let zlomeninu. [26]

Studie s cílem určit dlouhodobou pravděpodobnost vzniku zlomenin u postmenopauzálních žen užívajících estrogeny.

- Tato studie vycházela z dat studie SOF (Study of Osteoporotic Fractures). Studovaná kohorta zahrnovala 9 704 bílých žen, které byly rozděleny do několika skupin - ženy uvádějící užívání estrogenů od nástupu menopauzy nepřetržitě až do doby testování (nepřetržitě užívání), ženy neužívající estrogeny déle než rok (neužívání) a ženy užívající estrogeny nejméně rok, ale ne nepřetržitě od nástupu menopauzy do doby testování (užívání). Poslední zmíněná skupina byla dále klasifikována na ženy užívající estrogeny v současnosti (současné užívání) a v minulosti (dřívější užívání). Podstatná část žen ve všech skupinách užívajících estrogen byla osteoporotických nebo osteopenických. Ve skupině žen užívajících estrogeny nepřetržitě byla měřením kostní denzity v krčku femuru zjištěna prevalence osteopenie 38% a osteoporózy 4%, měřením v páteři potom 29% a 12%. Hodnoty BMD ve skupině současného užívání estrogeneru ležely přibližně uprostřed mezi hodnotami zjištěnými u skupin nepřetržitého užívání a neužívání. Skupina dřívějšího užívání se v hodnotách BMD blížila více skupině žen neužívajících estrogeny. Skupina žen nepřetržitého užívání podobně jako současného užívání ztrácela ročně průměrně 0,31% kostního minerálu v krčku femuru a 0,99% v kosti patní. Ztráty u skupin nepřetržitého a současného užívání byly ve srovnání s ženami neužívajícími estrogeny podstatně nižší jak v krčku kosti stehenní tak v kosti patní. Skupina dřívějšího užívání ztrácela významně větší množství kostního minerálu než skupina neužívání. Výsledky byly podobné i při vyloučení žen s diagnostikovanou osteoporózou. Pravděpodobnost jakékoli nevertebrální zlomeniny během deseti let byla u skupiny nepřetržitého užívání 19,6%. Tato hodnota byla podobná jako u skupiny současného užívání (22,4%), ale nižší než u skupiny dřívějšího užívání (29,6%) nebo neužívání (30,9%). Po deseti letech nebyla pravděpodobnost nevertebrální zlomeniny u skupiny dřívějšího užívání významně nižší než u neužívání. Pravděpodobnost zlomeniny obratle byla 2,5% u nepřetržitého užívání a 4,0% u neužívání. Ženy ze skupiny nepřetržitého užívání, které utrpěly

frakturu, byly častěji kuřačky (55,3% a 41,5%) a častěji užívaly sedativa nebo anxiolytika (48,7% a 35,9%).[26]

Ukončení HRT navozuje zrychlení osteoresorpce a po přerušení podávání estrogenů se odolnost proti zlomeninám snižuje až úplně ztrácí. Polovina žen ukončuje léčbu po 6-12 měsících, 76-81% žen léčbu ukončuje do tří let. Pro ukončení léčby mají největší váhu jednak její nežádoucí účinky (krvácení, mastodynie a zvyšování tělesné hmotnosti), jednak obavy pacientek z nádorového onemocnění prsní žlázy.[38]

Typ gestagenu, kterým byl léčebný režim doplňován, neměl na odpověď kostí na estrogen vliv, s výjimkou některých přípravků s androgenní aktivitou, které na kostní tkáň působí anabolicky.[20]

Vyhlášení SÚKL z prosince 2003 nedoporučuje používat HRT jako lék první volby v prevenci postmenopauzální osteoporózy pro převahu rizika nad přínosem v této indikaci. Povoluje jej u žen, které nesnáší jinou léčbu nebo u nichž je tato léčba neúčinná. Neuvádí však, co je míněno jinou léčbou.

Odbornou indikací estrogenů a tibolonu tedy nutně musí zůstat prevence osteoporózy u žen časně po menopauze, které jsou osteoporózou prokazatelně ohroženy (tedy ženy s osteopenií nebo dokumentovaným akcelerovaným úbytkem kostní hmoty) a nemají kontraindikace k této léčbě. Samozřejmostí i v této indikaci je pečlivé zvážení přínosů a rizik u jednotlivé pacientky, individuální volba preparátu a snaha užít co nejnižší dávku potlačující kostní resorpci v takovém stupni, který postačuje k udržení kostní hmoty. Rozumíme-li první volbou sekundární prevence postmenopauzální osteoporózy dostatečný přívod vápníku, vitamínu D a pravidelný pohyb, pak lze považovat podání estrogenů nebo tibolonu za druhou linii prevence.[11]

2.4.2. HRT A ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

2.4.2.1. Vliv HRT na koagulační faktory

V menopauze se zvyšuje hladina prokoagulačního faktoru VII, fibrinogenu, tkáňového aktivátoru plazminogenu, antitrombinu III. Osoby s velkým množstvím estrogenů (premenopauzální a postmenopauzální ženy dostávající HRT) měly větší fibrinolytický potenciál (nižší PAI-1) než jedinci s nízkým množstvím estrogenů (muži a postmenopauzální ženy bez HRT). HRT signifikantně snižuje hladinu PAI-1.

Cílem polské studie Stachiwaka bylo zjistit koagulační a fibrinolytické změny u žen užívajících HRT.

- Do studie bylo zahrnuto 29 žen ve věku 45 – 64 let s osteoporózou a klimakterickým syndromem léčených HRT (transdermální 17- β -estradiol a MPA per os). Byly měřeny hladiny koagulačních faktorů. Bylo zjištěno, že HRT může redukovat riziko koronárních onemocnění díky snížení hladiny PAI-1 a faktoru VII. Žádné další změny v hladinách koagulačních a fibrinolytických působků nebyly zaznamenány.[35]

2.4.2.2. Ovlivnění cévní rezistence

Estrogeny vyvolávají uvolnění oxidu dusnatého aktivací NO-syntázy, inhibují průnik kalciových kanálů do hladkých svalových buněk, ovlivňují expresi genů prostacyklin-syntázy a NO-syntázy.[20]

2.4.2.3. Vliv na distribuci tělesného tuku

U premenopauzálních žen převládá periferní (gynoidní) distribuce tělesného tuku. Naopak u postmenopauzálních žen a mužů centrální (androidní) distribuce tuku. Podíl androidního tuku má:

- pozitivní korelaci s inzulínovou rezistencí a plazmatickými triglyceridy
- negativní korelaci s HDL-C

Estrogenní léčba upřednostňuje typ gynoidní distribuce tuku, spojený se sníženým rizikem ICHS.[13]

Velké prospektivní studie (viz níže) u žen léčených estrogeny v kombinaci s progestiny prokázaly zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (o 29%) v prvním roce a iktu (o 41%) ve druhém až šestém roce terapie.[2] Po delší době užívání HRT bylo z observačních studií zjištěno významné snížení rizika ischemické choroby srdeční (ICHS). [6] Následovaly studie potvrzující pozitivní účinek na lipidový profil, distribuci podkožního tuku, vazodilataci i mírnou hyperhomocysteinémií. Význam složení preparátu HRT byl potvrzen v řadě studií. Přidaný progestin vede k útlumu pozitivního efektu estrogenů na lipidový profil úměrně jeho androgenicitě. Perorální estrogeny vyvolávají zvýšení syntézy triglyceridů.[6] Izolovanou indikací k podání HRT jistě primární prevence ICHS nebude, ale při časném startu je možno s tímto vedlejším efektem počítat. [6]

2.4.2.4. Transdermální aplikace

PHASE (Papworth HRT Atherosclerosis).

- Prospektivní randomizovaná studie s užitím estradiolu či sekvenční kombinace estradiol + norethisteron hodnotila 255 postmenopauzálních (průměrný věk 66,3roku) pacientek s angiograficky prokázanou ICHS (více jak 50% stenóza z jedné koronárních arterií). Z toho 131 bylo podáváno HRT, 121 tvořilo kontroly. Ženy byly sledovány v šestiměsíčních intervalech. Průměrná doba sledování byla 30,5 měsíce. Studie potvrdila vyšší riziko pro ženy zahajující HRT s rozvinutou aterosklerózou při transdermální aplikaci.[8]

Další studie se zaměřila na účinek transdermální HRT.

- Do studie bylo zahrnuto 55 žen užívajících transdermální HRT v kombinaci s MPA a 32 žen užívajících placebo. Zjišťovala se tloušťka intimy medií a některých tkáňových působků. Bylo zjištěno, že tloušťka intimy medií u žen užívajících HRT je menší než u žen užívajících placebo. Zajímavá je i kolísání hladiny E – selectinu [36]

2.4.2.5. Srovnání s antioxidanty - stejně neúčinné

WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen).

- Do této studie bylo v 7 centrech zařazeno 423 postmenopauzálních žen s koronární stenózou 15-75% potvrzenou koronarografií. Ženy byly rozděleny do 2x2 skupin. Jednu dvojici tvořily ženy léčené 0,625 mg CEE u žen s dělohou + 2,5 mg MPA a bez léčby. Druhou dvojici ženy léčené vitamíny s antioxidantním působením – 2x denně 400 IU vitamin E + 500 mg vitamin C a bez léčby. Kontrolní angiogram se provedl 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 vitamínové skupině rovněž o 0,044 mm/rok, v její kontrolní skupině o 0,028 mm/rok. Počet koronárních příhod včetně fatálních vykázal ve skupině s HRT zvýšené riziko stejně jako ve skupině s vitamíny.[43]

Estrogeny nelze ovlivnit ani subklinické poškození cévní stěny. To dokumentuje studie PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis).

- Studie sledovala vliv podání 1 mg 17 β -estradiolu oponovaného 0,025 mg gestodenu cyklicky v každém měsíci (A) nebo v každém třetím měsíci (B) na tloušťku intimy femorální artérie. Celkem 321 zdravých postmenopauzálních žen s tloušťkou intimy větší než 1mm bylo randomizovaně zařazeno do jednoho ze dvou aplikačních

schémat na 48 týdnů. Nárůst tloušťky intimy ve skupině A, B a bez HRT nevykázal žádné rozdíly.[1]

2.4.2.6. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

Nedoporučuje se zahajovat léčbu HRT v rámci sekundární prevence ICHS, nepovažuje se však za nutné její přerušení při manifestaci ICHS.

- HERS (The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). Randomizovaná dvojitě slepá prospektivní studie, do které bylo zařazeno 2x 1380 žen s ICHS. Průměrný věk byl 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625 mg CEE (konjugované equinní hormony) +2,5 mg MPA (medroxyprogesteronacetát) kontinuálně, druhé placebo. Podmínkou zařazení do studie byla manifestní ICHS-pacientky po prodělaném infarktu myokardu, po provedeném aortokoronárním bypassu či angioplastice, s prokázanou více než 50% stenózou některé z velkých koronárních tepen. V prvním roce sledování se zvýšilo riziko infarktu myokardu (RR 1,52), zvýšila se také incidence trombembolických příhod (RR 2,89) a cholecystopatie (RR 1,38). V druhém roce sledování se hodnoty vyrovnaly. V dalších letech pak byl výrazný trend ve prospěch HRT. Průměrná koncentrace LDL cholesterolu poklesla v průměru o 11% ve skupině s HRT. Průměrná koncentrace HDL cholesterolu stoupla v průměru o 10% ve skupině s HRT. V průběhu 4,1 roku trvání studie se nesnížil výskyt koronárních příhod v léčené skupině. Relativní riziko koronární příhody v prvním roce klesalo v 4 měsíčních periodách z RR 2,29 na 1,46 a na 1,18. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4.roce sledování.[18]
- HERS II. Jedná se o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii zahrnující 2763 postmenopauzálních žen z 20 center s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) bez anamnézy hysterektomie. Prodloužení HERS za účelem sledování incidence ICHS. Byla uzavřena se zjištěním, že ženy s ICHS by neměly užívat hormonální substituční léčbu ke snížení rizika koronárních příhod, protože předpokládané signifikantní snížení rizika uživatelék se neobjevilo ani po prodloužení na 6,8 roku.[15]
- ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial). Dopplerovou ultrazvukovou technikou byl měřen plak na karotické stěně, tloušťka karotické intimy medii a krevní tlak u 46 žen s aterosklerózou (skup.1) a 12 žen bez aterosklerózy (skup.2). 46 žen s aterosklerózou bylo rozděleno do 2 léčebných skupin (běžná + nilestriol) a kontrolní skupiny. Studie probíhala 3 – 4 roky. Množství plaku ve skup.1 bylo znatelně vyšší a

tloušťka intimy medii tlustší než ve skup.2 . V léčené skupině množství plaku a tloušťka intimy medii po léčbě byla mnohem nižší než před léčbou. Mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány žádné výrazné změny krevního tlaku.[19]

2.4.2.7. PRIMÁRNÍ PREVENCE

Další studie se zaměřily na problematiku užití ERT (HRT) jako primární prevence kardiovaskulárního onemocnění. Nejprve byly uveřejněny výsledky studie WHI.

- WHI (Women's Health Initiative). Tato studie je dlouho očekávanou studií o vlivu HRT na primární prevenci ICHS. Jedná se o multicentrickou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou, randomizovanou studii. Do studie byly v letech 1993-1998 zařazovány ženy ve věku 50–79let minimálně 6 měsíců po menopauze. Po tříměsíčním přerušení HRT bylo zařazeno 6,4%, dalších 19,4% již dříve užívalo. Studie probíhala ve dvou základních liniích – čistě estrogenní léčba (ERT) pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogengestagenní terapie (HRT) pro ženy s dělohou. Právě větev studie s kombinovanou HRT ve složení 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání studie v květnu 2002 předčasně ukončena NIH (The National Institute of Health) pro převahu nepříznivých účinků. V souboru 8506 uživatelék a 8102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a trombembolie. Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačil k vyvážení negativ.

Tab.2: rizika HRT dle studie WHI. [29]

	Absolutní riziko pro 10 000 žen/rok vyplývající z WHI
ICHS	+7
CMP	+8
karcinom prsu	+8
trombembolie	+18
kolorektální karcinom	-6
zlomenina krčku	-5

Studie WHI je velmi dobře randomizována a všechny větve jsou naprosto srovnatelné. Pro zahájení HRT se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoké zastoupení faktorů ovlivňujících ICHS (34% BMI nad 30, 50% abúzus nikotinu, 4,4% diabetiček, 6,9% uživatelék hypolipidemik, 20% uživatelék aspirinu) i samostatné anamnézy ICHS (4,4%) je zarážející. Rovněž nasazení HRT stejného složení a dávky pro 50 a 79let starou pacientku je z pohledu současné klimakterické medicíny postupem za hranici lege artis. Při rozdělení žen podle doby od menopauzy (do 10let, 10 – 19let, nad 20 let) RR ICHS pro uživatelky nesignifikantně roste. Riziko spojené s hormonální léčbou není ovlivněno užíváním aspirinu ani statinů. [29]

Proto se objevily další studie studující význam HRT jako primární prevence ICHS. EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial).

- Je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, kdy byl podáván 1mg 17- β -estradiol a sledován vliv na tloušťku intimomediálního komplexu karotid. Podmínkou zařazení do studie byla nepřítomnost ztlustění intimy a normální nebo medikací kontrolované hladiny lipidového spektra. Bylo zařazeno 222 žen starších 45let, měření byla prováděna po 6 měsících po 2 roky. Ve skupině žen užívajících estradiol byla progresse subklinické aterosklerózy o 0,0017 mm/rok nižší ve srovnání s placebem.[22] [17]

Primární prevence ICHS jistě nebude primární indikací k podání HRT. Nicméně časný start léčby, který je běžnou klinickou praxí, nebyl dosud řádně v této otázce prozkoumán.[13]

2.4.3. HRT A TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Riziko tromboembolické nemoci (TEN) je společné pro sexageny kontracetivní i substituční. Výhodou je možnost získání validnější anamnézy přednasazením HRT vzhledem k již prodělaným životním obdobím hyperkoagulace (těhotenství). Relativní riziko se pohybuje v rozmezí 1,4 – 4,0. K podávání HRT u žen s anamnézou tromboembolické nemoci je zapotřebí vážný důvod a preferujeme neperorální aplikaci (doporučována je transdermální aplikace). [13]

- EVTET (Estrogen in Venous Tromboembolism Trial). Studie prokázala zvýšené riziko opakované tromboembolické choroby (RR 2,92) u uživatelék HRT ve složení 2mg estradiolvalerát + 1mg norethisteronacetát v souboru 140žen. Studie byla předčasně ukončena po 3letech.[13]

- WHI poukazuje na signifikantně zvýšené riziko tromboembolické nemoci. S RR 2,13 značí zvýšení rizika TEN o 111%. [29]
- Studie HERS taky mimo jiné zkoumala vztah HRT a rizika trombembolie. Uvádí (RR 2,08) zvýšení rizika o 108%. [18][15]

2.4.4. HRT A MAMOGRAFICKÝ OBRAZ PRSNÍ ŽLÁZY

Prsa jsou hormonálně dependentní orgán, ale obsahují receptory nejen pro estrogény, ale i pro další hormony (například růstový).

Vznik karcinomu je poměrně složitý děj, při němž bývá výrazně narušena ochrana před kancerogenními vlivy. Neplatí jednoduchá závislost – méně hormonů, menší riziko karcinomu a příčinnou souvislost mezi estrogény a vznikem rakoviny prsu zatím nikdo neprokázal, i když u dlouhodobých uživatelék HRT je výskyt tohoto onemocnění diagnostikován o něco málo častěji. Vždy jde však o souhrn mnoha faktorů. Soudí se, že estrogény mohou ovlivnit růst již vzniklého karcinomu a to i ve smyslu lepší diferenciace buněk, což pro pacientku obvykle znamená lepší prognózu. Naopak metastatický karcinom, na nějž žena umírá, již neobsahuje receptory pro estrogény a tudíž jeho růst není na těchto hormonech závislý. [29]

Z posledních výzkumů je potvrzeno, že hormonální léky mohou působit jako promotor, startér růstu již existujícího patologického ložiska, byť by zatím existoval jen ve formě klonu maligních buněk.

Při užívání HRT dochází, zejména v prvních měsících po nasazení léčby, k mírnému zbytnění prsu způsobeného prosáknutím, někdy ženy udávají vyšší bolestivost. [6] Riziko invazivního nádorového onemocnění prsu se po 5 letech léčby zvyšuje o 26%. [29]

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Reanalýza 51 epidemiologických studií (52 705 žen s karcinomem, 108 411 zdravých žen), která zjistila RR při užívání do 5let 1,023/rok, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5let po vysazení HRT nezávisle na délce užívání je RR 1,0. [13]
- WHI s RR 1,26 ukazuje, že vliv HRT se snižuje s rostoucím BMI. [29]
- MWS (The Million Women Study). Jedná se o epidemiologickou studii, které se zúčastnilo 1 084 110 britských žen ve věku 50-64let. Studie probíhala vyhodnocením dotazníků vydaných ženám při obeslání k pravidelné tříleté mamografické kontrole

s kontrolou jejich údajů s databází praktických lékařů. Pro současné uživatelsky HRT udává riziko 1,66 pro vznik karcinomu prsu a 1,22 pro úmrtí na tento nádor. Pro kombinovanou HRT bylo riziko signifikantně vyšší (RR 2,0) než pro estrogení preparáty (RR 1,3) a tibolon (1,45). Bývalé uživatelky bez závislosti na délce užívání a odstupu od jeho ukončení nevykazovaly zvýšení RR pro vznik (1,01) ani pro úmrtí (1,05). U současných uživatelek všech typů HRT roste riziko s délkou užívání. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi aplikační cestou, typem estrogenů, gestagenů a jejich dávkování. Od všech dosavadních klinických a laboratorních výsledků se odlišují pouze údaje o tibolonu. Pro své specifické metabolické vlastnosti a výjimečný bezpečnostní profil, byl v praxi užíván u žen ve vyšším riziku a u žen nesnášejících HRT.[3]

- HERS. Nesignifikantní zvýšení rizika rakoviny prsu RR 1.27.[18][15]
- Early Discontinuation of Treatment for Osteoporosis. Tato studie zaznamenala u 13% žen ze sledovaných 334 zvýšenou citlivělost prsní tkáně.[16]

I v prevenci můžeme užít metodu tailoringu (ušítí preventivního programu ženě na míru) a tak je na místě, aby ženě, která má významnou rizikovou rodinnou anamnézu, nabídl gynekolog či praktický lékař dispenzární kontroly (mamografii, ultrasonografi) ve screeningovém centru na úkor vlastní indukované péče.

Dle studií můžeme skutečné změny, měřitelné zvětšení objemu žlázy, očekávat jen v zanedbatelném procentu. Z tohoto pohledu není důvod, aby se úvaha o nasazení hormonální substituční terapie modifikovala či dokonce odvíjela a od popisu mamografie.[13]

Nelze zapomínat na zjištění jiných studií, že ženy s HRT vykazují poloviční úmrtnost na karcinom prsu oproti neuživatelkám. Je to dáno včasným záchytem nádoru a jeho menší agresivitou.[13]

- Iowa Women Health Study. V souboru 37 105 žen v desetiletém období zjistila u 1520 pacientek karcinom prsu, kde příznivost histologického nálezu pozitivně korelovala s užíváním HRT od RR 1,81 pro bývalé uživatelsky po RR 4,42 pro současné uživatelsky (při délce užívání do 5 let).[13]

2.4.5. HRT A HLADINA GLUKÓZY

U postmenopauzálních žen dochází ke snížení inzulínové citlivosti (estrogen snižuje inzulínovou rezistenci), zvýšení non-insulin-dependentního vychytávání glukózy (estrogen

snižuje hepatický výdej glukózy), snížení pankreatické sekrece inzulinu (estrogen zvyšuje funkce beta buněk pankreatu).[6]

HRT u diabetiček koriguje mnohé metabolické změny, které způsobují diabetes. Uživatelky mají nižší hladiny proinzulinu (proinzulin se více mění na inzulin než u žen, které HRT užívají). [20] [44]

- HERS je randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie zahrnující 2763 pacientek z 20 amerických center. Ženy mající kardiovaskulární onemocnění byly sledovány 4,1 roku. 2029 pacientek bylo se zvýšenou hladinou glykémie. Ženám byl podáván MPA, kontrolní skupině placebo. Hladina glukózy nalačno se u žen užívajících placebo zvýšila, u žen užívajících MPA se neměnila. Incidence diabetu byla 6,2% u skupiny užívající HRT a 9,5% u kontrolní skupiny. Lze konstatovat, že HRT u žen s kardiovaskulárním onemocněním redukuje incidenci diabetu o 35% [21]

2.4.6. HRT A LIPIDY

K dalším příznivým efektům léčby patří vzestup koncentrace HDL-cholesterolu v krevním séru při současném snížení koncentrace LDL-cholesterolu a cholesterolu celkového.

Na rozdíl od epidemiologické studie u obézních žen, která poukazuje na nedostatečný přínos estrogenů v HRT existuje studie, která poukazuje na preventivní užití estrogenů u žen neužívajících hypolipidemika při progredující ateroskleróze, nezávislá na výšce BMI.[14]

- Studie vycházející ze studie EPAT poukazuje na závislost hladiny cholesterolu na body mass indexu (BMI). Účastnilo se jí 122 žen užívajících HRT s BMI<30 a 77 žen s BMI≥30. U 77 žen s BMI≥30, které neužívaly hypolipidemika, bylo zaznamenáno zlepšení v IMT (tloušťka karotické intimy medii) stejně jako u druhé skupiny.[22]
- ERA prokazuje snížení LDL a zvýšení HDL. HRT má tedy pozitivní vliv na hladinu lipidů.[19]

HRT optimalizuje hladiny lipidů, zejména poměr HDL/LDL cholesterolu ve prospěch HDL. Transdermální přípravky navíc oproti perorálním nezvyšují hladiny triglyceridů. Substituční léčba je tedy velice účinnou primární prevencí infarktu u žen. Zajímavé je, že zdravotní rizika nedostatku estrogenů jsou pomocí HRT snížena výrazněji u kuřáček, než nekuřáček.[6]

2.4.7. HRT A KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější lokalitou rakoviny i příčinou úmrtí u žen. Incidence stoupá od 40. roku života a vrcholu dosahuje v 60 až 75 letech. Je častější u žen. Studie ukazují, že užívání HRT nebo ERT je spojeno s významným snížením incidence karcinomu tlustého střeva u postmenopauzálních žen. Tento pozitivní efekt se zvyšuje s délkou užívání a dávkou estrogenů a pravděpodobně přetrvává po léta. [20]

- Studie WHI dokazuje pozitivní vliv na kolorektální karcinom. Relativní riziko je 0,63 (95%CI=0,43-0,92). Což znamená snížení rizika kolorektálního karcinomu u žen užívajících HRT až o 37% [29]
- Studie HERS taky poukazuje na nepříliš znatelné snížení rizika kolorektálního karcinomu u žen užívajících HRT a to o 19% (95%CI=1,5-5,58). [18][15]

2.4.8. HRT A PARKINSONOVA CHOROBA

Parkinsonova choroba je neurodegenerativní onemocnění mozku spojené s poruchou motorické funkce. Je spojena s progresivní ztrátou dopaminergních buněk v substantia nigra. Incidence se zvyšuje s věkem.

Hormonální léčba může redukovat riziko a zvyšovat věk propuknutí Parkinsonovy choroby. Estrogeny stimulují kognitivní funkce a zvyšují efekt léčby antiparkinsoniky. K objasnění vlivu HRT pro riziko Parkinsonovy choroby potřebujeme další prospektivní studie.[20] [24]

2.4.9. HRT A ALZHEIMEROVA DEMENCE

Estrogeny nejsou součástí skupiny léků určených k léčení Alzheimerovy demence (AD). Studie nepotvrdily kladný vliv hormonální léčby v době, kdy již choroba propukla. Přestože chybí prospektivní studie, zdá se, že estrogeny by mohly hrát pozitivní úlohu v primární prevenci. Svědčí pro to celá řada epidemiologických studií, které analyzovaly data u hormonální léčby s rozvinutou AD. I krátkodobá léčba poskytovala uživatelkám ochranu. Tato data mohou souviset s pozorováním, že při návalech jsou nevratně poškozovány mozkové buňky v hipokampu a gyrus dentatus. Druhým mechanismem poškození buněk může být nedostatečné zásobení CNS glukózou při návalech. Hormonální léčba po menopauze zlepšuje zásobení mozku glukózou a zmírňuje návaly, a tím i poškození buněk s nimi spojené. Epidemiologické studie ukázaly, že hormonální léčba snižuje riziko vzniku AD o 40 - 70%. [40]

Na základě teoretických prací byly vysloveny myšlenky o možném působení estrogenů na mozek. Neurotropní účinek můžeme rozdělit do několika rovin.

- Estrogeny chrání mozkové buňky, které se účastní procesu učení a paměti (chrání neurony před toxicitou β -amyloidu a udržují životaschopné neurony v tkáňových kulturách)
- Estrogeny potencují růst a větvení neuronů
- Estrogeny zvyšují průtok krve v mozkovém řečišti
- Estrogeny stimulují tvorbu neurotransmiterů [20]

2.4.10. HRT A JEHO ÚČINKY NA DALŠÍ SYSTÉMY

2.4.10.1. Vliv na muskuloskeletární systém

V průběhu stárnutí prochází kůže, stejně jako ostatní pojivové tkáně, postupným procesem ztenčování, atrofie, suchosti, zvýšené fragility a zvýšenou tvorbou vrásek. Progrese těchto změn je dána geneticky, přesto je známo, že některé okolnosti tento proces urychlují: kouření, excisivní expozice slunečnímu záření.

Protože estrogenové receptory byly identifikovány ve většině tkání, dá se předpokládat, že HRT může oddálit nepříznivé změny provázející stárnutí. Ženy mají vyšší koncentraci estrogenových receptorů v kůži než muži, s nejvyšší koncentrací na obličeji a dolních končetinách. Studie u postmenopauzálních žen ukazují, že kožní kolagen je ovlivněn sníženou ovariální produkcí a množství kolagenu ubývá v průběhu klimakteria. HRT zlepšuje tloušťku kůže, brání tvorbě jemných vrásek, podporuje elastické vlastnosti kůže a snižuje suchost.

Další efekt, na kterém se podílí estrogeny, je pravděpodobně zvýšení glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové, což vede k zvýšené hydrataci kolagenních vláken v dermis.

Dále může být efekt estrogenů na kůži a další pojivové tkáně zprostředkován účinkem na endotelové funkce. Krátkodobá expozice estrogenům vede ke zlepšení endotelium-dependentní vazodilatace u aterosklerotických arterií u postmenopauzálních žen. Estrogeny zlepšují mikrocirkulaci u žen.[20]

2.4.10.2. Vliv na zrak

Ženy s předčasnou menopauzou mají o 90% zvýšené riziko senilní makulární degenerace (AMD), která je nejčastější příčinou slepoty ve vyšším věku. Katarakta je nejčastější oční chorobou spojenou s věkem.

Dlouhodobé užívání HRT může mít protektivní vliv při vývoji kortikální katarakty. Stejně tak ženy, které HRT v minulosti užívaly, mají nižší riziko vzniku AMD.[20]

2.4.10.3. Vliv na ztrátu zubů

Mandibulární kost je rizikovou oblastí s trvalým úbytkem kostní hmoty zvláště po menopauze. Rozvíjející se osteoporóza čelistí, spolu se změnami periostu a periodontu, vedou ve vyšším věku nejen ke ztrátě chrupu, ale i k potížím s jejich náhradami a k neúspěchu v řešení zubními implantáty. Postmenopauzální osteoporóza se významně podílí na příčinách ztráty zubů v tomto věku.

Užívání HRT je spojováno se sníženým rizikem ztráty zubů souvisejícím s věkem.[20]

2.4.10.4. Vliv na žlučové cesty

HERS poukazuje na zvýšené riziko (RR 1,48) onemocnění žlučových cest o 48%. [18][15]

2.4.10.5. HRT a karcinom endometria

Při užívání neoponovaných estrogenů (ERT) u žen s dělohou je riziko vzniku karcinomu endometria. Riziko se zvyšuje s délkou užívání. Signifikantně vyšší riziko výskytu adenomatoidní a atypické hyperplazie endometria při neoponované estrogení léčbě. Přidaný progestin vede ke snížení rizika až pod hodnoty rizika neuživatelék.[13] [10]

2.4.10.6. HRT a demence

Série studií vycházejících z WHI studie hodnotila účinek HRT (ve srovnání s placebem) a následný vznik možné demence, mírné kognitivní poruchy či globálního narušení kognitivních funkcí. Studie zahrnovala ženy ve věku 65–79 let bez známek demence v anamnéze. U žen užívajících placebo se vyskytly demence ve 23 případech na 10 000 žen za rok a u žen užívajících HRT ve 41 případech na 10 000 žen za rok. Riziko se zvýšilo až po roce užívání. Vliv na kognitivní funkce nebyl prokázán. [31]

2.5. ALTERNATIVA HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

2.5.1. TIBOLON

Tibolon patří do skupiny STEARs (Selective Tissue Estrogen Aktivity Regulators, selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity).

Tibolon je syntetický analog steroidů, který má estrogenní, gestagenní i androgenní aktivitu. Po podání se metabolizuje na aktivní metabolity, které se koncentrují v tkáních, aktivně ovlivňují kostní hmotu a klimakterické symptomy bez stimulace endometria a prsní tkáně.[20]

Pro ženy s anamnézou endometriózy a nežádoucích účinků konvenční HRT je lékem volby právě tibolon. Je to syntetický analog steroidů označovaný jako gonadominetikum nebo tkáňově specifická HRT.[13] Jeho aktivita je dána souhrou 3 metabolitů z nichž 3- α -hydroxytibolon a 3- β -hydroxytibolon mají estrogenovou aktivitu a δ -4-izomer má afinitu k progestagenovým a částečně k androgenovým receptorům.[23] V doporučené dávce 2,5mg i 1,25mg denně perorálně potlačuje příznaky akutního klimakterického syndromu a je prevencí osteoporózy.

Po 2 letech léčby tibolonem došlo ke zvýšení BMD v páteři o 2,5% a v kyčli o 3,5% oproti kontrolní skupině, ve které po 2 letech poklesla kostní hmota v kyčli o 3,7% a v páteři o 2,9%. [30]

Tibolon podáván třem skupinám žen s osteoporózou - placebo, 1,25mg tibolonu a 2,5mg tibolonu. Bylo prokázáno, že i poloviční dávka působí preventivně na kostní ztrátu s vyšší snášenlivostí léčby. [4]

Neovlivňuje endometrium a proliferaci epiteliálních buněk prsu. [13]

Prospektivní randomizovaná dvojitě zaslepená studie zahrnující 91 žen, které po 6 měsících užívaly buď 2 mg estradiolu + 1 mg norethisteronacetátu (NA), 2,5 mg tibolonu nebo placebo. Během léčby estradiolem v kombinaci s NA došlo k zvýšení proliferace prsní tkáně průměrně o 2,2 až 6,4%. Nesignifikantní změny byly při léčbě tibolonem a podáváním placeba.[9]

Tibolon nemá vedlejší účinky estrogenů na prsa a kardiovaskulární systém a chrání před postmenopauzálním úbytkem kostní hmoty. Po dvou letech léčby se zdá, že tibolon má

zřetelnější účinek na kostní denzitu páteře i kyčelních kostí než raloxifen zatímco účinek tibolonu a estradiolu + norethisteronacetátu se zdá být srovnatelný. [13]

Tibolon efektivně předchází návalům horka, má pozitivní vliv na náladu, libido a nenavozuje endometriální proliferaci. Preklinické in vivo studie tibolonu neprokázaly žádný jeho stimulační vliv na prsní tkáň ani tendenci ke zvýšení kardiovaskulárních a/nebo tromboembolických žilních rizik. Nicméně nejsou k dispozici žádné prospektivní, randomizované, klinické experimentální studie, které by podpořily užívání tibolonu jako prevence zlomenin spojených s osteoporózou.[13]

2.5.2. FYTOESTROGENY

Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogení účinek. Obvykle se rozdělují na isoflavony (daidzein, genistein, biochanin A, formononetin, glycitein), lignany (secoisolariciresinoldiglucosid, matairesinol – prekursorů savčích lignanů enterodiolu a enterolactonu) a kumestany. Epidemiologická sledování asijských žen, jejichž strava celoživotně obsahuje velké množství fytoestrogenů, ukázala výrazně nižší výskyt akutního klimakterického syndromu, osteoporózy, ale také civilizačních chorob včetně karcinomu prsu. Souvislost mezi spotřebou sóji bohaté na isoflavony a snížením rizika karcinomu prsu je patrná, nicméně je velmi závislá na věku, ve kterém byl příjem sóji zahájen. Naproti tomu jsou sójové isoflavony schopny indukovat růst nádorových buněk prsu u kastrovaných athymických myší. Sójové isoflavony v kombinaci se sójovými proteiny působí pozitivně na lipidový profil, ale izolované isoflavony tuto vlastnost postrádají. Fytoestrogeny stimulují aktivitu osteoblastů. Ovšem údaje o vlivu na kostní obrat jsou velmi nekonzistentní, od nulového ovlivnění po mírné snížení kostního obratu.[13] Snížení frekvence a síly návalů jako hlavního příznaku akutního klimakterického syndromu je při využívání fytoestrogenů srovnatelné s placebem, a to s účinností 30–35 %.[12]

Hlavním zdrojem fytoestrogenů je sója. U nás se v přírodě vyskytují nejvíce v červeném jeteli a vojtěšce v době květu a v jejích naklíčených semenech. Důležitým zdrojem jsou různé druhy ploštičnicku, červená vinná réva, obilniny, rýže, jahody, rybíz, česnek, lékořice a datle. Kromě jediného přípravku z ploštičnicku hroznatého jsou všechny ostatní přípravky s obsahem fytoestrogenů u nás registrovány pouze jako potravinové doplňky. Nemusí tedy prokazovat svoji účinnost a bezpečnost pro estrogen senzitivní tkáň, ale pouze zdravotní nezávadnost.

Včelí přípravky jsou vyrobeny z pylů nebo mateří kašičky. Účinnou látkou jsou opět fytoestrogeny.[13]

2.6. KONTRAINDIKACE LÉČBY

Vždy musíme zvažovat individuální prospěch a případná rizika léčby. Ve světě a v Evropě již praktikované hormonální substituční léčení pacientek s anamnézou karcinomu prsu začíná i u nás. Důležitá je vždy spolupráce s onkologem, který by měl s HRT souhlasit. Otázka vztahu HRT a karcinomu ovaria se zdá být uzavřena. Podle posledních závěrů světových kongresů zabývajících se problematikou klimakteria není HRT kontraindikována u pacientek s karcinomem ovaria v anamnéze. I když je třeba opatrnosti při endometroidním histologickém typu. Pro vysoké riziko obecné recidivy je nutno pacientku podrobně informovat, mít její souhlas a zahájit HRT s ročním odstupem od diagnózy. Karcinom děložního čípku v anamnéze není kontraindikací HRT. Karcinom endometria po operační léčbě není při absenci reziduálního tumoru či recidivy kontraindikací HRT, i když názory se liší na dobu zahájení HRT po léčbě základní diagnózy.[6]

2.6.1. Kontraindikace podle současných názorů jsou

- akutní nebo anamnesticky uváděný karcinom endometria a prsu, akutní zánět jater, akutní či recentní tromboembolická nemoc a krvácení z dělohy nejasného původu, gravidita.[5]

2.6.2. Další možné kontraindikace

- hyperplazie endometria, nediodagnostikované uterinní krvácení, nekontrolovaná hypertenze, těžké onemocnění jater, některé typy karcinomu ovaria, maligní melanom.[6]

2.6.3. Relativní kontraindikace

Běžné:

- infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda, hypertenze, tromboembolická choroba, abnormální hladina lipidů, dysplazie prsu, obezita, uterinní fibroid, kouření, cholelithiáza

Mimořádné:

- renální onemocnění, těžký diabetes, familiární hyperlipidémie, endometrióza, karcinom prsu před 40. rokem v rodinné anamnéze, aktivní nebo estrogenzávislé onemocnění jater [6]

2.7. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Může se objevit mastodynie, retence tekutin, nežádoucí krvácení ze spádu hormonálních hladin, nevolnost, křeče dolních končetin a bolesti hlavy. Gestagenní složka HRT může být příčinou deprese, úzkostných stavů, nadýmání a zvýšení chuti k jídlu.[13]

2.8. COMPLIANCE

Nejčastější příčinou vysazení HRT a nízké compliance u ženy je nepravidelné krvácení. Přiměřeným poučením pacientky a volbou odpovídajícího režimu HRT lze této komplikaci většinou předejít.[13]

- Early Discontinuation of Treatment for Osteoporosis. Randomizovaný telefonický výzkum žen ve věku 45let a starší, zapsaných do programu v severní Kalifornii, u kterých byla hodnota T-skóre -1 a nižší, a které začaly s léčbou HRT, raloxifenem nebo alendronátem. Do studie bylo zahrnuto 956 žen ve věku 45-90 let. Vyhodnocovala se po 7 měsících. 333 žen užívalo HRT, z toho 88 (26%) přerušilo léčbu. Uživatelky HRT byly mladší než uživatelky alendronátu. Průměrné T-skóre bylo vyšší u HRT ($-2,4 \pm 1,1$) než u alendronátu ($-2,9 \pm 0,9$). Užívání bylo započato za účelem posílení kostí (77%), zmírnění menopauzálních symptomů (11%) a prevence IM (4%). Primární indikací by mohla být osteoporóza, avšak přibližně 2/3 žen pocíťovalo nežádoucí vedlejší účinky, což vedlo k přerušení léčby. Nejčastějšími vedlejšími účinky u žen užívajících HRT vedoucí k přerušení léčby byly: menstruační krvácení (24%), zvýšená citlivost prsu (31%), nadmutí břicha/retence tekutin (14%) a přibývání na váze (9%).[16]
- 9-měsíční retrospektivní, longitudinální analýza zahrnující téměř 29 000 nových uživatelů HRT (studie zahrnovala i muže) zjistila, že 32,2% uživatelů přeruší během jednoho roku terapii. Příčinou přerušení je opět strach z vedlejších účinků (rakovina, trombóza a vysoká prevalence krvácení z průniku). V Tab.1 je uvedeno srovnání jednotlivých druhů léčby. Je patrné, že ukončení u pacientů užívajících perorálně 1 mg norethisteronacetátu /5 µg ethinylestradiolu je signifikantně vyšší (42,2%) než u jiných druhů HRT terapie. [32]

3. PRAKTICKÁ ČÁST

Tato práce je subanalýzou rozsáhlejšího multicentrického dotazníkového šetření s názvem „Analýza farmakoterapie osteoporózy v běžné klinické praxi“ provedeného v roce 2004 v České republice.

3.1. CÍL PROJEKTU

(1) U žen léčených pro osteoporózu na různých typech pracovišť odborných lékařů:

- analyzovat farmakologickou léčbu osteoporózy a její vnímání pacientkami samotnými
- určit prevalenci subjektivně vnímaných nežádoucích jevů u nejčastěji používaných antiosteoporotik (nebo-li léčiv používaných k prevenci a léčbě osteoporózy)
- odhadnout míru lékové non-compliance u jednotlivých skupin antiresorpčních léčiv

(2) Zjistit a vzájemně porovnat znalosti o osteoporóze jak u osteoporotických pacientek, tak u žen pro osteoporózu dosud neléčených.

3.2. METODIKA ZÍSKÁNÍ DAT

3.2.1. Uspořádání

Jedná se o retrospektivní průřezovou studii.

3.2.2. Sběr dat

Sběr dat byl realizován formou anonymního dotazníku. Dotazník byl předkládán ženám v době čekání na vyšetření a byl určen k samostatnému vyplnění. V případě, kdy respondent nemohl vyplnit dotazník z jakéhokoli důvodu zcela samostatně, byly mu kladeny otázky ve stejném rozsahu i pořadí a zaznamenávány jeho odpovědi do formuláře dotazníku. Předpokladem provedení studie byla ochotná spolupráce lékařů a sester zúčastněných center.

3.2.3. Centra

Projekt byl realizován v 9 ambulancích České republiky, ve kterých jsou léčeny pacientky s osteoporózou. Jednalo se o poradenská pracoviště (PP) specializovaná pro léčbu osteoporózy (osteologické poradny; osteocentra - v rámci fakultních nemocnic i mimo fakultní nemocnice) nebo ambulance odborných lékařů (AOL), kde jsou sledováni pacienti s osteoporózou (revmatologické a ortopedické ambulance).

Jednalo se o ambulance v těchto městech (v závorkách je uveden počet ambulancí): Praha (2), Kralupy nad Vltavou (1), Pardubice (1), HK (4), Jihlava (1). Počet pacientek v jednotlivých regionech a v jednotlivých centrech je uveden v Tab.3 .

Tab.3: Účast ve studii dle regionů a jednotlivých center. Udává % pacientek.

Region/ centrum	počet pacientek v % (486=100%)
HK region	49,2
FN HK (PP)	22,2
HK (AOL 1)	2,5
HK (AOL 2)	1,9
HK (AOL 3)	2,3
Pardubice-krajská nemocnice (PP)	20,3
Praha region	38,7
Praha - Revmatolog. Ústav (PP)	30,4
Praha (AOL)	7,2
Kralupy (AOL)	1,1
Jihlava region	12,2
Jihlava (AOL)	12,2

3.2.4. Účastníci

Po sobě jdoucí ženy, které souhlasily s účastí ve studii, tedy byly ochotné vyplnit předložený dotazník. Počet žen zahrnutých do studie v rámci jednoho pracoviště kolísal od 5 do 144.

3.2.5. Požadavky na respondenty

1.skupina „léčená“ – pacientky splňující všechny tři následující požadavky:

- diagnostikovaná osteoporóza nebo osteopenie (údaj uvedl lékař na obálku, do které byl vložen vyplněný dotazník)
- minimálně druhá návštěva PP či AOL
- farmakologická léčba osteoporózy (včetně samotné suplementace kalcium a/nebo vitaminem D)

2.skupina „kontrolní“ – pacientky přicházející na PP, AOL poprvé nebo ženy přicházející na denzitometrické vyšetření a pro osteoporózu léčeny dosud nebyly

3.2.6. Struktura dotazníků

- základní údaje (věk, vzdělání, vlastní hodnocení zdravotního stavu, prodělané osteoporotické zlomeniny)
- aspekty farmakoterapeutické (antiresorpční léky, suplementace kalcie a vitamínem D, délka a změny farmakoterapie, subjektivně pozorované zlepšení stavu, lékové problémy – nežádoucí jevy, compliance)
- znalosti o osteoporóze

Plné znění dotazníku, který byl zpracováván v této diplomové práci je uveden na konci v příloze 1.

3.2.7. Příprava dotazníků

3.2.7.1. aspekty farmakoterapeutické

Vývoj dotazníku - na základě předchozího dotazníkového šetření (120 pacientů) a strukturovaného rozhovoru s osteoporotickými pacientkami (cca 15 žen) byla navržena verze, která byla zaslána lékařům zúčastněných center k připomínkování.

Dále proběhla pilotáž dotazníku (20 pacientek).

Test o osteoporóze - dotazník testového typu byl přeložen z anglického originálu. [27] Originální dotazník byl vyvinut za účelem měření hloubky znalostí o osteoporóze a podroben psychometrické analýze. Je složen z 20 otázek, které mají uspokojivý index obtížnosti a rozlišení a pokrývají oblast základních informací o osteoporóze, rizikových faktorů, léčby a komplikací osteoporózy. Vždy pouze jedna odpověď je správná, u každé otázky má respondent možnost označit kategorii „nevím“.

Překlad - hlavní snahou bylo co nejvěrněji vystihnout smysl otázek a přitom zachovat jeho čtivost. Překlad byl konzultován s psychologem a odborníky na osteoporózu z praxe; byl rovněž zaslán lékařům zúčastněných center k připomínkování.

3.2.7.2. aspekty etické

Provedení studie bylo schváleno Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK dne 23.1.2004 a etickými komisemi zúčastněných nemocnic.

3.2.8. Výběr základního souboru

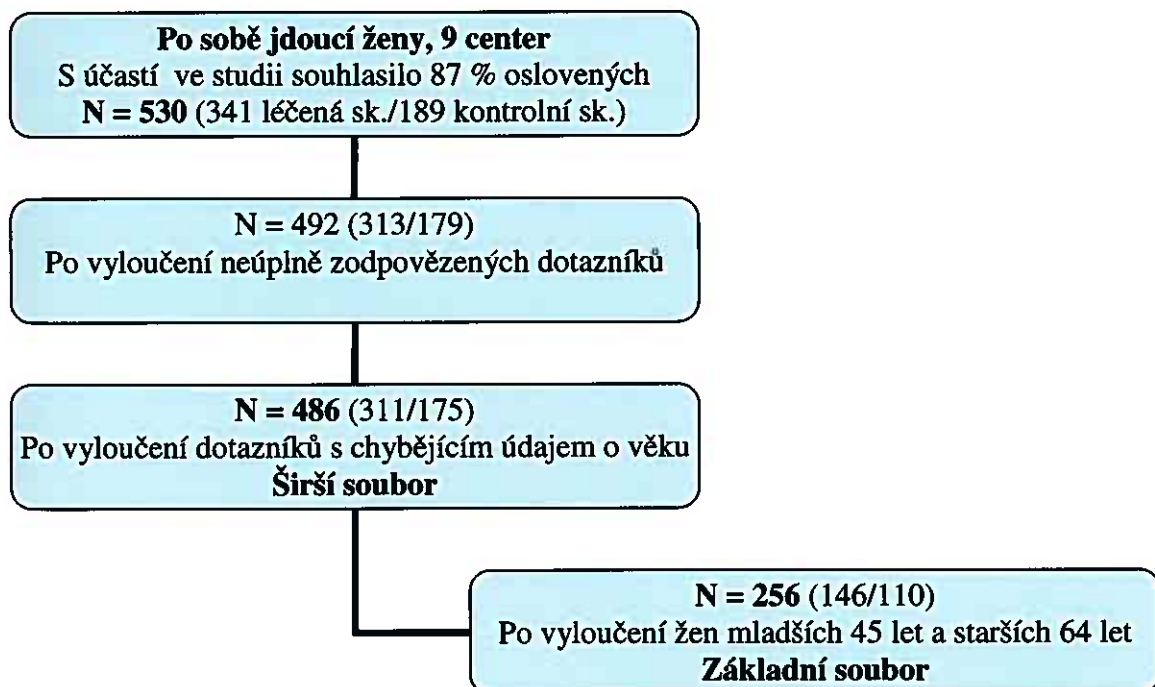
Do studie byly zahrnuty ženy, které navštívily některé ze zúčastněných center poprvé (nebyly dosud léčeny na osteoporózu či osteopenii) nebo pacientky již na osteoporózu

léčené. Kritéria pro zařazení do studie jsou uvedena v metodické části. Pacientky byly požádány o vyplnění dotazníku během doby čekání na vyšetření. Se zařazením do studie souhlasilo 530 (87%) dotázaných žen.

Celkem jsme tedy získali 530 vyplněných nebo částečně vyplněných dotazníků (341 léčená skupina/189 kontrolní skupina). Z celkového počtu byly vyřazeny dotazníky, u kterých nebyl dokončen test znalostí o osteoporóze (chybělo více než pět odpovědí) a/nebo chyběl údaj o věku dotázané. V získané kohortě (Širší soubor) jsme analyzovali prevalenci užívání hormonální substituční terapie.

Jelikož byla naše analýza zaměřena na hodnocení užívání hormonální substituční terapie (HRT), byly podrobněji analyzovány pouze ženy ve věku 45-64 let (Základní soubor). (viz.Schema 2).

Schema 2: Postup výběru cílového souboru pro analýzu užívání hormonální substituční terapie (základní soubor)



3.2.9. Statistické hodnocení

3.2.9.1. Deskriptivní statistika

Ve výsledkové části jsme hodnotili kategoriální proměnné v širším i základním souboru (vzdělání, zdravotník/nezdravotník, subjektivní vnímání zdravotního stavu), u kterých uvádíme četnosti (počty pacientek) a (validní) procenta.

Spojité proměnné širšího i základního souboru (věk, počet konkomitantně podávaných léků) charakterizujeme mediánem či aritmetickým průměrem. V některých případech je charakteristika spojité proměnné doplněna rozpětím hodnot.

3.2.9.2. Analýza vztahů

Jelikož většina proměnných neměla normální (gaussovské) rozdělení, volili jsme pro statistické hodnocení zejména neparametrické testy. Abychom zjistili statisticky významné rozdíly mezi analyzovanými podskupinami či odhalili případnou asociaci mezi dvěma proměnnými (souvislost vzdělání s užíváním HRT, souvislost znalostí o osteoporóze s užíváním HRT, souvislost znalostí o osteoporóze se zkušeností s HRT), použili jsme následující statistické testy:

- poměr šancí (OR – odds ratio) včetně 95% konfidenčního intervalu (95% CI) pro 2 dichotomické proměnné
- chí kvadrát test – pro 2 dichotomické (kategorické) proměnné
- Mann-Whitney test – pro dichotomickou a spojitou (ordinální) proměnnou

Všechny statistické analýzy byly provedeny v programu SPSS verze 12.0. Hodnota $P < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

3.3. VÝSLEDKY

3.3.1. Charakteristika širšího souboru

V širším souboru (celkem 486 žen) nejprve analyzujeme základní charakteristiky. Protože některé otázky nebyly ve všech dotaznících zodpovězeny, uvádíme validní procenta vždy z počtu platných odpovědí (N).

Věk - (N=486) průměrný věk byl 62,6 let.

Vzdělání- (N=480) 16,5% mělo základní vzdělání, 21,7% bylo vyučeno, 51,7% mělo středoškolské a 10% vysokoškolské vzdělání.

Zdravotník/nezdravotník - (N=322) vzdělání 16,8% žen bylo zdravotnického a 83,2% žen nezdravotnického směru.

Subjektivní vnímání zdravotního stavu - (N=474) svůj zdravotní stav považovalo 2,5% účastnic (žen) za velmi dobrý, 33,5% za dobrý, 50,8% za uspokojivý a 13,1% za špatný.

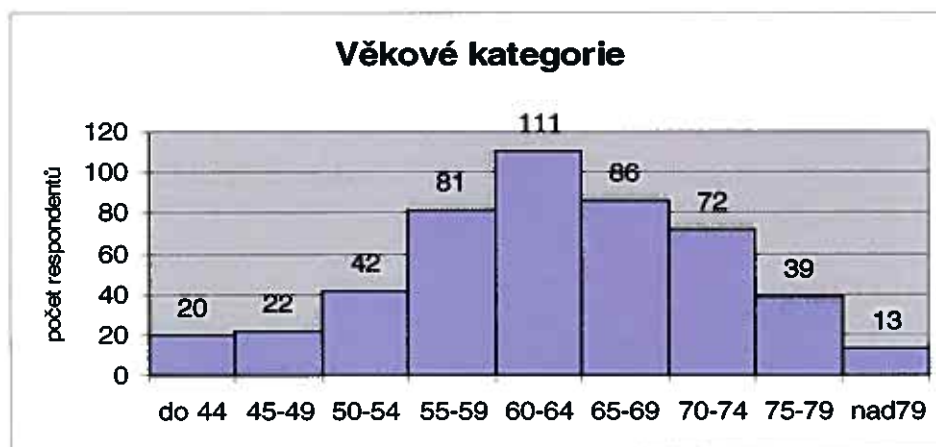
Osteoporotická zlomenina - (N=464) minimálně jednu osteoporotickou zlomeninu utrpělo 30,8% žen.

Počet dalších současně užívaných léčiv - (N=461) bylo užíváno průměrně 2,8 léčiv mimo léčiva na osteoporózu a OTC léčiva. Minimální počet současně užívaných léčiv byl 0, maximální byl 23.

3.3.2. Prevalence užívání hormonální substituční terapie

V širším souboru 486 žen byly zastoupeny různé věkové kategorie mezi 45-79 lety. Z Graf 1 je patrné Gaussovo rozložení počtu respondentů v jednotlivých kategoriích.

Graf 1: Zastoupení respondentů v jednotlivých věkových kategoriích



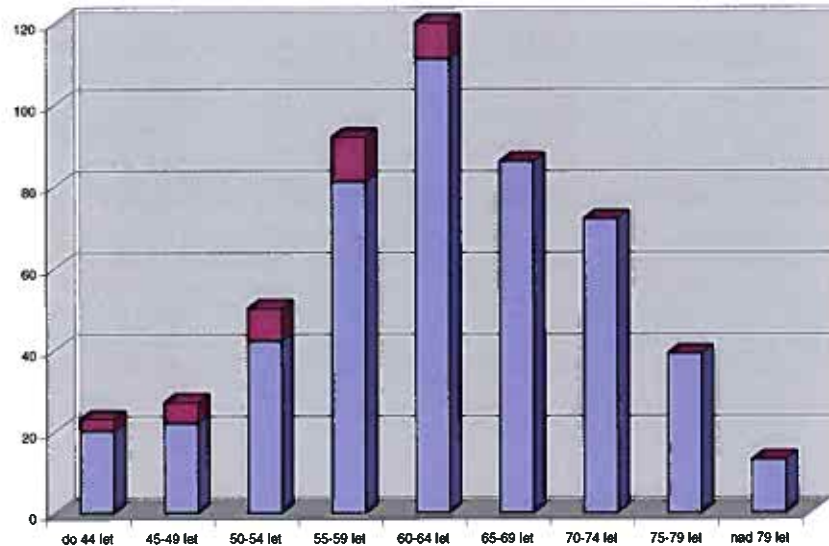
Celkové údaje o věkové skladbě pacientů ve sledovaném souboru jsou patrné z Tab.4. Nejvíce respondentů bylo ve věku 60-64 let (111 respondentů). HRT užívají nejčastěji ženy ve věku 45-49 let (23%) a 50-54let (19%). Nejvíce zkušeností s HRT mají respondenti ve věku 55-59let (35%). Z celkového počtu žen užívajících HRT (36) byly pouze 3 ženy užívající transdermální a 1 žena užívající intranasální lékovou formu.

Tab.4: Prevalence užívání HRT a zkušenost s HRT v jednotlivých věkových kategoriích. V 2.sloupci je uveden celkový počet respondentů, v závorkách je počet žen již léčených na osteoporózu a počet žen na osteoporózu prozatím neléčených (přicházejících do PP či AOL poprvé). V 3.sloupci je uveden počet žen užívajících HRT (v závorce procentuální vyjádření, 100%=počet respondentů v příslušné věkové kategorii). Ve 4.sloupci je uveden počet žen uvádějících zkušenost s užíváním HRT (v závorce opět procentuální zastoupení, 100%=počet respondentů v příslušné věkové kategorii).

Věková kategorie	počet respondentů (léčena+ neléčena)	N HRT (%)	N zk (%)
do 44 let	20 (9+11)	3 (15)	6 (30)
45-49 let	22 (8+14)	5 (23)	7 (32)
50-54 let	42 (21+21)	8 (19)	12 (29)
55-59 let	81 (41+40)	11 (14)	28 (35)
60-64 let	111 (76+35)	9 (8)	21 (19)
65-69 let	86 (60+26)	0 (0)	7 (8)
70 a více let	124 (96+28)	0 (0)	6 (5)
celkem	486 (311+175)	36 (7,4)	87 (18)
45-64 let	256 (146+110)	33 (12,9)	68 (27)

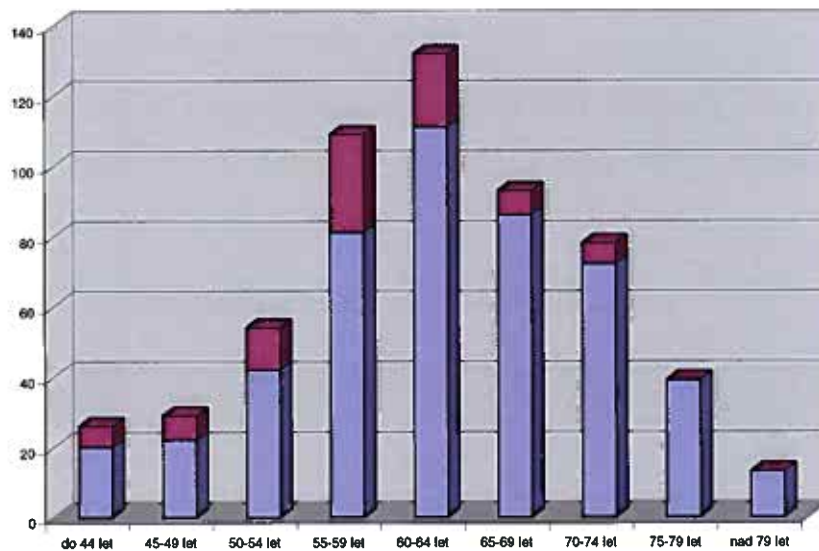
Prevalenci užívání hormonální substituční terapie (HRT) v jednotlivých věkových kategoriích ukazuje Graf 2. Z grafu je zřejmé, že HRT užívali ženy do 64 let. Ženy nad 65 let HRT neužívaly. Proto jsme pro další zpracování vyčlenili pouze ženy ve věku 45 – 64 let (256 respondentů - Základní soubor).

Graf 2: Prevalence užívání HRT v širším souboru žen (N=486). Vínovou barvou jsou znázorněny ženy užívající HRT.



Graf 3 ukazuje zkušenost žen užívajících HRT. Zkušeností s HRT rozumíme současné nebo dřívější užívání HRT.

Graf 3: Zkušenost žen s HRT (současné či dřívější užívání HRT) v širším souboru žen (N=486) v jednotlivých věkových kategoriích. Vínově jsou znázorněny ženy uvádějící zkušenost s HRT.



3.3.3. Charakteristika základního souboru

3.3.3.1. Věk

Nejvíce je žen ve věku 60 – 64 let a to 111 (22,84%). Průměrný věk je 57,5 let.

3.3.3.2. Vzdělání

Vzdělání jsme kategorizovali do 4 skupin – základní vzdělání, vyučen, středoškolské (sš) a vysokoškolské (vš) vzdělání. V základním souboru žen léčených na osteoporózu otázku zodpovědělo 255 z 256 respondentů – 99,6%. Více než polovina z těchto žen - 51,6% měla středoškolské vzdělání, 21,5% žen byla vyučena. Zastoupení do jednotlivých skupin je uvedeno v Tab.5.

Tab.5: Frekvenční a procentuální vyjádření vzdělání v základním souboru žen.

	počet respondentů	%
základní	39	15,2
vyučen	55	21,5
sš	132	51,6
vš	29	11,3
neuveдено	1	0,4
celkem	256	100,0

3.3.3.3. Zdravotník-nezdravotník

Další dotaz směřoval ke zjištění, zda ženy užívající HRT studovaly zdravotnický či jiný obor. Otázku zodpovědělo 63,3% patientek (N=162), z toho 88,3% nestudovalo zdravotnický obor, viz.Tab.6.

Tab.6: Počet zdravotníků a nezdravotníků v základním souboru žen.

	počet respondentů	%
nezdravotník	143	55,9
zdravotník	19	7,4
neuveдено	94	36,7
celkem	256	100,0

3.3.3.4. Subjektivní vnímání zdravotního stavu

Subjektivní vnímání zdravotního stavu jsme rozdělili na velmi dobrý, dobrý, uspokojivý a špatný. Celkem tuto otázku zodpovědělo 255 respondentů. Z toho 44,1% žen jej hodnotilo jako uspokojivý, 36,3% jako dobrý, 14,8% jako špatný a 4,3% jako velmi dobrý .

Tab.7: Frekvenční a procentuální vyjádření subjektivního vnímání vlastního zdravotního stavu

	počet respondentů	%
velmi dobrý	11	4,3
dobrá	93	36,3
uspokojivý	113	44,1
špatný	38	14,8
neuveďeno	1	0,5
celkem	256	100,0

3.3.3.5. Výskyt osteoporotické zlomeniny v anamnéze

V základním souboru žen se vyskytla pouze ve 24,6% osteoporotická zlomenina. Otázku zodpovědělo 253 žen. 63 žen utrpělo tuto zlomeninou alespoň jednou. (Tab.8)

Tab.8: Počet osteoporotických zlomenin v základním souboru žen.

	počet respondentů	%
žádná zlomenina	190	74,2
minimálně 1 zlomenina	63	24,6
neuveďeno	3	1,2
celkem	256	100,0

3.3.3.6. Počet konkomitantně podávaných léků

Další otázka směřovala ke zjištění počtu konkomitantních léků mimo léky na osteoporózu u pacientek navštěvujících osteocentra (mezi tyto léky jsme neřadili OTC). Minimum bylo samozřejmě užívání pouze léků na osteoporózu. Maximálně užívaly 16 léků. Průměrně však užívaly 2 léky mimo léků na osteoporózu.

Tab.9: Počet užívaných léčiv mimo léků na osteoporózu u žen navštěvujících osteocentra v základním souboru (N=245)

	Minimum	Maximum	Průměr
počet konkomitantně podávaných léků	0	16	2,3

3.3.3.7. Prevalence užívání a zkušenosti s užíváním hormonální substituční terapie

HRT užívá 33 pacientek a zkušenost má 68 pacientek (viz Tab.10). To znamená, že 12,9% žen léčených na osteoporózu užívá HRT a 27% má zkušenost s HRT.

Tab.10: Zastoupení žen užívajících HRT a majících zkušenost s HRT

	ženy užívající HRT		ženy mající zkušenost s HRT	
počet respondentek	počet	%	počet	%
256	33	12,9	68	27

3.3.4. Shrnutí

Na závěr části popisující socio-demografické parametry základního souboru žen uvádíme tabulku (Tab.11) shrnující jednotlivé parametry u širšího souboru sledovaných žen zahrnutých do studie ve srovnání se základním souborem žen ve věku 45-64let.

Tab.11: Tabulka shrnující jednotlivé socio-demografické a zdravotní charakteristiky u základního souboru dotazovaných žen a u širšího souboru dotazovaných žen. N=100%

		Širší soubor		Základní soubor	
věk		N=486	62,6let	N=256	61,7let
počet konkomitantně užívaných léčiv		N=461	2,8	N=245	2,3
vzdělání		N=480	(%)	N=255	(%)
	základní		16,5		15,3
	vyučen		21,7		21,6
	sš		52,1		51,7
	vš		9,8		11,4
typ vzdělání		N=322		N=94	
	zdravotník		16,8		11,7
	nezdravotník		83,2		88,3
subj.vnímání zdrav.stavu		N=474		N=255	
	velmi dobré		2,5		4,3
	dobré		33,5		36,5
	uspokojivé		50,8		44,3
	špatné		13,1		14,9
osteoporotická zlomenina		N=474		N=253	
	ano		30,8		24,9
	ne		69,2		75,1

3.3.5. Koreláty s užíváním hormonální substituční terapie

3.3.5.1. Souvislost vzdělání s užíváním hormonální substituční terapie

Proměnnou vzdělání jsme dichotomizovali na základní+vyučen a sš+vš. Pomocí poměru šancí (OR – odds ratio) jsme hodnotili souvislost těchto dvou proměnných. Souvislost se ukázala jako statisticky významná. OR=2,4 (95% CI=1-5,75). Lze najít i určitou souvislost mezi vzděláním a zkušenostmi s HRT.

Pokud bylo vzdělání kódováno ordinálně (4 kategorie – 1.kategorie - základní vzdělání, 2.kategorie - vyučen, 3.kategorie - sš, 4.kategorie – vš), nebyla nalezena statisticky významná souvislost s užíváním HRT (Mann-Whitney test).

3.3.5.2. Souvislost znalostí o osteoporóze s užíváním hormonální substituční terapie

Znalosti jsme hodnotili pomocí 20-ti bodového testu převzatého s anglického originálu.[27] Ženy užívající HRT dosáhly průměrně 9,7 bodů, ženy neužívající HRT dosáhly průměrně 6,9 bodů. Celkový průměr v základním souboru byl 7,2 bodů. (Tab.12)

Znalosti (po dichotomizaci) a jejich souvislost s užíváním HRT jsme hodnotili pomocí poměru šancí (OR) a zjistili závislost mezi těmito veličinami. OR=2,2, (95% CI=1,0-5,05). Dichotomizací znalostí rozumíme rozdělení souboru na dvě skupiny - ženy s dobrými a ženy se špatnými znalostmi dle hodnoty mediánu.

Tab.12: Průměrný počet dosažených bodů ze znalostního testu u žen užívajících HRT, neužívajících HRT v základním souboru

		Test znalostí o osteoporóze
		Body - průměr (medián)
Užívá HRT	N = 33	9,7 (10)
Neužívá HRT	N = 223	6,9 (7)
Celkem	N = 256	7,2 (8)

Po vyloučení 3 otázek týkajících se HRT ženy užívající HRT dosáhly opět mnohem lepších výsledků. Souvislost mezi znalostmi (bez 3 otázek na HRT) a užíváním HRT hodnocena pomocí poměru šancí (OR) vyšla opět signifikantní. OR=2,4 (95%CI=1,1-5,2).

Po vyloučení 3 otázek týkajících se HRT ženy užívající HRT dosáhly opět mnohem lepších výsledků. Souvislost mezi znalostmi (bez 3 otázek na HRT) a užíváním HRT hodnocena pomocí poměru šancí (OR) vyšla opět signifikantní. $OR=2,4$ ($95\%CI=1,1-5,2$).

3.3.5.3. Souvislost znalostí o osteoporóze se zkušeností s hormonální substituční terapií

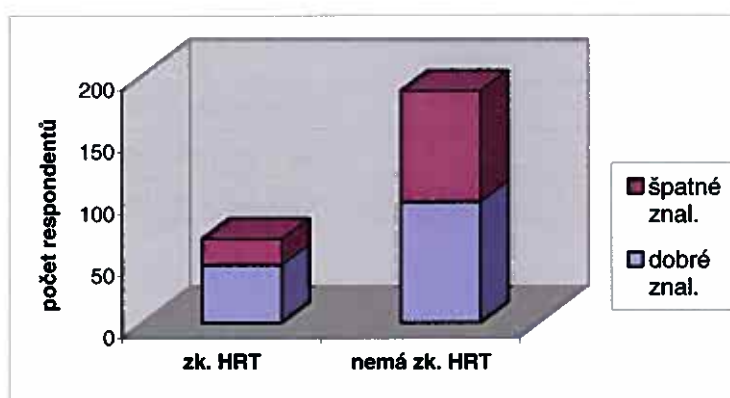
Z žen uvádějících zkušenost má 47 (69,1%) dobré znalosti a 21 žen (30,9%) má špatné znalosti. (Tab.13) Po statistickém vyhodnocení poměru šancí se opět dokazuje závislost mezi znalostmi a zkušeností s HRT. $OR=1,8$ ($95\% CI=1-3,1$).

Dále uvádím graf, který názorně ukazuje poměr žen s dobrými a špatnými znalostmi majících zkušenost s HRT. (Graf 4)

Tab.13: Znalosti u žen uvádějících zkušenost s HRT a u žen, které tuto zkušenost neuvádí

Test znalostí o ost.		
Body - průměr (medián)		
Uvádí zkušenosti s HRT	N = 68	8,8 (10)
Neuvádí zkušenosti s HRT	N = 188	6,7 (7)
Celkem	N = 256	7,2 (8)

Graf 4: Poměr dobrých a špatných znalostí o osteoporóze u žen uvádějících zkušenosti s HRT.



Po vyloučení otázek týkajících se HRT byla souvislost mezi zkušeností s HRT a znalostmi o osteoporóze statisticky významná. Z žen majících zkušenost má 40 žen (58%) dobré znalosti a 28 žen (42%) má špatné znalosti.

3.3.5.4. Další sledované souvislosti

Praha vs. HRT (vs. zkušenost s HRT)	nesignifikantní=NS	(NS)
Zlomenina vs. HRT (vs. zkušenost s HRT)	NS	(NS)
Subj. zdrav. stav vs. HRT (vs. zkušenost s HRT)	NS	(NS)
Počet dalších Rx vs. HRT (vs. zkušenost s HRT)	NS	(NS)
Zdravotník vs HRT (vs. zkušenost s HRT)	NS	(NS)
Zkušenost s HRT vs. vzdělání	NS	
Léčená/neléčená vs. HRT	NS	

3.3.6. Compliance k dotazníku

Z celkového počtu oslovených žen (607) bylo 530 žen ochotno spolupracovat na vyplnění dotazníku. Celková compliance k dotazníku tedy byla 87%.

Tab.14 shrnuje compliance k jednotlivým otázkám. První sloupec ukazuje compliance u širšího souboru sledovaných žen, druhý u základního souboru žen ve věku 45-64 let.

Tab.14: Compliance k jednotlivým otázkám. Compliancí rozumíme počet odpovězených otázek.

N=100%

	širší soubor	základní soubor
	N=486	N=256
věk	100,0	100,0
počet konkomitantních léků	94,9	95,7
vzdělání	98,7	99,6
zdravotník/nezdravotník	66,3	36,7
subj. vnímání zdrav.stavu	97,5	99,6
počet osteoporotických zlomenin	95,5	98,8

3.4. DISKUSE

3.4.1. Obecný úvod

Tato práce shrnuje výsledky dotazníkového šetření a analyzuje užívání hormonální substituční terapie žen navštěvujících osteocentra a ambulance odborných lékařů (AOL). Do analýzy byly zahrnuty ženy, které do osteocentra nepřicházely poprvé (u kterých již byla diagnostikována osteoporóza či osteopenie) i ženy přicházející poprvé. Náš dotazník jsme směřovali na ženy navštěvující odborné lékaře kvůli osteoporóze, abychom získali informace o jejich schopnostech a zájmu aktivně se podílet na prevenci a léčbě osteoporózy. V naší analýze jsme se zaměřili na prevalenci užití hormonální substituční terapie (HRT), zkušenosti s užíváním HRT a znalosti o osteoporóze.

První část dotazníku specifikovala terapii a hodnotila nežádoucí účinky terapie a druhá část obsahovala 20 teoretických otázek týkajících se osteoporózy. Tato část byla převzata z anglického originálu - Pande et al., ve kterém bylo ze 71 otázek vybráno 20 otázek, které mají dle psychometrické analýzy uspokojivý index obtížnosti a rozlišení a pokrývají oblast základních informací o osteoporóze, rizikových faktorů, léčby a komplikací osteoporózy.[27] Byl přeložen tak, aby byl co nejděleji vystihnout smysl otázek. Aby byl překlad opravdu přesný, byl konzultován s odborníky na osteoporózu. Kompletní dotazník byl zaslán lékařům zúčastněných center k připomínkování. Celá studie byla schválena etickou komisí.

Dotazník byl předkládán v poradnách po sobě jdoucím ženám. Compliance k dotazníku byla 87%. Takže téměř čtyři z pěti žen souhlasily s vyplněním dotazníku. Právě proto, že ženy ochotné spolupracovat mají, dle předpokladů [33], vyšší compliance k léčbě a vyšší důvěru ve zdravotnické pracovníky než ženy neochotné spolupracovat, mohou být naše výsledky (obzvláště část týkající se teoretických znalostí o osteoporóze) mírně nadhodnoceny a skutečné znalosti o osteoporóze mohou být nižší.

Studie NORA využívala také data získaná z dotazníku. Jedná se o dotazníkové šetření, do kterého bylo zahrnuto 200 160 žen ve věku 50 let a více, u kterých zatím nebyla diagnostikována osteoporóza. Patientky byly sledovány přibližně 12 měsíců s cílem stanovit výskyt osteoporózy a osteopenie u žen po menopauze, její rizikové faktory a incidenci zlomenin. Při srovnání patientek, které na konci sledování vrátily vyplněný kontrolní dotazník, s pacientkami, jež neodpověděly, měly patientky, které nedokončily sledování, vyšší věk, nižší vzdělání a horší celkový zdravotní stav.[33]

Dotazníkové šetření bylo provedeno v 9 ambulancích ve třech regionech. Jednalo se nejen o poradenská pracoviště, ale i ambulance odborných lékařů. Účelem bylo získat reprezentativní vzorek žen užívajících HRT a žen, které mají zkušenost s HRT. Následná frekvenční analýza demografických charakteristik základního souboru ukázala, že námi sledovaná skupina se v těchto parametrech nijak výrazně neodlišuje od kohort pacientek sledovaných ve velkých klinických studiích ani od pilotní studie.

Celkem bylo vyplněno 530 dotazníků . Po vyloučení nekompletních dotazníků jsme získali „širší soubor“, do kterého bylo zahrnuto 486 žen navštěvujících odborné lékaře. V širším souboru byly ženy průměrného věku 62,6 let. Průměrný věk v širším souboru se výrazně neliší od věku zjištěného v provedené pilotní studii, kde věkový průměr byl 62 let.[42]

Sledovali jsme také frekvenci výskytu osteoporotické zlomeniny. Zlomenina je jednou z nejčastějších, nejhorších komplikací osteoporózy a často je iniciativním signálem k návštěvě odborného lékaře. V širším souboru se minimálně jedna osteoporotická zlomenina vyskytla u 30,8% žen. Zjistit četnost výskytu zlomenin bylo cílem i průřezové observační studie NORA. U žen s vyššími hodnotami BMD bylo zjištěno 4krát větší riziko zlomeniny než u žen s normálními hodnotami BMD. [33]

Věková skladba žen znázorněna graficky (v rozmezí 45-79let) měla typické Gaussovo rozložení četnosti.

Při porovnání prevalence užívání HRT a zkušenosti s HRT v našem souboru žen je patrné, že nemalé procento žen HRT užívalo a přestalo (zřejmě výskyt nežádoucích účinků, vysoký věk, špatné snášení léčby, vysoká finanční zátěž...). Přesné vymezení možných nežádoucích účinků jsou rozepsány v rešeršní části. I malé procento respondentů nad 69 let mělo zkušenosti s HRT. Nejvíce zkušeností s HRT mají v našem souboru žen navštěvující odborné lékaře ženy ve věku 55 – 59 let. Polská studie uvádí 45-64 let [28] a norská studie 45-69 let.[34]

Protože ženy mladší 45 let užívají HRT velmi zřídka a to hlavně s cílem suplementace hormonů po uměle navozené menopauze a ženy nad 64 let HRT obvykle neužívají (po zvážení možných rizik ve srovnání s přínosem terapie), vyčlenili jsme „základní soubor“ 256 žen ve věku 45 – 64 let, který jsme podrobili další analýze.

3.4.2. Charakteristika základního souboru

V základním souboru užívalo 12,9% HRT a 27% mělo zkušenost s HRT. Námi zjištěnou prevalenci užívání HRT jsme srovnali s dalšími studii. V Polsku (studie HORTPOL)

hodnotili prevalenci užívání HRT u žen léčených na osteoporózu stejné věkové kategorie (45 – 64 let) a zjistili prevalenci 12%, což je výsledek velmi podobný výsledku z naší studie. [28] Sledovaná kohorta žen v polské studii byla ve stejném věkovém rozmezí, nebyly to však pouze ženy navštěvující osteocentra, proto by mohla být v našem souboru očekávaná ještě vyšší prevalence. V Norsku hodnotili prevalenci u ještě širší kohorty žen. Do této randomizované studie bylo zahrnuto 2082 žen ve věku 16-79 let. Byly zpracovány data dvou norských medicínských institucí centrálním statistickým úřadem. Zjistili nepatrně vyšší počet žen (19%) užívajících HRT v léčbě osteoporózy.[34]

Do dotazníku byly dále zařazeny další tři charakteristiky – dosažené vzdělání, vzdělání zdravotního či nezdravotního zaměření a subjektivní vnímání zdravotního stavu.

První zmíněnou otázku jsme zařadili pro možnost zjišťování souvislosti mezi vzděláním a volbou HRT. Po statistickém vyhodnocení dosaženého vzdělání a jeho souvislosti s volbou HRT jsme zjistili silnou souvislost těchto dvou proměnných. Z toho můžeme usoudit, že ženy mající středoškolské nebo vysokoškolské vzdělání volí HRT častěji než ženy s nižším dosaženým vzděláním. Ke stejnému závěru dospěla polská studie HORTPOL. Jedná se o průřezovou studii reprezentativního vzorku 1544 žen ve věku 18 až 87 let. Cílem studie bylo zjistit prevalenci užití HRT, znalosti o HRT a souvislost mezi užitím HRT a informovatelností o HRT.[28] Naopak výše uvedená norská studie tuto souvislost nepotvrdila.[34]

Další charakteristikou jsme hodnotili souvislost subjektivního vnímání zdravotního stavu pacientek léčených na osteoporózu s volbou užití HRT. Tato souvislost však nebyla statisticky významná. Subjektivní vnímání zdravotního stavu je obtížně hodnotitelný parametr díky velké variabilitě ve vnímání subjektivních pocitů mezi různými pacienty. Minimálně 1 osteoporotická zlomenina se vyskytla u 24,6% žen na osteoporózu, což opět koreluje s výsledky studie NORA. [33]

Průměrný počet konkomitantně podávaných léků mimo léky na osteoporózu u žen užívajících HRT bylo 2,3 léku, maximum bylo podání 16 léků mimo léky na osteoporózu.

Při vyhodnocení dotazníku znalostí dosáhly ženy užívající HRT 9,7 bodů a ženy neužívající HRT 6,9 bodů. Zajímala nás tedy souvislost mezi užíváním HRT a znalostmi o osteoporóze. Po statistickém zhodnocení jsme zjistili silnou souvislost mezi těmito dvěma proměnnými. Zjistili jsme, že při námi zvoleném typu analýzy mají ženy užívající HRT 2,2krát lepší znalosti než ženy neužívající HRT. Otázkou je, zda následkem lepších znalostí ženy častěji volí HRT či zda následkem užívání HRT mají lepší znalosti o osteoporóze. Zajímalo nás, zda

se výsledek změnil po vyloučení otázek týkajících se HRT. Po vyloučení otázek týkajících se HRT ženy užívající HRT dosáhly opět mnohem lepších výsledků. Po vyhodnocení souvislosti mezi zkušeností s HRT a úrovní znalostí o osteoporóze jsme opět zjistili statistickou závislost mezi těmito veličinami.

Sledovali jsme i některé další souvislosti. Zjistili jsme, že užívání HRT nezávisí na regionu ve kterém je pacientka léčena, počet osteoporotických zlomenin nekoreluje s užíváním HRT, ženy vnímající svůj subjektivní zdravotní stav jako horší nevolí častěji HRT a počet dalších konkomitantně podávaných léčiv nesouvisí s podáním HRT.

Na závěr jsme shrnuli přístup pacientek k dotazníku a k jednotlivým otázkám. Celková compliance k dotazníku byla 87%, z jednotlivých otázek byla nejnižší compliance u dotazu, zda pacientka studovala zdravotnický či nezdravotnický obor. Tato nízká compliance byla zřejmě způsobena menší přehledností této části dotazníku.

4. ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem se pokusila zpracovat určitý výsek nových poznatků v léčbě pomocí hormonální substituční terapie (HRT). V posledních letech se vyskytla spousta sporných informací a nových předpokladů, které objasňuje řešeršní část této práce.

V praktické části jsme se zaměřily na vymezení základních charakteristik žen užívajících HRT a znalosti těchto žen.

Z provedeného dotazníkového šetření vyplynuly následující závěry:

1. Dotazník vyplnilo 87% respondentů
2. Prevalence užívání HRT v základním souboru žen je 12,9%, zkušenost má 27%
3. Nejvíce žen užívajících HRT je středoškolského vzdělání nezdravotnického směru a svůj subjektivní zdravotní stav vnímá jako uspokojivý či dobrý
4. Dvě třetiny žen užívajících HRT nikdy neutrpěly osteoporotickou zlomeninou
5. Ženy se středoškolským a vysokoškolským vzděláním častěji volí léčbu pomocí HRT než ženy vyučené nebo se základním vzděláním
6. Ženy užívající HRT mají 2,2krát lepší znalosti o osteoporóze
7. Ženy mající více zkušeností s léčbou pomocí HRT mají lepší znalosti o osteoporóze

5. LITERATURA

- [1] Angerer P, Stork S, Kothny W et al.: Effect of postmenopausal hormone replacement on atherosclerosis in femoral arteries, *Maturitas* 2002, 41(1): 51-60
- [2] Bayer M, Blahoš J, Broulík P et al.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopausální osteoporózy, únor 2003
- [3] Beral V: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet* 2003, 362(9382): 419-27
- [4] Bjarnason N et al.: Tibolone: prevention of bone loss in late menopausal women., *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1997, 81, p.2419-22
- [5] Blahoš, DrSc. a doc. MUDr. Vladimír Palička, CSc.: Léčba osteoporózy. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3
- [6] Brouhlík P: Osteoporóza. Osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie, Maxdorf 1999
- [7] Brun G.: Contraception and endometriosis, *Contracept Fertil Sex.* 1993;21(7-8):563-5
- [8] Clarke S , Kelleher J, Lloyd J et al.: A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study, *BJOG-an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2002 Sep; 109(9): 1056-62
- [9] Conner P, Christow A, Kersemaekers W et al: A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolon and continuous combined estrogen-progestogen treatment, *Climacteric.* 2004 Mar; 7(1): 50-8
- [10] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al.: Review of the evidence regarding long-term safety of HRT. *Curr Problems Pharmacovig* 2004,30:4-7
- [11] Donát J.: Kontroverzní „Doporučení SÚKL, týkající se bezpečnosti HRT“ v rozporu se stanovisky NAMS a IMS, *Klim. Medicina*, 2003, 4-13
- [12] Dunacan A, Phipps W, Kurzer M: Phyto-oestrogens, *Best Pract. Research Clin. Endocrin. Metab.* 2003;(17)2:253-71
- [13] Fait T, Okrouhlická J, Vrablík M et al.: Současné postavení hormonální substituční terapie, *Čas. Lék. Čes.*, 2004, 143, 447 – 452
- [14] Felson D et al.: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women, *Engl. J. Med.*, 1993, 329, p.1141-6
- [15] 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
- [16] Grove M, Pressman A, Ettinger B: Early Discontinuation of Treatment for Osteoporosis, *AM J Med.* 2003; 115:209-216
- [17] Hodis H, Mack W, Lobo R et al.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis, *Ann Intern Med.* 2001;135(11):939-5
- [18] 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
- [19] Chin R et al.: Effect of estrogen on blood lipid level and carotid artery ultrasound in menopausal women with atherosclerosis (abstrakt), Chinese-

- Journal-of-Clinical-Rehabilitation, 2004; 8(9): 1672-1673
- [20] Jeníček J: Hormonální substituční terapie a klimakterium, Grada 2001, str.38,39,40-42
- [21] Kanaya M, Herrington D, Vittinghoff E et al.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):1-9
- [22] Mack J; Hameed B; Xiang M et al.: Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: Results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial, *Atherosclerosis*, 2003; 168(1): 91-98
- [23] Mooren J, Kenemans P: Tibolon and the breast, *Fertiliteitsonderzoek.* 2004; 18(4): 76-81
- [24] Morale C, Serra A, L'episcopo F et al.: Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration, *Neuroscience.* 2005
- [25] Mueck O, Wallwiener D: Hormone replacement therapy in the follow-up of breast cancer, *Medizinische-Welt*, 2003; 54(3): 51-56
- [26] Nelson D, Rizzo J, Harris E et al.: Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen, *Arch Intern Med.* 2002;162:2278-2284
- [27] Pande et. al.: Development of a questionnaire to assess patient's knowledge about osteoporosis, *Maturitas.* 2000; 37(2):75-81
- [28] Rachón D, Zdrojewski T, Bandosz P et al.: Knowledge and use of hormone replacement therapy among Polish women, *Maturitas.* 2004;47(1):31-7 2003
- [29] Rossouw J, Anderson G, Kooperberg C 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 randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-333
- [30] Rymer J et al.: Effect of Tibolone in Postmenopausal Bone Loss, *Osteoporosis Int.*7(1994) 4, p.314-319
- [31] Shumaker A Legault C, Kuller L et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study, *JAMA.* 2004;291:2959-2968
- [32] Simon A, Wysocki S, Brandman J et al.: A comparison of therapy continuation rates of different hormone replacement agents: a 9-month retrospective, longitudinal analysis of pharmacy claims among new users, *Menopause* 2002,vol.10, No.1, pp.37-44
- [33] Siris S, Miller D, Barrett-Connor E, et al.: Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment, *JAMA.* 2001;286:2815-2822
- [34] Sjøgaard J et al.: HRT: Knowledge, attitudes, self-reported use – and sales figures in nordic women, *Maturitas.* 2000;35(3):201-14
- [35] Stachowiak G, Owczarek D, Polac I et al.: The influence of hormone replacement therapy containing transdermal 17-beta estradiol and oral medroxyprogesterone acetate on coagulation and fibrinolysis (abstrakt), *Ginekol Pol.* 1999 Aug;70(8):527-33
- [36] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al.: Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women, *Hypertens Res.* 2005 Jul;28(7):579-84

- [37] Štěpán J, Alenfeld F, Boivin G et al.: Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis, *Endocrine regulation*, 2003, vol.37, 227-240
- [38] Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M et al: Ekonomické aspekty osteoporózy, *Čas Lék čes.* 1998;137:707-715
- [39] Štěpán J: Možnosti zásahu do poruch metabolismu kostí při osteoporóze, *Remedia* 2003, 244-250
- [40] Tan S, Seshadri S, Beiser A et al.: Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease, *Arch Neurol.* 2005; 62(1):107-11
- [41] Torgerson D, Bell-Syer S: Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials, *JAMA* 2001; 285:2891-2897
- [42] Vytřísalová M.: Analýza vztahu pacientů k léčbě osteoporózy I, pilotní studie, diplomová práce farmaceutické fakulty UK, HK 2003
- [43] Waters D, Alderman A : Effects of HRT and antioxidant vitamin supplement on coronary atherosclerosis in postmenopausal women, *JAMA*, 2002, 288, s. 2432-2439
- [44] Zarate A, Basurto L, Hernandez M.: The metabolic syndrome in postmenopausal women. Clinical implications, *Gac Med Mex.* 2003; 139(6):625-8

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- AD – Alzheimerova demence
- AMD – senilní makulární degenerace
- AOL – ambulance odborných lékařů
- BMC - obsah kostního materiálu (bone mineral content)
- BMD – denzitu kostního materiálu (bone mineral density)
- CC - kontinuální kombinovaná
- CEE – konjugované equinní estrogény (estrogény z březích klisen)
- CS - cyklicky sekvenční
- EE – ethinylstradiol
- ER α – estrogenový receptor typ α
- ER β – estrogenový receptor typ β
- ERT – estrogenní substituční terapie (estrogen replacement therapy)
- event.-eventuálně
- FSH – folikulostimulační hormon
- GIT – gastrointestinální trakt
- GM-CSF - faktor stimulující tvorbu granulocyto-makrofágových kolonií
- HDL-C – cholesterol s vysokou denzitou lipoproteinů
- HRT - hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy)
- ICHS – ischemická choroba srdeční
- IL - interleukiny
- IM – infarkt myokardu
- IMT – karotická intima media
- LH – luteinizační hormon
- M-CSF – faktor stimulující tvorbu makrofágových kolonií
- MPA – medroxyprogesteronacetát
- NA – norethisteronacetát
- No – norgestimát
- NS – nesignifikantní
- RANKL – receptor pro jederný faktor κ B
- PAI-1 – inhibitor plazminogenaktivujícího faktoru
- PP – poradenská pracoviště

RLX – raloxifen

Rp. – recepturní (na recept) ev. recept

RR – relativní riziko

SERM – selektivní modulátory estrogenních receptorů

SOF - Study of Osteoporotic Fractures – studie osteoporotických zlomenin

Sš – středoškolské vzdělání

Subj. - subjektivní

SUKL – státní ústav pro kontrolu léčiv

TEN – tromboembolické onemocnění

TTS – transdermálním terapeutický systém

Vs. – verzus – v závislosti na

Vš – vysokoškolské vzdělání

Zdrav. – zdravotního

Zk.- zkušenost s HRT

7. PŘÍLOHA

DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

Tento dotazník je **anonymní**. Jeho výsledky jsou určeny ke zjištění vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. Děkujeme Vám za ochotu, Vaše odpovědi přispějí k zefektivnění léčby. **Označte prosím křížkem vyhovující odpověď.**

věk: _____ menopauza (přechod) ve věku: _____ let

Jaká? _____ gynekologická operace ano ve věku: _____ let

ne

1. Jak dlouho se léčíte na osteoporózu?

do 1 roku

2-5 let

1-2 roky

více než 5 let

2. Označte, jak silné bolesti Vám osteoporóza způsobuje:

žádná bolest

středně silná

silná bolest

PŘED LÉČBOU	1	2	3	4	5
NYNÍ (BĚHEM LÉČBY)	1	2	3	4	5

3. Utrpěla jste již zlomeninu následkem osteoporózy?

ano Kolikrát? _____ Specifikujte jakou(é): (páteř, kyčel atd.) _____

ne

4. Který lék(y) na osteoporózu NYNÍ užíváte? (i hormonální substituční léčba)

_____ Jak často jej máte užívat? _____

_____ Jak často jej máte užívat? _____

pokud užíváte Fosamax, Lindron nebo Actonel, vyplňte prosím následující tabulku:

Fosamax, Lindron, Actonel	Vaše odpovědi:
a) Jakou tekutinou lék zapíjíte?	

b) Jakým množstvím?	
c) Jak dlouho poté zůstanete ve vzpřímené poloze?	minut
d) Jak dlouho poté snídáte (najíte se)?	minut
e) Zapíjíte s tímto lékem současně ještě jiné léky?	<input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne

5. Užíváte ještě nějaké další léky nebo potravinové doplňky kvůli osteoporóze? (např. přípravky s vápníkem, vitamin D)

ano Jaké? _____

ne

6. Užívala jste dříve nějaký jiný lék na osteoporózu?

ano Jaký? _____

ne

Následující otázky se vztahují k léku na osteoporózu, který nyní užíváte. Pokud je jich více, vyberte podle Vás ten nejdůležitější.

Váš lék na osteoporózu: _____

7. Jak dlouho tento lék již užíváte? méně než rok počet měsíců: _____

více než rok počet let: _____

8. Pozorujete sama na sobě od počátku léčby tímto lékem nějaké zlepšení pohyblivosti?

ano, výrazné ano, mírné ne

9. Kolikrát asi jste jej za poslední měsíc (30 dní) vynechala?

a) zapomněla užít: _____ krát

b) kvůli obtížím neužila: _____ krát

c) jiný důvod: _____ krát Jaký? _____

10. Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:

základní

vyučen(a)

- středoškolské zdravotnické
 vysokoškolské jiné
 zdravotnické
 jiné

11. Svůj celkový zdravotní stav (dlouhodobě) považujete za:

- velmi dobrý uspokojivý
 dobrý špatný

12. Vyvolal u Vás některý lék na osteoporózu obtíže?

- ano ne

Pokud ano, odpovězte prosím na následující otázky:

a) Jaký lék? _____

b) Jaké obtíže?

- žaludeční, zažívací alergie, nesnášenlivost křeče
 návaly jiné Jaké? _____

c) Jak dlouho jste lék užívala, než se objevily tyto problémy?
(alespoň přibližně) _____

d) Vedly tyto obtíže k úplnému vysazení léku?

- ano ne

e) Vedly tyto obtíže k vynechání nejméně tří dávek?

- ano ne

f) Mívala jste podobné obtíže **než jste začala lék užívat** (z jiného důvodu)?

- nikdy občas
 výjimečně často

13. Užíváte pravidelně ještě další léky (mimo osteoporózu) vázané na lékařský předpis?

- ano Kolikately? _____ Jaké? _____
 ne

14. Kde jste získala informace o léčivech na osteoporózu? (Můžete označit i více odpovědí.)

- od lékaře z médií nebo literatury
- od lékárníka z příbalového letáku
- jinde (vypište kde) _____

TEST O OSTEOPORÓZE

Tento test byl vyvinut za účelem zjištění míry znalostí, které máte o osteoporóze. Neočekáváme, že budete znát odpověď na všechny otázky. Pokud nebudete vědět odpověď nebo si nebudete jistá, označte „nevím“. Nemusíte psát svoje jméno. Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům. Prosím označte křížkem políčko u odpovědi, kterou považujete za nejsprávnější. **POUZE JEDNA ODPOVĚĎ JE SPRÁVNÁ.**

1. Žena nemůže užívat hormonální substituční terapii (HRT) když:

- je starší 60ti let
 má rakovinu prsu
 má návaly horka
 nevím

2. Brzká menopauza (přechod) je rizikovým faktorem osteoporózy kvůli:

- psychickému stresu
 úbytku pohlavních hormonů
 žádná předchozí možnost není správná
 nevím

3. Osteoporózu by mohl způsobit nadměrný příjem:

- listové zeleniny
 multivitaminů
 alkoholu
 nevím

4. Nepřiměřené diety:

- mohou způsobit osteoporózu
 jsou dobré pro Vaše kosti
 nemají na kosti vliv
 nevím

5. Vedlejší účinky hormonální substituční terapie (HRT) zahrnují:

- poškození žil dolních končetin (trombózu)
 bolesti bederní páteře
 suchost poševní sliznice

nevím

6. Více případů osteoporózy je hlášeno u žen než u mužů protože:

- ženy skutečně onemocní osteoporózou častěji než muži
- muži si jí nejsou vědomi
- ženy se více zajímají o své zdravotní problémy než muži
- nevím

7. Osteoporóza se rozvine častěji u lidí, kteří:

- pravidelně cvičí
- cvičí občas
- necvičí vůbec
- nevím

8. Který z následujících druhů pohybu moc NEPOSÍLÍ kosti při osteoporóze:

- plavání
- běh
- chůze
- nevím

9. Osteoporózu většinou NEZPŮSOBÍ:

- změny počasí
- genetické faktory
- nedostatek pohybu
- nevím

10. Osteoporóza a osteoartritida jsou:

- různé názvy pro tutěž nemoc
- liší se pouze částmi těla, které jsou postiženy
- různé stavy s několika podobnostmi
- nevím

11. Stav typický křehkými nebo lámavými kostmi je běžně znám jako:

- artritida
- osteoporóza
- spondylitida
- nevím

12. Která z následujících není běžnou stížností u pacientů s osteoporózou:

- bolest bederní páteře
- snižování výšky
- otékání nohou
- nevím

13. Je málo pravděpodobné, že se u ženy starší 60 let rozvine:

- osteoporóza
- artritida
- rakovina kosti
- nevím

14. Všechny typy hormonální substituční terapie (HRT):

- pomáhají předcházet rozvoji osteoporózy
- způsobují pravidelné menstruační krvácení
- nemají vliv na kosti
- nevím

15. Kostí jsou nejsilnější ve věku:

- do 20 let
- mezi 20 a 50 lety
- nad 50 let
- nevím

16. Pokud si zlomíte zápěstí:

- riziko zlomeniny druhého zápěstí je nižší
- pravděpodobnost zlomeniny druhého zápěstí je vyšší
- riziko dalších zlomenin zůstává stejné
- nevím

17. Jestliže Vaše matka nebo otec trpěli nebo trpí osteoporózou potom:

- riziko, že se u vás také rozvine, je vyšší
- riziko, že se u vás také rozvine, není tímto ovlivněno
- riziko, že se u vás také rozvine, je nižší
- nevím

18. Pokud máte hyperaktivní (aktivnější) štítnou žlázu:

- kosti to neovlivní
- riziko rozvoje osteoporózy je vyšší
- riziko rozvoje osteoporózy je nižší
- nevím

19. Svalová slabost:

- neovlivní riziko vzniku zlomenin
- nemá vliv na pravděpodobnost pádu
- způsobuje, že máte větší tendenci ke zlomeninám
- nevím

20. Riziko pádu je vyšší když užíváte:

- tablety na spaní, např. Diazepam
- hormonální substituční terapii
- Acylpyrin
- nevím

DĚKUJEME ZA SPOLUPRÁCI