

Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa

Peter Koliba

Gynartis, s. r. o., Ostrava – Vřesina

Přehledový článek o problematice menopauzální hormonální léčby, se zaměřením na transdermální formy této léčby. V období klimakteria dochází v organismu k řadě metabolických a psychických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a mohou negativně ovlivnit kvalitu života ženy. Základem léčby akutního klimakterického syndromu je hormonální substituční terapie (HST), nověji menopauzální hormonální terapie (MHT). V České republice je na trhu k dispozici řada léčivých přípravků pro HRT v různých lékových formách. Tento článek popisuje výhody transdermálních lékových forem v léčbě klimakterického syndromu. Autoři po úvodu do problematiky zdůrazňují hlavní pravidla této léčby na základě posledního doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti z roku 2013.

Klíčová slova: menopauza, akutní klimakterický syndrom, hormonální substituční léčba, menopauzální hormonální léčba, transdermální hormonální substituce.

Advantages of transdermal forms of hormone replacement therapy from the perspective of a gynaecologist

The review article on the issue of menopausal hormone therapy focuses on transdermal forms of treatment. In the period of menopause, many metabolic and psychological changes occur that are part of the aging process and can negatively affect the quality of life of women. The mainstay of the treatment of acute vegetative syndrome is hormone replacement therapy (HRT) and, more recently, menopausal hormone therapy (MHT). In the Czech Republic, a number of medications for HRT in various dosage forms are available on the market. This article describes the advantages of transdermal dosage forms in the treatment of climacteric syndrome. The authors underline the main rules of this treatment on the basis of the most recent advice according to the 2013 International Menopause Society recommendations.

Key words: menopause, climacteric syndrome, hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, transdermal hormone replacement therapy.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 80–83

Úvod

Menopauza představuje pro mnoho žen významnou životní změnu, která ovlivňuje kvalitu jejich života. Termínem menopauza označujeme poslední menstruační krvácení v období přechodu, když už po něm žena rok nekrváčí. Menopauzou také nazýváme celé období, které po této události následuje (někdy také *postmenopauza*). Období přechodu, které provází postupné vyhasínání činnosti vaječníků a ukončení menstruačního cyklu u ženy, také označujeme jako *klimakterium*, nebo *perimenopauza* (24). **Akutní klimakterický syndrom** se projevuje návaly horka, pocením, změnami nálad, nespavostí a depresemi. Tento stav je výsledkem postupného poklesu hormonální aktivity ovarii až vymizením produkce ženských pohlavních hormonů, který vede k poklesu plazmatických koncentrací estrogenů. U některých žen dochází k závratím, bolestem hlavy, časté jsou i příznaky psychických změn (depresie, plačtivost, poruchy koncentrace, zhoršení paměti). **Subakutní postmenopauzální syndrom** se rozvíjí během dvou až pěti let. Dochází k atrofizaci kůže, sliznic (snižuje se lubrikace pochvy, poševní stěna je náchylnější vůči infekcím), vyskytuje se i sexuální dysfunkce a ztráta libida (následek atrofie a dyspareunie). Svalovina pánevního dna

ztrácí tonus, rozvíjí se stresová inkontinence moči. Příznaky, které představují **chronický metabolický postmenopauzální syndrom**, se objevují 8–12 let po menopauze. V tomto období dochází ke změnám glycidového a lipidového metabolismu, které vedou ke zvýšení celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL cholesterolu, přičemž HDL cholesterol klesá. Snížené plazmatické koncentrace estrogenů mají vliv na krevní tlak a cévní rezistenci. Vlivem poklesu estrogenu dochází také k poklesu kostní denzity (3, 4). Tento stav označujeme také jako **estrogen deficitní syndrom** (24).

Akutní klimakterický syndrom je dnes hlavní indikací nasazení hormonální substituční léčby (HRT = hormonal replacement therapy). Podle doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti (IMS = International Menopause Society), které bylo publikováno v červnu 2013, je vhodnější používat termín **menopauzální hormonální léčba – MHT (Menopausal Hormone Therapy)** (18, 20). Obecné výhody MHT a příznivé ovlivnění zdravotního stavu postmenopauzálních žen jsou dnes dostatečně dobře známy.

V roce 2013 žilo v ČR více než 5 350 tisíc žen, z toho téměř 2,5 milionu bylo ve věku nad 45 let (19). V devadesátých letech užívalo v ČR více než

12 % těchto žen hormonální léčbu, v některých evropských zemích a USA dokonce až 20 %. WHI a další studie prokázaly přínos dlouhodobého užívání MHT v případě snížení osteoporotických zlomenin. Užívání po dobu pěti let vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24 %, snížení rizika proximálního femuru o 34 % (14). Po negativní medializaci a pozastavení jedné větve studie WHI (Women's Health Initiative study) v roce 2002 došlo k dramatickému poklesu užívání MHT, a to nejenom v ČR, ale celosvětově. Po přehodnocení výsledků této studie ale i dalších studií IMS přijala hlavní pravidla této léčby, která pravidelně aktualizuje. Je nutné zvážit všechna zdravotní rizika, včetně rodinné anamnézy, které mohou ženu ohrožovat. Léčeny by měly být pouze pacientky s již vzniklým deficitem hormonů (2, 20).

Základní principy MHT

MHT by neměla být doporučena bez jasné indikace, tj. když žena nemá významné příznaky nedostatku estrogenu. Před nasazením léčby je nutné důkladné vyšetření ženy, které zahrnuje odběr podrobné anamnézy, gynekologické vyšetření včetně odběru cytologického stěru z děložního čípku (u žen s dělohou)

a vaginální sonografie. U pacientky pravidelně sledujeme krevní tlak (TK), váhu a body mass index (BMI). Tato vyšetření, stejně jako předpis hormonální terapie, provádí gynekolog. Nezbytnou podmínkou preskripce je negativní výsledek mamografie (MMG), která se provádí jako screening u všech žen ve věku nad 45 let pravidelně co 2 roky. Vzhledem k věku pacientek se doporučuje preventivní prohlídka u praktického lékaře, který by měl zajistit laboratorní vyšetření krve a moči (jaterní testy, glykemie, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy), popř. denzitometrie. Obecně však platí, že vyšetření nad rámec běžné prevence z důvodu předpisu MHT nejsou nutná, pokud nejsou indikována u dané pacientky z jiných důvodů.

Postmenopauzální MHT nemá jednotný režim. MHT musí být předepisovaná individuálně a podle míry symptomů, ale i vzhledem na osobní a rodinnou anamnézu, výsledky vyšetření a s ohledem na preference a očekávání ženy. U žen s předčasným ovariálním selháním (před 40. rokem věku) se doporučuje systémová MHT minimálně do průměrného věku přirozené menopauzy. Tyto ženy mají vyšší riziko kardiovaskulárních chorob, osteoporózy a zvýšené riziko vzniku afektivních poruch a demence. MHT je nejúčinnější léčba závažných symptomů menopauzy a je prospěšná při nasazení před 60. rokem věku, do 10 let po menopauze. U žen s akutním klimakterickým syndromem je důležité zahájit užívání MHT včas, jako to dokazují výsledky studie Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (1, 18, 20, 22, 23).

Dávka MHT

Při stanovení dávky platí, že dávka má být tak nízká, aby se zabránilo nežádoucím účinkům, a dostatečně vysoká, aby byla zajištěna účinnost léčby. Původně byla léčebná perorální dávka 1–4 mg estradiolu (estradiolvalerát, 17β-estradiol) nebo 0,3–1,25 mg konjugovaných estrogenů denně. Odpovídající transdermální forma byla aplikovaná jednou nebo dvakrát týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího dle preparátu 25–100 μg estradiolu denně nebo jedenkrát denně ve formě gelu (1,5 mg estradiolu). *Nízkodávkovaná MHT* obsahuje poloviční dávky (1, 21). Nižší dávky MHT mohou také potlačit příznaky a být dostatečně účinné pro zachování kvality života. Dlouhodobé údaje o nižších dávkách, pokud jde o zlomeniny nebo rizika nádorů a kardiovaskulárních chorob, stále chybí. Nižší dávky MHT mohou být dostatečné na udržení kvality života. Léčebný režim HRT se řídí především zdravotním stavem ženy. Ženám se zachovanou dělohou podáváme estrogeny spolu s gestageny, pro jejich protektivní účinek na dělohu (prevence karcinomu endometria). Ženy po hysterektomii léčíme samotným estrogenem, bez přidávání gestagenů, s výjimkou případů, kdy byla u ženy diagnostikována endometrióza. Pokud si pacientka přeje menstruat, podáváme MHT cyklicky, pokud po menopauze krvácet nechce, upřednostníme kontinuální léčbu. Krvácení často rozhoduje o compliance (přehled registrovaných LP v tabulce).

Léčba u žen s dělohou – by měla být doplněna progestageny po dobu 12 až 14 dnů. Omezuje riziko vzniku endometriální hyperpla-

zie indukované estrogenem. *Léčba u žen bez dělohy* – u žen po hysterektomii se nedoporučuje doplnění léčby progestagenem s výjimkou případů, u kterých byla diagnostikována endometrióza.

Kontraindikace MHT

Kontraindikací MHT je neléčený karcinom endometria a prsu, hepatopatie, akutní žilní trombóza, krvácení z dělohy nejasné etiologie. Dříve se jako relativní kontraindikace HRT uváděla hypertenze, ischemická choroba srdce, migrény, diabetes mellitus, endometrióza, myom dělohy. Tato onemocnění již v dnešní době nepředstavují překážku v předepsání MHT, s výjimkou případů výrazné dekompenzace základního onemocnění (1, 7). V prvních měsících léčby může dojít k nežádoucím účinkům, jako je bolest prsou, retence tekutin, bolest hlavy, krvácení ze spádu. Tyto nežádoucí účinky jsou nejvýraznější při perorální léčbě. V případě použití transdermální MHT se vyskytují v menší míře, nebo se nevyskytují vůbec.

Lékové formy MHT

Lékové formy podávání MHT můžeme rozdělit na: perorální, transdermální, perkutánní, injekční, vaginální, subkutánní implantáty, nazální, IUD s levonorgestremem. Perorální podání MHT je z pohledu užívání nejstarší. Při perorálním podání estrogenů je nutné podat vyšší dávku léčiva vzhledem k tomu, že dochází ke konverzi estradiolu na estron již ve střevě a léčivo dále podléhá intenzivnímu jaternímu first-pass efektu. Část estradiolu se mění na méně účinný estron,

Tabulka 1. Transdermální léčivé přípravky pro hormonální substituční terapii (Česká republika) (zdroj: www.sukl.cz, (Online)) 1/2015 (25)

Účinná látka	Název léčivého přípravku	Počet náplastí/množství účinné látky v 1 ks náplasti	Aplikace
Estradiol hemihydrát	Climara 50	4 × 3,9 mg	1 × týdně
	Dermestril 25	8 × 2 mg	2 × týdně
	Dermestril 50	8 × 4 mg	
	Dermestril-Septem 25	4 × 2,5 mg	1 × týdně
	Dermestril-Septem 50	4 × 5 mg	
	Estrahexal 25	6 × 2 mg	2 × týdně
	Estrahexal 50	6 × 4 mg	
	Estrapatch 40 MCG/24 hod	4 × 40 mcg	1 × týdně
	Estrapatch 60 MCG/24 hod	4 × 40 mcg	
	System 25	8 × 1,6 mg	2 × týdně
	System 50	8 × 3,2 mg	1 × týdně
	OESTROGEL gel	1 × 80 g = 60 mg ve 100 g gelu	1 × týdně 1 dávka = 2,5 g gelu, což odpovídá 1,5 mg estradiolu
Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu			
Estradiol hemihydrát/norethisteron-acetát	SystemSequi	4 + 4/3,2/11,2 mg	2 × týdně
Pozn. Náplastí je nutno aplikovat na neporušenou, suchou kůži hýždí nebo trupu. Nesmí se aplikovat na prsa a jejich okolí, opakovaně na stejné místo.			

dochází ke konjugaci na sulfáty a glukuronidy. Estrogeny v játrech vyvolávají změny v metabolismu lipidů, složení žluči, změny ve tvorbě koagulačních faktorů. Gestageny (progestiny) jsou naopak nejčastěji syntetické. Jediným užívaným přirozeným gestagenem je mikronizovaný progesteron (5, 6).

Rozdíl mezi transdermální a perorální formou MHT

Zásadní rozdíly transdermální a perorální formy plynou z rozdílného způsobu vstřebávání. Z transdermálních preparátů přechází estrogen přímo do krevního řečiště; na rozdíl od perorálních forem je tedy eliminován zmiňovaný first-pass efekt a jejich vstřebávání není ovlivněno aktuálním stavem zažívacího traktu. Transdermální preparáty dodávají estrogen do krve přímo kůží, proto může obsahovat menší množství hormonů, než je tomu u pilulek. Hormony v náplasti se vstřebávají přímo. Při orální aplikaci přicházejí tedy do jater vyšší koncentrace estrogenu. Rozdílný účinek je na lipidové spektrum – podání p.o. vedlo ke snížení LDL-cholesterolu, zvýšení HDL-cholesterolu, snížení lipoproteinu (a) a zvýšení triglyceridů. Transdermální estrogeny v krátkodobém podání neovlivňují lipidové spektrum tak výrazně, v dlouhodobém podání byl jejich efekt srovnatelný s perorálními. Transdermální systémy navíc uvolňují hormony kontinuálně a brání tak nárazově vysokým sérovým koncentracím. Relativně nízká rychlost jaterního metabolismu způsobuje, že transdermální podávání udržuje příznivější poměr estradiolu k méně účinnému estronu. Studie ERA poukázala na snížení LDL a zvýšení HDL u pacientek s MHT. Hormonální substituční léčba se zdá být také účinnou prevencí infarktů u žen (1, 4, 5, 15).

Kdy je vhodnější transdermální aplikace?

Hepato-biliární poruchy. Při perorálním podání MHT dochází ke zvýšení koncentrace cholesterolu ve žluči. Pokud má pacientka porušené jaterní funkce, nebo jaterní onemocnění v anamnéze, je zde prospěch transdermální léčkové formy zřejmý (13).

Kuřačky – mají zvýšené riziko předčasné menopauzy vzhledem k tomu, že kouření cigaret nepříznivě ovlivňuje metabolismus estrogenů, navozuje indukci jaterních enzymů, které metabolizují i estrogeny a snižují jejich biologickou dostupnost. Kuřačky mají také vyšší riziko výskytu osteoporózy (22).

Tromboembolická nemoc. Transdermální formy neindukují proteiny hemokoagulační kaskády a ovlivňují hemokoagulaci minimálně ve srovnání s perorální formou. Předpoklad zůstává potvrdit kontrolovanými studiemi. TEN je multifaktoriální onemocnění (dochází ke zpomalení toku krve, porušení endotelu a hyperkoagulačnímu stavu). Při perorálním podání MHT dochází k výraznějším prokoagulačním změnám – vzestupu hladiny faktoru VII a faktoru VIII a poklesu proteinu S a antitrombinu III. V různých studiích se RR pohybuje od 1,4 do 4,0. Studie WHI poukazuje na signifikantně zvýšené riziko TEN, s RR 2,89. Studie HERS uvádí RR 2,08 a zvýšení rizika o 108 % (11, 12, 16). Pokud chceme předepsat HRT u žen, které mají v anamnéze TEN, potřebujeme k tomu vážný důvod a vždy preferujeme transdermální aplikaci.

Polypragmatie. Počet užívaných léků je velice závažným faktorem z hlediska lékových interakcí. Průměrný počet druhů užívaných léků byl 4,2; variační šíře 1–17. U žen byl průměrný počet užívaných léků 4,4. Ženy užívající více léků ve formě tablet uvítají možnost transdermálního podání, nepřibude zde další zatížení jater a trávicího ústrojí.

Transdermální forma MHT je vhodná hlavně:

1. při nesnášenlivosti perorálního podání,
2. při poruchách jaterních funkcí,
3. při hyperlipoproteinemii, hypertriglyceridemii,
4. u pacientek s diabetes mellitus.

Transdermální systém

Transdermální terapeutický systém (TTS) je v Evropě distribuován od roku 1985 a jejich výhody byly opakovaně prokázány (23, 24). Jde zejména o dosažení stejného léčebného efektu při podstatně nižších terapeutických dávkách a vyrovnané plazmatické koncentraci uvolňovaných hormonů. Z transdermálních systémů obsahujících estrogeny jsou dostupné jak polotuhé přípravky – gely, tak náplasti aplikované přímo na pokožku s absorpcí aktivního hormonu přes kůži do systémové cirkulace. Výhodou náplastí je možnost jejich výměny jen jednou za 7 dní, což umožňuje technologie řídicí membrány a rezervoár s léčivou látkou. Nevýhodou je pak riziko odlepení náplasti. Pokud se tak stane, musí pacientka porušenou náplast odstranit a ihned nalepit náplast novou. Může se také objevit podráždění pokožky v místě aplikace způsobené intolerancí adhezivní složky přípravku. Pro část pacientek je pak limitujícím faktorem také estetika, vzhled a velikost náplasti (8). Gely obsahující estrogeny

musí být aplikovány častěji, obvykle denně. Účinná látka z gelu se ukládá do korneální vrstvy epidermis a odtud pomalu difunduje cestou kapilár do oběhu. Právě stratum corneum (nejsvrchnější vrstva kůže) plní funkci bariéry. Skládá se ze 75–80 % proteinů, 5–15 % lipidů, dalších organických složek a vody. Obsah lipidů, jež je soustředěn v mimobuněčné části, tvoří hlavní cestu penetrace léčiv. Novinkou v této oblasti je transdermální krém Pentravan® (vyvinutý společností Fagron), což je krémový základ – olej ve vodě s lipozomálním matricem pro magistraliter přípravu transdermálních krémů. Do lipozomů se rozpustí léčivo, které proniká rohovou vrstvou kůže. Přesné dávkování nám v tomto případě zajistí systém Topi-Click®, aplikátor, který zvukem signalizuje odměření 0,25 ml krému (9, 10, 17).

Závěr

Cílem léčby klimakterického syndromu je zmírnit obtíže neurovegetativního charakteru. Léčba klimakterických obtíží vždy vyžaduje komplexní přístup. Posouzení vhodnosti HMT by měla být součástí celkové strategie, životního stylu, včetně doporučení týkajících se výživy, cvičení, odvykání kouření a bezpečných limitů spotřeby alkoholu v zájmu zachování zdraví peri- a postmenopauzálních žen. Důležitá je úprava životosprávy, dostatek vitamínu D a kalcia, nezanedbatelná je i přiměřená fyzická aktivita (20). Vhodný je i pohovor s psychologem, případně podpůrná léčba psychofarmaky. Podávání estrogenů (u žen bez dělohy), estrogenů v kombinaci s gestageny (ženy s dělohou) představuje nejúčinnější možnost ve zmírnění neurovegetativních příznaků a zlepšení atrofizace sliznic urogenitálního traktu. Zdravé ženy, mladší než 60 let, by se neměly neoprávněně obávat bezpečnosti MHT, v případech, kde jsou indikace pro jeho použití. Studie KEEPS jasně ukázala bezpečnost a přínosy časné aplikace HRT (22, 23). Upřednostnění transdermálních forem je dáno vyloučením first-pass efektu perorálního podání a z něho vyplývajícím menší zátěží jaterní buňky, lepší biologickou dostupností a dosažením vyrovnaných plazmatických koncentrací účinné látky v séru. V tomto případě proto může být podána nižší dávka estrogenu, než při perorálním podání. I přesto jsou v České republice nejvíce předepisovány perorální preparáty, transdermální systémy představují asi třetinu preskripce MHT. V případě, že je menopauzální hormonální léčba indikována, představují největší benefit pro takovou pacientku transdermální preparáty (20).

Literatura

1. Fait T. Klimakterická medicína, Edice: Farmakoterapie pro praxi, Maxdorf 2013, ISBN 978-80-7345-342-8.
2. Vlček J, Vytřísalová M, a kol. Klinická farmacie II, GradaPublishing 2014, ISBN 978-247-4532-9.
3. Beral V, Banks E, et al. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, The Lancet 2002; 360: 942–944.
4. Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie, Prakt. Lékař. 2014; 10(2): 68–73.
5. Vráblík M. Kardiovaskulární riziko a hormonální substituční léčba v menopauze. Interní medicína pro praxi 2009; 11(5): 207–210.
6. Kim JM, Kim TH, et al. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity, J Menopausal Med. 2014; 20(1): 1–6.
7. Ruiz AD, et al. The effectiveness of sublingual and topical compounded bioidentical hormone replacement therapy in postmenopausal women: an observational cohort study, Int J Pharm Compd. 2014; (1): 70–77.
8. I. Transdermal menopausal hormone therapy a safe option than oral therapy? CMAJ. 2013; 185(7): 549–550.
9. Pentravan, <https://cz.fagron.com/cs/produktove-inovace/pentravanr>, leden 2014.
10. Polonini HC, et al. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids in to-pentravancream, Int J Pharm Compd 2014; 18(4): 332–340.
11. Eisenberger A, et al. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism: J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 76–82.
12. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronised progesterone a safer HRT, Climacteric 2013; 16(Suppl 1): 44–53.
13. Sumino H. Investigation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement, Rinsho Byori, 2013; 61(3): 256–262.
14. Machens K, et al. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone replacement therapy: an epidemiological dilemma? Hum Reprod. 2003; 18(10): 1992–2010.
15. Park S, Yang MJ. Effective Anti-Aging strategies in an Era of Super Aging, J Menopausal Med. 2014; 20(3): 85–89.
16. Grady D, Applegate W, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods and baseline characteristics, Control Clin Trials. 1998; 19(4): 314–335.
17. Siegelová V. První komplexní řešení hormonální substituční léčby v transdermální formě. Medicína, 2000; 7: 19.
18. T. J. de Villiers, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013; 16: 316–337.
19. Český statistický úřad: na http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/obyvatelstvo_lide.
20. Koliba P. Aktualizované doporučení IMS k hormonální léčbě. Lékařské listy. 2012; 6: 15–17. Volně přeloženo z CLIMACTERIC 2011; 14: 302–320.
21. Fait T. Klimakterium a hormonální substituční terapie. Moderní babičství [2003]. 2004; 3: 3–12. ISSN: 1214–5572.
22. Fait T, Donát J, Jeníček J, et al. Doporučení pro hormonální substituční terapii v postmenopauze. Čes Gynek 2010; 75(2): 109–110.
23. Harman SM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. Climacteric, 2005; 8(1): 3–12.
24. Donát J. Hormonální substituční terapie, DoMeNa, Hradec Králové 1999: 75.
25. SÚKL www.sukl.cz, (Online) 1 2015, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2015

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Gynartis, s. r. o.

Malá Strana 70, 742 85 Ostrava – Vřesina

koliba@gynartis.cz
