

Hormonálna estrogénová liečba v prevencii osteoporózy

M. BOROVSKÝ

I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK, Bratislava

SÚHRN

Borovský M.: **Hormonálna estrogénová liečba v prevencii osteoporózy**

Použitie hormonálnej liečby v prevencii osteoporózy je odôvodnené poznatkami z biológie, epidemiológie, údajmi z predklinických štúdií a tiež údajmi z observačných a randomizovaných klinických štúdií. Redukcia klinických dôsledkov deficitu estrogénov ich substitúciou je štatisticky významná, klinicky relevantná a aj biologicky zdôvodnená. Nízkoúčinná hormonálna liečba po menopauze minimalizuje jej možné vedľajšie účinky a pravdepodobne zvýši kompliance. Nižšie dávky estrogénov môžu tiež prinajmenšom redukovať potenciálne riziká liečby pričom sú zachované pozitíva konvenčnej hormonálnej liečby. V súčasnosti môžeme pokladať prevenciu osteoporózy za najvýznamnejší prídavný účinok hormonálnej liečby v postmenopauze.

Kľúčové slová: *postmenopauza, osteoporóza, hormonálna liečba*

SUMMARY

Borovský M.: **Oestrogen hormone replacement therapy to prevent osteoporosis**

The use of hormone therapy in the prevention of osteoporosis has been justified by data from biology, epidemiology, preclinical as well as observational and randomized clinical studies. Reduction of the clinical impact of oestrogen deficiency by their replacement is statistically significant, clinically relevant and biologically explained. Low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women minimizes potential side effects and probably increases compliance. Also, low doses of oestrogen may at least reduce potential therapy-associated risks while maintaining the positives of conventional hormone therapy. At present, prevention of osteoporosis may be considered the most important additional effect of postmenopausal hormone therapy.

Keywords: *postmenopause, osteoporosis, hormone therapy*

Osteologický bulletin 2009;14(1): 7–10

Adresa: prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc., Antolská 11, 851 07 Bratislava, Slovensko, e-mail: borovsky@npba.sk

Došlo do redakcie: 8. 1. 2009

Prijato k tisku: 18. 2. 2009

Úvod

Hormonálna liečba (HL) redukuje klimakterické symptómy a zlepšuje kvalitu života. Úloha gynekológa v indikovaní hormonálnej liečby v peri- a v postmenopauze je jasne daná. Gynekológ je špecialistom, ktorý pri pravidelnej preventívnej starostlivosti o postmenopauzálnu ženu má zhodnotiť okrem potreby a rizík hormonálnej liečby aj možné riziká vzniku osteoporózy. Preventívny účinok hormonálnej liečby estrogénmi na vertebrálne a nonvertebrálne fraktúry bol jasne dokázaný v epidemiologických, prospektívnych randomizovaných štúdiách a v metaanalýzach. Počet zlomenín znižuje dokonca aj u žien bez osteoporózy. Hormonálna liečba sa v manažmente osteoporózy nevyužíva v takej miere, ako by mohla. Dôvodom sú rôzne obavy a nepodložené informácie o neúčinnosti tohto typu profylaxie postmenopauzálny osteoporózy. Dôsledkom je nízky počet žien, ktoré by mohli z protektívneho účinku HL na kostnú hmotu profitovať. Limitácia možností HL je však dlhodobo nízka kompliance vyplývajúca z medializovaných obáv z liečby hormónmi ako aj z vedľajších účinkov liečby vyššími dávkami hormónov [1].

Najznámejšou a už historickou vedeckou prácou, ktorá

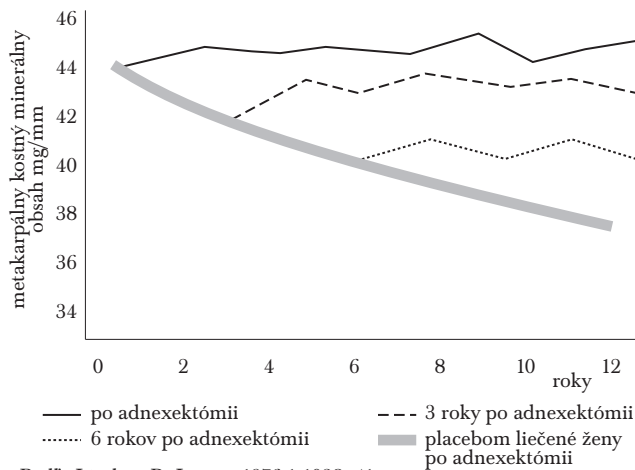
dokázala priaznivý efekt HL na udržanie pôvodnej kvality kostí u žien po kastrácii (adnexektómii), bola práca Lindsaya a kol. (1976). V tejto práci dokázal, že ak sa ženám po adnexektómii nepodávala hormonálna liečba (podávalo sa len placebo), po 12 rokoch došlo k viac ako 50% poklesu mineralizácie kosti, ktorá sa v tejto štúdii sledovala v oblasti metakarpu. V skupine žien, ktorým sa HL nasadila ihneď po adnexektómii, sa mineralizácia kostí udržala na pôvodnej hodnote aj po 12 rokoch. Keď sa skúmalo, aký účinok má oneskorené nasadenie HL po 3 alebo 6 rokoch od kastrácie, ukázalo sa, že HL zastaví ďalšie odbúravanie kostí a udržuje ju na stacionárnej úrovni, aj keď už nedôjde k reverzibilite a ku kvalitatívneho stavu ako bol pred kastráciou. HL vedie k udržaniu východiskovej kvality kosti (takej aká bola pred liečbou). Čím neskôr sa v postmenopauze začne s HL, tým je jej efekt na pokles BMD menší a u starších žien sa zvyšuje kardiovaskulárne riziko liečby [2] (viz obr. 1).

Kostná denzita vekom klesá, ale zníženie ovariálnej funkcie je najdôležitejším faktorom vzniku postmenopauzálny osteoporózy [3]. Pokles ovariálnej funkcie je spojený so znížením cirkulujúcich estrogénov v organizme. Ak u starších

žien klesne plazmatická koncentrácia estradiolu na < 5 pg/ml, pozorujeme ročnú kostnú stratu na proximálnom femure až 0,8 % ročne [4] (viz obr. 2).

Obr. 1

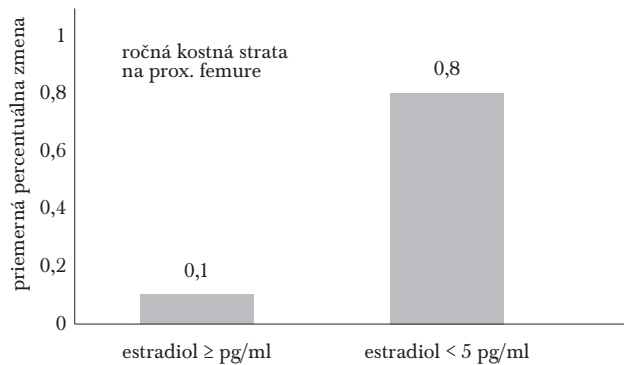
Efekt užívania HL na kostnú stratu po adnexektómii



Podľa Lindsay R, Lancet 1976;1:1038–41

Obr. 2

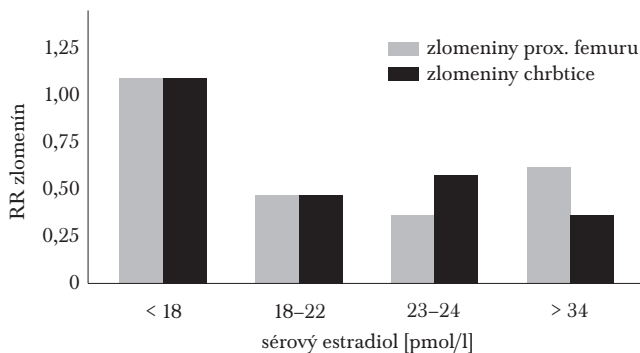
Odhad kostnej straty u starších žien



Podľa Stone K, J Bone Miner Res 1998;13:1167–1174

Obr. 3

Hladina endogénnych hormónov a riziko fraktúr u starších žien



Podľa Cummings SR, N Engl J Med 1998;339:733–738

Nízke koncentrácie endogénneho estradiolu (< 18 pmol/l) štatisticky významne zvyšujú incidenciu fraktúr stavcov aj proximálneho konca stehnovej kosti [5,6] (viz obr. 3).

Hormonálna liečba po menopauze jednoznačne zabraňuje strate kostnej hmoty, dokonca liečba zabezpečuje zvýšenie denzity kostí (BMD) a má pri postmenopauzálnnej osteoporóze trvalý profylaktický účinok na vertebrálne aj nevertebrálne fraktúry. Dokázali to viaceré prospektívne randomizované štúdie, retrospektívne analýzy aj metaanalýzy takto zameraných štúdií. Výsledky štúdie Womens Health Initiative (WHI) dokázali, že HL vedie k 33% redukcii fraktúry proximálneho konca stehnovej kosti, 29% redukcii fraktúr predlaktia, 35% redukcii vertebrálnych fraktúr a 24% redukcii všetkých fraktúr spolu [7,8]. Obr. 4.

Len veľmi málo liekov má až také priaznivé účinky na prevenciu postmenopauzálnych osteoporotických fraktúr. Retrospektívna analýza UK General Practice Research Database, ktorá bola publikovaná v uplynulom roku v odbornom časopise The Human Reproduction porovnávala kohortu žien vo veku 55–79 rokov, ktoré neboli liečené HL ($n = 11\,572$) s kohortou v tom istom vekovom pásme, ktorá užívala HL ($n = 6\,890$). Táto analýza potvrdila benefit HL na viaceré zdravotné parametre u postmenopauzálnych žien. V tejto analýze HL nielenže redukovala riziko fraktúry proximálneho konca stehnovej kosti (RR 45 %), ale znížila aj relatívne riziko IM o 50 % a redukovala celkovú mortalitu o 22 % [9].

International Menopause Society vydala ešte v roku 1997 odporúčanie pre HL u žien po menopauze. V rámci tohto dokumentu sa uvádza, že dávkovanie hormónov v rámci HL má byť nastavené individuálne a na najnižšiu efektívnu dávku. Nízkodávkovaný mikronizovaný 17-beta estradiol v individuálne vytitrovaných terapeutických dávkach 0,5–2 mg spolu s kalciom je schopný zabrániť kostnej strate u postmenopauzálnych žien a je štatisticky významne lepší ako placebo aj pri minimálnej dávke. Nižšie dávky estrogénov, než ako sa ešte bežne používajú, môžu poskytnúť dobrú kvalitu života u veľkej časti užívateľiek [10,11].

V USA je už registrovaný prípravok s ultranízkymi koncentraciami estrogénov (Menostar), ktorý uvoľňuje 0,014 mg E2/deň. Už pri veľmi nízkej dávke viedol Menostar v porovnaní s placebom u starších žien (priemerný vek 66,8 roka, BMI 20,3) k 2% nárastu BMD v oblasti driekovej chrbtice a k štatisticky významnému 1,4% rozdielu v náraste BMD v oblasti proximálneho femuru [12].

Dvoj- až trojročná HL má dlhodobý preventívny efekt na postmenopauzálnu osteoporózu, ktorý je možné detekovať ešte 10 rokov po ukončení HL.

Keď sa v jednej štúdii zisťoval výskyt fraktúr (vertebrálne, nevertebrálne a všetky fraktúry) po 5, 11 a 15 rokoch u 347 zdravých žien, ktoré v minulosti užívali minimálne 2–3 roky HL a porovnali sa s vekovo primeranou skupinou žien, ktorá nikdy nedostala HL, ukázalo sa, že ženy, ktoré v minulosti dostávali HL aspoň 2–3 roky, mali aj po dlhom časovom období o 52 % menej všetkých zlomenín a o 32 % menej nevertebrálnych fraktúr ako tie ženy, ktoré HL nikdy neužívali [13] (viz obr. 5).

Efekt mediálnej kampane proti HL, ktorú spustili prvé nekriticky prezentované dáta WHI štúdie, viedol k poklesu počtu aktívnych užívateľiek HL. V nasledujúcich rokoch počet

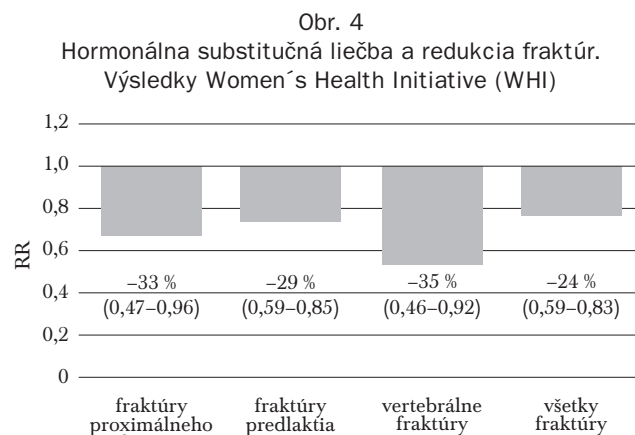
fraktúr v skupine, ktorá zostala bez liečby, významne stúpol (vzostup o 46 %, $p < 0,001$) [14,15] (viz obr. 6).

Začať s HL v postmenopauze nie je nikdy neskoro, avšak riziká liečby sa vekom zvyšujú. Efekt na fraktúry je však nepriamo úmerný dĺžke obdobia od začiatku menopauzy po začiatok HL. Je známe, že frekvencia fraktúr stúpa úmerne so zvyšujúcim sa vekom, ale absolútny počet fraktúr je najvyšší v čase, keď ešte nie je prítomná osteoporóza. Väčšina žien s fraktúrami má ešte len osteopéniu, kedy antiresorpčná liečba nie je indikovaná a práve táto skupina žien by mohla významne profitovať z HL. Je preto nutné vypracovať stratégiu na lepšiu identifikáciu postmenopauzálnych žien, ktoré majú vysoké riziko fraktúr [16] (viz obr. 7).

Užívanie nízкодávkovkej HL je jedna z potenciálne využitelných efektívnych stratégií na zabránenie kostných strát u žien po menopauze, ktorá zaručí aj ďalšie zdravotné výhody (kardiovaskulárna morbidita a mortalita, inkontinencia a pod.). HL v liečbe postmenopauzálnych osteoporózy vedie k významnej redukcii rizika všetkých fraktúr, vertebrálnych fraktúr aj fraktúr proximálneho konca bedrovej kosti. Napriek tomu, že zvýšený kostný obrat závisí od dávky

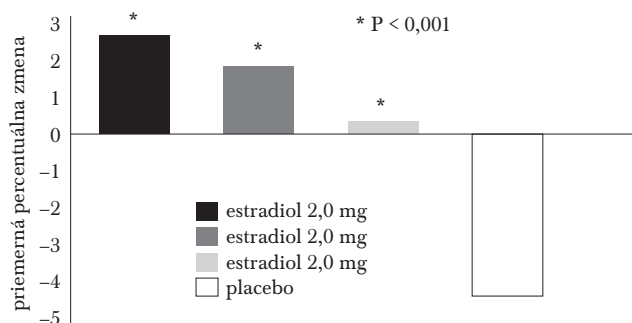
estrogénov v HL, aj nižšie dávkovanie má u väčšiny žien pozitívny efekt na kosť [7,17] (viz obr. 8).

Hormonálna liečba v prevencii fraktúr pôsobí komplexne. Okrem jednoznačne pozitívneho vplyvu na BMD, pôsobí na



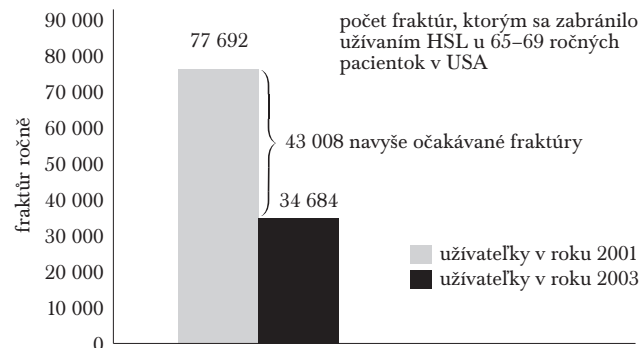
Podľa Cauley JA, JAMA 2003;290:1729–38

Obr. 5
IMS odporúčania pre hormonálnu liečbu v postmenopauze



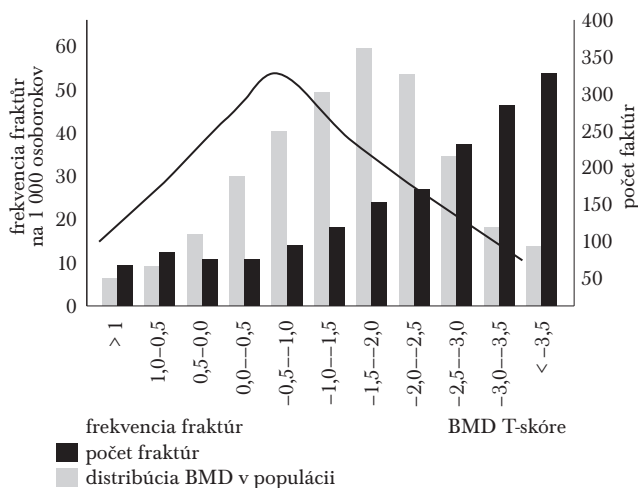
Podľa Ettinger B, Am J Obstet Gynecol 1992;166:479–488

Obr. 6
Očakávaný nárast fraktúr v dôsledku poklesu užívania HL



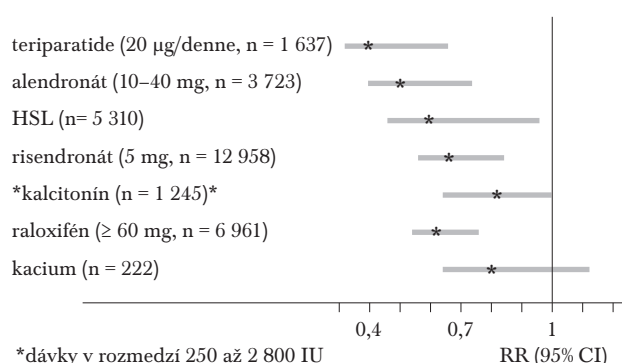
Podľa Gambacciani M, Climacteric 2007;10:273–275

Obr. 7
Frekvencia fraktúr, distribúcia BMD v populácii a počet fraktúr



Podľa Siris, ES, JAMA 2001;286:2815–22

Obr. 8
Prehľad možností liečby osteoporózy a vertebrálne zlomeniny



*dávky v rozmedzí 250 až 2 800 IU týždenne, prevažne nasálne podanie

Podľa Cauley JA, JAMA 2003;290:1729–38, Neer RM, N Engl J Med 2001;344:1434–41

kvalitu kosti cestou ovplyvnenia kostného obratu a kostnej architektúry. HL má okrem priameho vplyvu na kostnú hmotu významné účinky aj na centrálnu nervovú sústavu a svalovú silu, čo pôsobí preventívne v incidencii pádov [18].

Záver

Hoci je HL indikovaná predovšetkým na ovplyvnenie klimakterického syndrómu, liečba signifikantne znižuje stratu kostnej hmoty v postmenopauze. Môžeme ju teda pokladať za vhodnú prevenciu a liečbu osteoporózy u postmenopauzálnych žien so zvýšeným rizikom zlomenín, predovšetkým vo veku do 60 rokov. Je vhodnou prevenciou straty kostnej hmoty u žien s predčasnou menopauzou. Protektívny účinok HL na BMD klesá po ukončení liečby, ale určitý stupeň ochrany pred zlomeninami pretrvávajú.

Väčšina zlomenín sa objaví u žien, ktoré ešte nespĺňajú WHO kritériá pre osteoporózu. Liečiť túto populáciu žien liekmi určenými na liečbu osteoporózy bez potrebnej stratifikácie rizika vedie k neúmerne vysokému počtu liečených. Je potrebný ďalší výskum na lepšiu identifikáciu týchto žien a ukazuje sa potreba liečiť ich liekom, ktorý má aj iné benefity (HL). Intervencia nízkodávkovou a ultranízkodávkovou HL v skorej postmenopauze v prevencii straty kostnej hmoty môže byť finančne efektívnou a mať aj iné zdravotné benefity. Výskum je potrebné nasmerovať aj k vývinu nových liekových foriem HL, ktoré budú bez vedľajších nežiadúcich účinkov a zlepšia kompliance pacientok.

Už rozvinutú osteoporózu je určite lepšie liečiť špecifickou liečbou: bisfosfonátmi (alendronátom alebo risendronátom), SERM (raloxifén), alebo v indikovaných prípadoch anabolickými liekmi ako sú parathormón alebo stroncium ranelat) [18–21].

Literatúra

1. Pines A, Re-think HRT: behind the scene of perceptions. *Climacteric* 2008; 11:443–446.
2. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, et al. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976;1:1038–41.

3. Gambacciani M, Spinetti A, de Simone L, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1148–51.
4. Stone K, Bauer DC, Black DM, et al. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study, The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1167–1174.
5. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:733–738.
6. Mastalgia SR, Bagur A, Royer M et al.: Effect of endogenous estradiol levels on bone resorption and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2009;12:49–58.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33.
9. UK General Practice Research Database support WHI trial results. *Human Reproduction* 2007;22:1769–77.
10. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, et al. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:479–488.
11. Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M et al.: Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:2–6.
12. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–51.
13. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–735.
14. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*, 2004;291:47–53.
15. Gambacciani M, Ciapponi M, Gennazzani AR.: The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric* 2007;10:273–275.
16. Siris ES, Miller PD, Barret-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;286:2815–22.
17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
18. Barlow DH: What is the optimal policy for osteoporosis management? *Maturitas* 2008;60:3–9.
19. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF et al.: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108–123.
20. Bayer M, Jeníček J, Kučerová I et al.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část první. *Osteol bull* 2007;1:24–34.
21. Bayer M, Jeníček J, Kučerová I et al.: Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část druhá. *Osteol bull* 2007;2:74–81.