

Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy

J. Jeníček^{1,2}

¹Lékařský dům Praha 7, a. s., Centrum klimakterické medicíny

²Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

SOUHRN

Jeníček J.: **Kritická analýza studie WHI ve vztahu k prevenci a léčbě osteoporózy**

Studie WHI byla prováděna s populací, která se velmi odlišuje od běžné populace menopauzálních žen. Aplikace výsledků do klinické praxe je obtížná. Průměrný věk žen byl 63 let a i nejstarší ženy dostávaly stejnou dávku konjugovaných estrogenů (0,625 mg). Několik let již podáváme starším ženám nižší dávky estrogenů a navíc máme k dispozici i preparáty s moderními gestageny (dydrogesteron, dienogest) nebo tibolon.

Klíčová slova: WHI – estrogeny – tibolon – osteoporóza.

SUMMARY

Jeníček J.: **A critical analysis of the WHI study from the point of view of prevention and management of osteoporosis**

The WHI study was done with a population that greatly differs from the current population of menopausal women. To apply its results in practice is rather difficult. The mean age of the women was 63 years – and even the oldest women were given the same dose of conjugated estrogens (0.625 mg). For years now we have been administering to older women lower estrogen doses and, moreover, we have at our disposal preparations with modern gestagens (dydrogesterone, dienogest) or tibolone.

Keywords: WHI – estrogens – tibolone – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2004;9(1):16–17

Adresa: MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc., Lékařský dům Praha 7, a. s., Centrum klimakterické medicíny, Janovského 48, 170 00 Praha 7, tel.: 220 808 706, 220 808 076, e-mail: jenicsek@ld.cz

Došlo do redakce: 25. 9. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Již více jak rok diskutuje odborná veřejnost na celém světě o výsledcích studie WHI [1] a důvodech ukončení jednoho ramene studie. Doba nekritického přijímání hormonální substituční léčby (HRT) je nenávratně pryč a znovu se dnes zvažují indikace v porovnání s možnými riziky a nežádoucími účinky. Diskuze v odborném tisku potvrdila předchozí stanoviska k rizikům hormonální léčby a ukázala na slabá místa provedené studie a na nemožnost aplikovat automaticky výsledky studie na celou populaci postmenopauzálních žen a celou HRT.

HRT je kauzální terapií všech stavů spojených s deficitem estrogenů. U některých akutních potíží jí lze nahradit nehormonálními prostředky, nikoliv však se stejnou účinností. K ovlivnění osteoporózy můžeme volit jinou léčbu, tím ale nepůsobíme na další symptomy estrogenního deficitu. Reálný rozvoj použití HRT slibují preparáty s nízkými dávkami hormonů nebo s nově připravenými gestageny a také tibolon.

WHI (Women's Health Initiative)

WHI je randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité slepá studie, která hodnotí efekt kombinované estrogen-gestagenní terapie a estrogenní terapie u postmenopauzálních žen. Po 5,2 letech bylo předčasně ukončeno rameno estrogen-gestagenní terapie pro zvýšení rizika karcinomu prsu, zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění a pro zvýšení rizika tromboembolizmu. WHI ale nebyla prováděna se zdravými postmenopauzálními ženami. 35 % bylo léčeno pro hypertenzi, 35 % mělo nadváhu, 34 % bylo obézních, 4 % byly diabetičky a 12,5 % mělo vyšší hladinu cholesterolu.

Asi 25 % žen již před randomizací užívalo v minulosti nebo těsně před randomizací různou dobu HRT (i více jak 10 let). Zvýšené riziko karcinomu prsu bylo zaznamenáno právě u nich. Výsledky nelze podle mého názoru uplatnit na všechny ženy, protože i 79letá žena užívala ve studii stejnou dávku jako žena 50letá! Průměrný věk žen ve studii byl 63 let!

V průběhu roku 2003 byly uveřejněny některé další publikace s populací žen WHI, ve kterých byla podrobně analyzována data zaměřená na kvalitu života [2], výskyt demence a Alzheimerovy choroby [3,4], rakoviny prsu [5] a vlivu kombinované terapie estrogenem a progestinem na četnost výskytu cévních mozkových příhod [6]. Musím říci, že závěry a klinická doporučení studií na populaci žen ze studie WHI mě naplňovaly hrůzou. Pro populaci, kterou běžně neléčíme HRT, byla dávana doporučení, se kterými nelze souhlasit! V červenci 2003 vyšel jeden z mála komentářů, který racionálním způsobem zhodnotil roli HRT v současné medicíně a výsledky posledních studií včetně WHI. Autorem byl dr. Hendrix, jeden z členů týmu WHI [7].

Výsledky nelze automaticky uplatňovat i na jiné preparáty (různé gestageny a čistý estrogen) a aplikační formy (transdermální, nasální i perorální). Důležitá je individualizace léčby, která již má své místo v našich ordinacích. Nelze zveličovat možná rizika HRT na základě studií s populací, se kterou se ve svých ordinacích běžně nesetkáváme.

Tibolon

Tibolon je syntetický analog steroidů, který má estrogenní, gestagenní i androgenní aktivitu. STEAR (Selective Tissue Estrogenic

Activity Regulators) je nová skupina léčiv, jejímž představitelem je právě tibolon.

Po podání se tibolon metabolizuje na aktivní metabolity, které se koncentrují v tkáních, aktivně ovlivňují kostní hmotu a klimakterické symptomy bez stimulace endometria a prsní tkáň. Tibolon a jeho aktivní metabolity působí agonisticky prostřednictvím steroidních receptorů (ER, PR, AR) cestou regulace enzymů a tkáňově specifickým metabolismem. Tibolon a jeho metabolity inhibují produkci aktivních estrogenů v prsu hlavně inhibicí sulfatázové aktivity a stimulací sulfotransferázové aktivity. Tibolon redukuje hladiny biologicky aktivních estrogenů v prsu. Inhibiční efekt tibolonu na sulfatázu v prsu je tkáňově selektivní. Výsledkem metabolismu tibolonu v prsu je nižší výskyt napětí prsou při léčbě než klasická HRT a menší mamografická denzita prsu, která může zhoršovat možnosti diagnostiky karcinomu prsu. Sulfatáza v kosti není inhibována. Tibolon zvyšuje denzitu kostního minerálu snížením kostního obratu a působí jako účinná prevence osteoporózy podobným způsobem jako estrogen [8]. Tibolon se přibližuje profilu ideálního produktu pro prevenci kostních ztrát u postmenopauzálních žen.

Závěr

Moderní preparáty prokazatelně poskytují účinnou úlevu od menopauzálních příznaků a jsou dobře tolerovány. Dle mého názoru mají pevné místo v péči o ženy a zabraňují úbytku kostní hmoty.

Není na místě přílišné zdůrazňování možných nežádoucích účinků, ale spíše zamyšlení jak estrogeny a tibolon využít v kombinaci s dalšími prostředky k léčbě osteoporózy ku prospěchu našich pacientek.

Literatura

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321–333.
2. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of Estrogen plus Progestin on Health-Related Quality of Life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–1854.
3. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2651–2662.
4. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of Estrogen plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2663–2671.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
6. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. WHI Investigators. Effect of Estrogen plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women, The Women's Health Initiative: a Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:2673–2684.
7. Hendrix SL. Hormone therapy: evolving concepts. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:464–8.
8. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2,5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:226–42.

inzerát Biomin