

Původní článek

Desetileté sledování postmenopauzálních žen s dlouhodobou kontinuální kombinovanou hormonální substituční terapií – nové poznatky o bezpečnosti a kvalitě života

Jorma Heikkinen¹, Raija Vaheri² a Ulla Timonen²

¹ Diákonský ústav města Oulu (Oulun Diakonissalaitos/Oulu Deaconess Institute), Isokatu, Oulu, Finsko

² Orion Pharma, Espoo, Finsko

(A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: update of safety and quality-of-life findings) *J Br Menopause Soc* 2006;**12**(3):115–25

Souhrn

Cíl: Vyhodnotit bezpečnost a kvalitu života ve vztahu k zdravotnímu stavu (HRQOL – health-related quality of life) při používání kontinuální kombinované hormonální substituční terapie (ccHRT – continuous combined hormone replacement therapy) estradiolvalerátem a medroxyprogesteronacetátem (E₂V/MPA) po dobu 9 let a při kontrole za 1 rok po vysazení této léčby.

Uspořádání studie: Celkem 419 žen bylo randomizováno do jedné ze čtyř léčebných skupin: a) 1 mg E₂V/2,5 mg MPA 1x denně (skupina 1 + 2,5 mg); b) 1 mg E₂V/5 mg MPA 1x denně (skupina 1 + 5 mg); c) 2 mg E₂V/2,5 mg MPA 1x denně (skupina 2 + 2,5 mg); d) 2 mg E₂V/5 mg MPA 1x denně (skupina 2 + 5 mg) (Indivina[®], Orion Pharma). V posledních 6 měsících dostávaly všechny ženy dávku 1 + 2,5 mg. Dávka 2 + 2,5 mg byla na konci 7. roku vysazena. Po 7. roce pokračovalo v léčbě 198 žen.

Výsledky: Roční procentuální míry výskytu kardiovaskulárních příhod, cévních mozkových příhod, karcinomu prsu a endometria byly nižší než hodnoty celostátního výskytu těchto chorob ve Finsku a hodnoty udávané ve studii Women's Health Initiative (WHI). Při dávce 1 + 2,5 mg ani po vysazení ccHRT se nevyskytly žádné závažné nežádoucí příhody.

Výskyt klimakterických symptomů zůstal po snížení dávky významně pod hodnotami na začátku studie; některé příznaky se po vysazení ccHRT vrátily. Hodnoty HRQOL se při ccHRT významně zlepšily, včetně depresivní nálady, úzkosti, vnímání zdravotního stavu a zájmu o sex, a to bez ohledu na dávku. Skóre na stupnici hodnotící každodenní fungování a radost

(Q-LES-Q) se mezi 7. a 9. rokem zlepšilo. U žen neléčených ccHRT se při kontrole toto skóre zhoršilo.

Závěry: Nižší dávky HRT byly z hlediska zmírnění klimakterických symptomů a hodnocení HRQOL stejně účinné jako dávky vyšší a byly bezpečnější. Po vysazení ccHRT byla spokojenost pacientek rozdílná a 15 % si zvolilo pokračování nebo opětné zahájení HRT. V období sledování bez léčby znovu zahájilo užívání ccHRT 7 % žen. Tyto nálezy podporují potřebu individuálního přístupu k léčebným doporučením.

Klíčová slova: bezpečnost, estradiolvalerát, kontinuální kombinovaná léčba nízkými dávkami estrogenu a gestagenu, kvalita života, medroxyprogesteronacetát

Úvod

Dlouhodobá bezpečnost hormonální substituční terapie (HRT – hormone replacement therapy) je předmětem diskusí od zveřejnění některých výsledků velkých klinických studií, které neprokázaly významný zdravotní přínos, obecně této léčbě připisovaný, včetně studie Women's Health Initiative (WHI). Následkem kombinace negativních faktorů řešitelé studie WHI dospěli k závěru, že rizika spojená s léčbou estrogenu a gestagenu (ccHRT – kontinuální kombinovaná HRT) převažují nad všemi jejími přínosy a studie byla předčasně ukončena bez ohledu na to, že v léčebné skupině byl zaznamenán nižší výskyt zlomenin v oblasti kyčle a karcinomu tlustého střeva.¹ Ve větvi studie, v níž byl podáván pouze estrogen, však poměr rizika u mladších žen (ve věku 50–59 let) poukázal na nižší riziko vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS).² Studie Nurses' Health Study prokázala, že kardiovaskulární riziko může být ovlivněno věkem ženy v době zahájení HRT a věkem při nástupu menopauzy.³ Zahájení HRT v období blízkém nástupu

Adresa pro korespondenci: **Raija Vaheri**, Orion Pharma,
PO Box 65, 02101 Espoo, Finsko
e-mail: raija.vaheri@orionpharma.com

menopauzy významně snížilo riziko ICHS. Pokud byla ve skupině žen demograficky srovnatelné s ženami ve studii WHI léčba zahájena po 10 letech a déle po nástupu menopauzy, nebyl rovněž ve studii Nurses' Health Study prokázán vztah mezi ICHS a HRT.

Příslušná doporučení nyní uvádějí, aby byla HRT zahájena v době, kdy je zapotřebí dosáhnout významného ústupu klimakterických symptomů, čehož by mělo být docíleno nejnižší účinnou dávkou HRT.⁴⁻⁶ Zdá se, že názory na léčbu se shodují v tom, že nejvhodnější je individuální přístup k volbě HRT, pomocí kterého se dosáhne účinného klinického zvládnutí symptomů spojených s menopauzou.

V naší studii jsme na jednom finském pracovišti sledovali po dobu 9 let bezpečnost ccHRT a vliv vysazení této léčby při kontrolách za 1 rok. Studie byla zahájena v roce 1994, kdy bylo 419 žen, které byly postmenopauzální po dobu nejméně 3 let, náhodným výběrem zařazeno do skupin s malými nebo středně velkými dávkami ccHRT. Uspořádání studie a nálezy týkající se účinnosti a bezpečnosti po 7 letech léčby byly zveřejněny v jiných publikacích.^{7,8} Vzhledem k tomu, že ženy ve skupině s nejnižší dávkou reagovaly na léčbu velmi dobře, byl na konci 7. roku protokol studie doplněn o zahájení postupného vysazování oproti původně zamýšlenému náhlému ukončení ccHRT u žen užívajících vyšší dávky. Proto byly v posledních 6 měsících studie všechny ženy léčeny nejnižší dávkou HRT.

Tato práce přináší aktualizované poznatky o dlouhodobé bezpečnosti léčby a dále uvádí údaje o vlivu snížení dávkování HRT a výsledky sledování za 1 rok po vysazení dlouhodobé HRT. V konečném stadiu studie byl kladen důraz na klinicky významné příhody v průběhu dlouhodobého sledování, na postmenopauzální symptomy a na kvalitu života v souvislosti se zdravotním stavem (HRQOL – health-related quality of life). V předcházejících publikacích jsme uvedli nálezy získané v této studii pomocí Nottingham Health Profile a dotazníku 15D, které ukazovaly, že v porovnání s obecnou populací měly sledované ženy po 6 a 9 letech užívání HRT významně vyšší kvalitu života.^{9,10} Tentokrát bylo cílem naší práce pomocí analýzy údajů z HRQOL z posledních 2 let podávání zkoumané HRT a po 1 roce sledování bez léčby stanovit kvalitu života u žen, které dokončily studii, a dále sledovat vliv vysazení dlouhodobé ccHRT.

Metodika

Uspořádání studie

Jednalo se o dlouhodobou randomizovanou studii prováděnou na jednom pracovišti v severním Finsku, při které se porovnávaly 4 dávkovací kombinace estradiolvalerátu a medroxyprogesteronacetátu (E₂V/MPA) (Indivina[®], Orion Pharma, Finsko) podávané jako ccHRT po dobu 9 let, s kontrolní návštěvou za 1 rok po vysazení HRT.

Uspořádání studie bylo publikováno v jiných pracích.^{7,8}

Zkoumané léky se podávaly 1x denně podle tohoto schématu:

- 1 mg E₂V/2,5 mg MPA (skupina 1 + 2,5 mg)
- 1 mg E₂V/5 mg MPA (skupina 1 + 5 mg)
- 2 mg E₂V/2,5 mg MPA (skupina 2 + 2,5 mg)
- 2 mg E₂V/5 mg MPA (skupina 2 + 5 mg)

V posledních 6 měsících studie byly všechny ženy léčeny dávkou 1 + 2,5 mg. Dávkování 2 + 2,5 mg vylo na konci 7. roku vysazeno, protože výroba této dávkovací kombinace byla zastavena. Všechny ženy z této dávkovací skupiny musely

být ze studie vyřazeny. Uspořádání účastnic ve studii je uvedeno na obrázku 1.

Studie byla prováděna v souladu s Helsinskou deklarací a jejími dodatky a se zásadami „správné klinické praxe“ pro Evropskou unii. Protokol a jeho dodatky byly schváleny etickými komisemi Diákonského ústavu města Oulu (Oulun Diakonissalaitos/Oulu Deaconess Institute) a Nemocničního komplexu Severní Ostrobotnie (Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri/Hospital District of Northern Ostrobothnia). Všechny ženy poskytl informovaný souhlas při zahájení studie a dále v ročních intervalech, jelikož studie byla každý rok prodlužována.

Vyhodnocení studie

Bezpečnost a snášenlivost

Výsledky získané v prvních 7 letech této studie byly publikovány v jiné práci.⁷ Další vyhodnocení bylo provedeno na konci 7., 8. a 9. roku a při kontrole za 1 rok po vysazení léčby. U žen ve skupinách s vyšším dávkováním bylo vyhodnocení provedeno po přibližně 8,5 letech, a to bezprostředně před snížením dávky HRT a opět za 3 měsíce po snížení dávky.

V průběhu studie byly zaznamenávány nežádoucí příhody, a to na základě spontánního hlášení pacientkami nebo aktivním dotazováním.⁸ Během ročního sledování po vysazení HRT byly zaznamenávány pouze závažné klinicky významné příhody, které potenciálně souvisely s dlouhodobou zkoumanou ccHRT, jako je například infarkt myokardu (IM), hluboká žilní trombóza, plicní embolie, karcinom prsu a další malignity.

V ročních intervalech se provádělo gynekologické vyšetření (vaginální sonografií se hodnotila tloušťka endometria a byly prováděny biopsie endometria, přičemž vzorky posuzovali 3 nezávislí patologové – podrobnosti uvádíme v předcházející práci).⁸

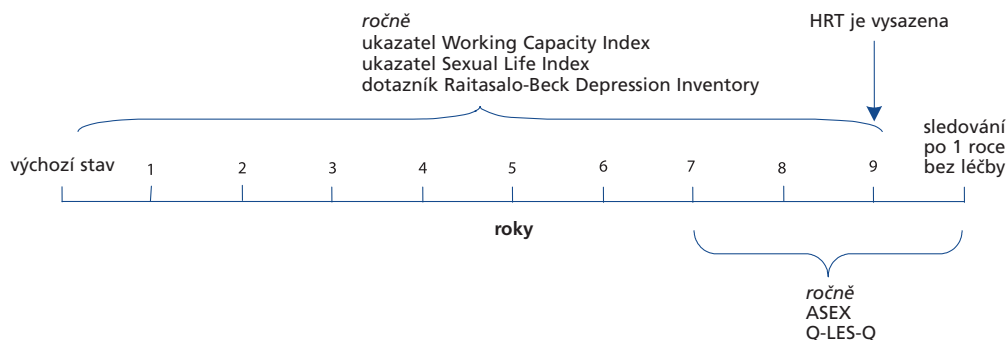
Klimakterické symptomy a kontrola krvácení

K dalším hodnoceným parametrům studie patřily denní profil krvácení a klimakterické symptomy (návaly, pocení, nespavost a projevy z atrofie vaginální sliznice). Klimakterické symptomy byly hodnoceny během studie pomocí vizuální analogové škály (VAS: 0–100 mm, kde 0 = žádné symptomy a 100 = nejhorší představitelné symptomy) a pomocí dotazníku pacientky po ročním sledování po ukončení léčby, kde pacientky uváděly svůj názor ve formě volného textu.

Kvalita života

Hodnocení pomocí validovaného dotazníku HRQOL bylo prováděno při zahájení studie a podle schématu na obrázku 2.

- Upravený dotazník Raitasalo-Beck Depression Inventory (R-BDI) obsahoval otázky týkající se depresivní nálady, úzkosti, sebedůvěry, vnímání zdravotního stavu a zájmu o sex a porovnával současný stav s největším zájmem o sex kdykoli v minulosti.¹¹
- Ukazatel sexuálního života (Sexual Life Index) je nepublikovaný dotazník se 17 položkami, který vytvořil J. Heikkinen a který se týká sexuálního života u žen a zájmu o sex. Porovnává současný stav s největším zájmem o sex kdykoli v minulosti.
- Upravený ukazatel pracovní kapacity (Working Capacity Index), vyvinutý v Helsinském ústavu pracovního lékařství (Työterveyslaitos/Finnish Institute of Occupational Health in Helsinki), hodnotí individuální vnímání pracovní kapacity v porovnání s jejím nejlepším hodnocením kdykoli



Obrázek 2 Rozvrh provádění hodnocení kvality života ve vztahu k zdravotnímu stavu (health-related quality of life, HRQOL)

v minulosti, fyzické a psychické požadavky na práci, očekávání týkající se schopnosti práce v budoucnu a duševní zdroje obecně (radost z každodenních aktivit, stupeň aktivity a očekávání).¹²

Tato hodnocení se prováděla každoročně. Od 7. roku a při kontrole za 1 rok po vysazení léčby vyplňovaly pacientky dotazník o kvalitě života z hlediska radosti a uspokojení (Q-LES-Q – Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) a Arizonskou stupnici sexuálních zkušeností (ASEX – Arizona Sexual Experience Scale).^{13,14} Dotazník Q-LES-Q obsahuje položky týkající se tělesného zdraví, nálady, práce, domácích činností, společenských a rodinných vztahů, aktivit ve volném čase, schopnosti fungovat v každodenním životě, sexuální výkonnosti, ekonomické situace, životní situace a problematiky bydlení, schopnosti cestovat a představ o práci či zálibách. Stupnice ASEX kvantifikuje sexuální dysfunkci, schopnost dosáhnout orgasmu a spokojenost v sexu za minulý týden.

Statistické metody

Do hodnocení bezpečnosti bylo zařazeno všech 419 randomizovaných a léčených žen (viz obr. 1). Do analýzy HRQOL, klimakterických symptomů a krvácení bylo zařazeno 198 žen, které pokračovaly ve studii po 7. roce. Pro kontinuální

proměnné byly vypočítány parametry deskriptivní statistiky – průměr a směrodatná odchylka (SD – standard deviation). Rozdíly mezi skupinami, časové body a použití ccHRT v období dalšího sledování po vysazení léčby byly vypočteny pomocí analýzy variance pro opakovaná měření (RM ANOVA) nebo neparametrického Wilcoxonova testu. Pro kategorizované proměnné byl vypočítán počet a podíl pacientek. Rozdíly mezi skupinami byly analyzovány pomocí Pearsonovy χ^2 -statistiky. Pro všechny statistické testy byla použita hladina významnosti 0,05 (dvostranná) a pro všechny výpočty byly použity 95% intervaly spolehlivosti (CI – confidence interval). Všechny statistické analýzy byly provedeny s použitím softwaru SAS, verze 8.2 (SAS Institute Inc., Severní Karolína, USA).

Roční incidence byly vypočítány vydělením počtu pacientek s významnými klinickými příhodami počtem patientských let. Údaje o celostátní incidenci ve Finsku byly získány ze státních registrů na základě registrů propuštění z nemocnic, které zpracovává finské Národní centrum pro výzkum a vývoj v oblasti zdravotnictví a sociální péče (Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämiskeskus/National Research and Development Centre for Welfare and Health) [cévní mozkové příhody (CMP), akutní IM, zlomeniny, hluboká žilní trombóza a plicní embolie], Centrální statistický úřad (Tilastokeskus/Central Statistic Office) (údaje o mortalitě) a Finský onkologický registr (Suomen Syöpärekisteri/Finnish Cancer Register) (údaje o karcinomech).

Tabulka 1 Demografické charakteristiky při zahájení studie a užívání HRT u pacientek, které pokračovaly ve studii po konci 7. roku

Charakteristika	Léčebná skupina			Celkem (n = 198)
	1 + 2,5 mg (n = 59)	1 + 5 mg (n = 47)	2 + 5 mg (n = 92)	
<i>Demografické charakteristiky při zahájení studie</i>				
Věk, roky, průměr (SD)	56,1 (2,03)	56,7 (1,98)	56,1 (2,00)	56,2 (2,00)
Věk při menopauze, roky, průměr (SD)	49,5 (2,28)	49,0 (3,28)	48,8 (3,16)	49,1 (2,95)
Doba od nástupu menopauzy, roky, průměr (SD)	6,6 (2,64)	7,7 (3,40)	7,3 (2,95)	7,0 (2,99)
BMI, kg/m ² , průměr (SD)	25,4 (2,90)	25,0 (2,73)	25,5 (3,02)	25,3 (2,91)
Hmotnost, kg, průměr (SD)	65,6 (8,20)	65,4 (9,10)	66,0 (9,05)	65,7 (8,78)
Výška, cm, průměr (SD)	160,7 (5,42)	161,5 (4,92)	160,8 (6,38)	161,0 (5,76)
Kuřačky, n (%)	7 (11,9%)	6 (12,8%)	9 (9,8%)	22 (11,1%)
<i>Užívání HRT</i>				
Předchozí užívání HRT, n (%)	35 (59,3%)	24 (51,1%)	47 (51,1%)	106 (53,5%)
Délka předchozího užívání HRT, roky, průměr (SD)	4,4 (2,45)	4,9 (2,38)	4,0 (2,70)	4,3 (2,55)
Délka léčby zkoumanou HRT, roky, průměr (SD)	8,2 (0,41)	8,4 (0,35)	8,4 (0,38)	8,3 (0,39)

Mezi jednotlivými skupinami nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly z hlediska demografických charakteristik při zahájení studie. BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index)

Tabulka 2 Závažné klinické výsledné ukazatele během 9 let užívání ccHRT (n = 419 při zahájení studie)

Závažná nežádoucí příhoda	Rok									Celkem, 1.–9. rok ^a	Roční procentuální míra ^b	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		Tato studie	Finsko
Úmrtí	1	–	1	1	–	–	–	–	–	3	0,12	–
Kardiovaskulární příhody	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0,00	0,21 ^c
Cerebrovaskulární příhody cévní mozková příhoda	–	1	–	–	1	1	1	–	1	5	0,21	0,18
Tromboembolické příhody												
hluboká žilní trombóza	–	–	1	–	1	–	1	1	–	4	0,16	0,02 ^d
plicní embolie	–	–	–	–	1	–	–	–	2	3	0,12	0,07
Karcinomy												
prsu	–	1	1	1	1	–	4	–	1	9	0,37	0,36
ovaria	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1	0,04	0,47
endometria	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0,00	0,84
žlučvodů	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,04	ND

^a Průměrná doba sledování: 70,5 měsíců (SD: 38,4)

^b Během 9letého léčebného období; údaje pro finskou populaci pocházejí ze zdrojů uvedených v oddílu Metodika.

^c Roční procentuální míra pouze pro infarkt myokardu

^d Všechny kategorie hluboké žilní trombózy kromě plicní embolie

ND – není k dispozici

Výsledky

Rozložení pacientek a demografická charakteristika

Demografická charakteristika 419 žen při zahájení studie a jejich rozložení do 7. roku studie byly uvedeny v jiných publikacích.^{7,8} Rozložení pacientek a důvody jejich odstoupení ze studie do 9. roku studie a během sledování po vysazení léčby jsou uvedeny na obrázku 1. Z 279 žen randomizovaných do tří dávkovacích skupin, které pokračovaly ve studii až do konce 9. roku, jich pokračovalo ve studii po 7. roce 198 (71 %) a 9letou ccHRT dokončilo 180 (65 %) žen. Na konci studie činila průměrná délka ccHRT u žen, které pokračovaly v léčbě po 7. roce studie, 8,3 let (SD: 0,39). Ročního sledování po vysazení léčby se nezúčastnily 4 ženy, které dokončily studii.

Tabulka 3 Klinické výsledné ukazatele podle dávkovacích skupin během 9letého léčebného období

Výsledný ukazatel	1 + 2,5 mg (n = 69)	1 + 5 mg (n = 70)	2 + 2,5 mg ^a (n = 140)	2 + 5 mg (n = 140)
Úmrtí	0	0	2	1
Cévní mozková příhoda	0	2	0	3
Hluboká žilní trombóza	0	1	2	1
Plicní embolie	0	1	2 ^b	0
Karcinomy				
prsu	0	3	1	5
endometria	0	0	0	0
ovaria	0	0	1	0
žlučvodů	0	0	1	0

^a Všechny pacientky léčené dávkou 2 + 2,5 mg ukončily studii na konci 7. roku, kdy byla ukončena výroba této síly léku.

^b Jedna pacientka v dávkovací skupině 2 + 2,5 mg měla po ukončení léčby na konci 7. roku plicní embolii (je zařazena v tabulce).

U žen, které pokračovaly ve studii po 7. roce, byly demografické charakteristiky v jednotlivých skupinách srovnatelné (tabulka 1).

Pokračovat v ccHRT po konci 9. roku studie nebo se vrátit během ročního sledování po vysazení léčby k ccHRT se rozhodlo celkem 27 (15,0 %) žen. Všechny tyto ženy se rozhodly pokračovat v ccHRT nejnižší dostupnou dávkou zkoumané HRT (dávkování 1 + 2,5 mg). Při kontrolní návštěvě po 1 roce sledování bez léčby se k ccHRT vrátilo dalších 12 (6,7 %) žen.

Bezpečnost a snášenlivost dlouhodobé ccHRT

Profily nežádoucích příhod zůstaly obdobné od konce 7. roku až do konce 9. roku studie jako tomu bylo dříve, přičemž počet příhod souvisejících s léčbou byl nízký.⁸ Roční incidence závažných klinických příhod během 9letého léčebného období jsou uvedeny v tabulce 2 a jejich shrnutí podle léčebných skupin je v tabulce 3. Roční procentuální míry byly porovnány pro ženy ve studii a ženy ve Finsku v průběhu celého 9letého observačního období.

Maligní onemocnění

Po 7. roce studie se vyskytl 1 další případ karcinomu prsu (tubulární karcinom II. stupně, pozitivita estrogenního receptoru, negativita progesteronového receptoru) u 62leté ženy léčené 9 let v dávkovací skupině 2 + 5 mg. Spolu s tímto případem se tedy vyskytl karcinom prsu během celé studie u 9 žen; 6 žen užívalo HRT již před zařazením do studie. Průměrná délka předchozí HRT byla u žen, u kterých se rozvinul karcinom prsu, 5,5 let (rozmezí 1,2–9,0 let) a u celé populace ve studii 4,3 roky (rozmezí 3 měsíce až 10 let). V době diagnózy karcinomu prsu se pohybovala celková délka HRT (předchozí HRT + léčba v rámci studie) u postižených žen v rozmezí 3–17 let.

U 3 dalších žen byla diagnostikována malignita nebo podezření na ni: jedna žena byla vyřazena ze studie pro karcinom žlučvodů po 6 měsících, další žena měla karcinom ovaria s metastázami do jater a byla vyřazena na konci 4. roku

studie a u třetí ženy bylo vysloveno podezření na jaterní malignitu na konci 7. roku studie (tato žena se však ztratila z dalšího sledování a konečnou histologii neznáme). Karcinom endometria se u žen ve studii nevyskytl.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody

Nevyskytly se žádné závažné kardiovaskulární příhody. Během 9letého observačního období činil roční podíl těchto příhod u žen ve Finsku 0,21 %. Po 7. roce studie byl zaznamenán jeden další případ CMP, což znamená celkem 5 případů za 9 let studie (roční podíl činil 0,21 %). Do konce 7. roku studie se vyskytly 3 případy hluboké žilní trombózy a 1 případ plicní embolie. Po 7. roce studie došlo k 1 případu hluboké žilní trombózy a 1 případu plicní embolie (viz tab. 2).

Bezpečnost s ohledem na endometrium

V prvním roce studie se zvětšila průměrná tloušťka endometria ve všech skupinách přibližně o 1 mm, přičemž tato tloušťka přetrvávala až do 9. roku studie.¹⁵ Vzorky biopsie endometria

v 8. a 9. roce prokázaly převážně atrofii (v 8. roce 94,9 % a v 9. roce 94,4 %). Ze vzorků, u nichž v 9. roce studie nebyla prokázána atrofie (10 vzorků), byla většina (8 vzorků) v I. třídě pro účinek estrogenu, progestogenu nebo estrogenu a progestogenu. Nebyly zjištěny žádné případy hyperplazie.

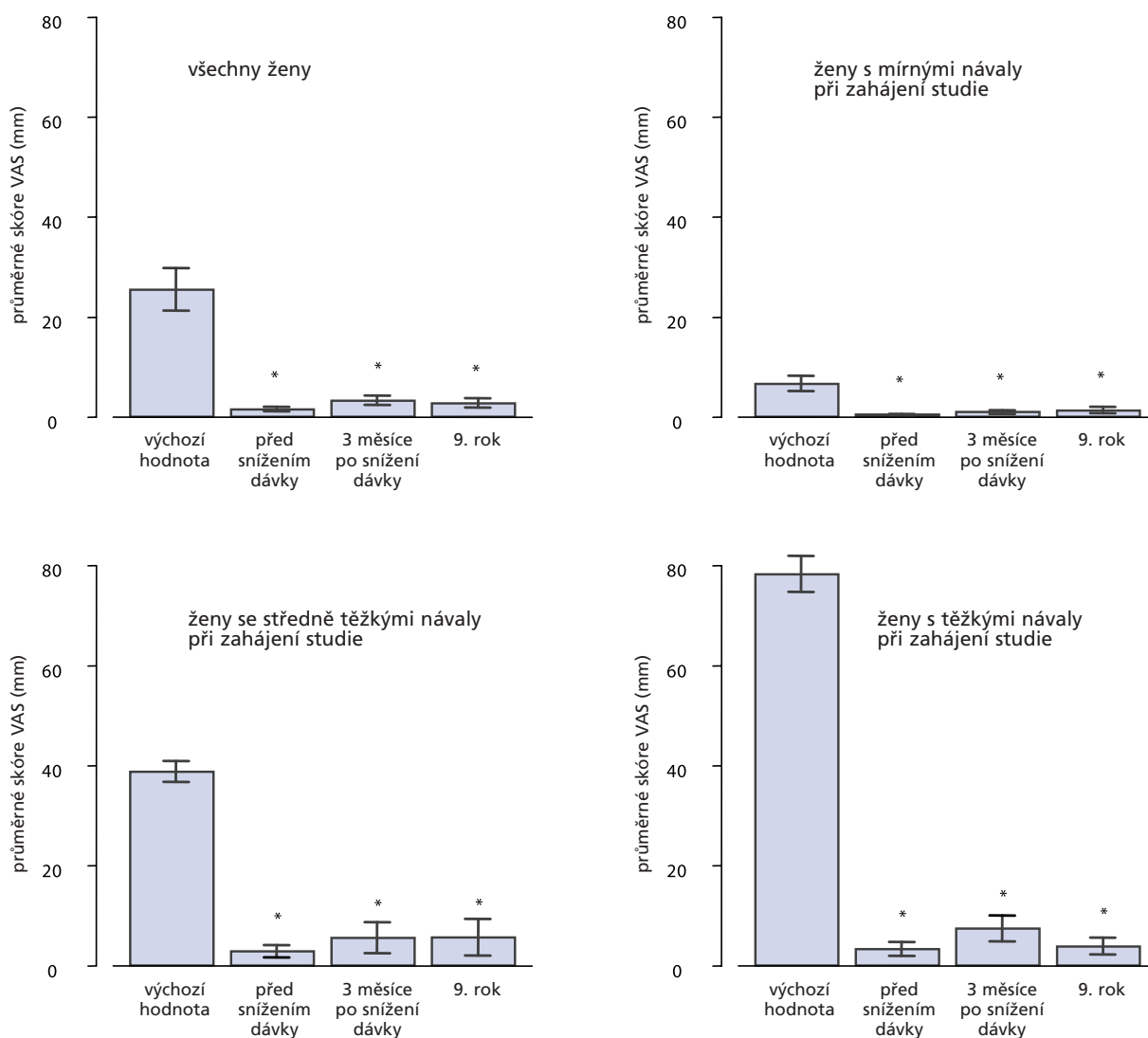
Vliv poklesu dávky cHRT a jejího vysazení

Významné klinické výsledky studie

Během ročního sledování po vysazení léčby se nevyskytly žádné závažné klinicky významné příhody. Klinicky významné příhody, které nebyly považovány za závažné, popřípadě se týkaly předchozí cHRT, byly hlášeny u 35 (19,4 %) žen. Jednalo se o 8 případů hypertenze, 6 zlomenin, 5 případů osteoporózy a 4 případy hypercholesterolemie.

Klimakterické symptomy

Při zahájení studie bylo průměrné skóre VAS pro klimakterické symptomy nízké, a to ≤ 30 mm ve všech skupinách. Nejintenzivnějšími symptomy zaznamenanými při zahájení studie (průměrné skóre VAS > 25 mm) byly návaly, pocení,



Obrázek 3 Klimakterické symptomy. Průměrné skóre VAS (SD) pro klimakterický symptom „návaly“ při zahájení studie, před snížením dávky, za 3 měsíce po snížení dávky a na konci 9. roku studie u všech žen a u žen s mírnými, středně těžkými a těžkými symptomy při zahájení studie. *Významná změna oproti hodnotě při zahájení studie.

Tabulka 4 Klimakterické symptomy – vliv snížení dávky na závažnost návalů, nespavosti, pocení a projevů z atrofie vaginální sliznice

Symptom	Výchozí hodnota	8. rok	Před snížením dávky	Po snížení dávky					9. rok
				1. týden	2. týden	3. týden	4. týden	3 měsíce	
Návaly									
<i>n</i>	198	183	123	126	126	126	125	121	175
Průměrné skóre VAS (SD)	28,0 (27,6)	1,9 (4,3)	1,3 (3,0)	1,4 (4,5)	2,5 (8,5)	1,9 (5,3)	1,8 (5,1)	2,6 (7,0)	2,3 (7,2)
Nespavost									
<i>n</i>	198	183	123	126	126	126	125	120	176
Průměrné skóre VAS (SD)	26,4(26,8)	6,5 (12,3)	7,9 (14,4)	4,1 (7,9)	5,1 (9,6)	4,7 (8,8)	4,7 (8,8)	5,0 (9,7)	5,0 (9,3)
Pocení									
<i>n</i>	197	184	124	127	126	126	125	119	176
Průměrné skóre VAS (SD)	29,5 (29,1)	4,6 (9,7)	3,9 (10,9)	3,5 (10,4)	3,6 (11,0)	3,7 (10,5)	3,7 (10,4)	4,4 (11,6)	4,4 (10,1)
Projevy z atrofie vaginální sliznice									
<i>n</i>	196	182	122	126	126	126	125	119	174
Průměrné skóre VAS (SD)	32,9 (29,1)	8,4 (18,2)	7,1 (15,5)	4,5 (10,7)	4,6 (10,0)	4,9 (11,1)	5,3 (12,0)	6,5 (12,6)	5,6 (11,9)

symptomy z atrofie vaginální sliznice a nespavost. Jak jsme již uvedli, podáváním ccHRT došlo k výraznému ústupu všech symptomů – během 3 měsíců od zahájení ccHRT se zmírnily téměř k nule, a to bez ohledu na jejich závažnost při zahájení studie, což znázorňuje příklad návalů na obrázku 3. Ke konci 7. roku studie nebyl přítomen statisticky významný rozdíl ve skóre VAS mezi režimy s vyššími a nižšími dávkami a tento stav pokračoval až do konce 9. roku studie.⁷

Po snížení dávky ccHRT u žen ve skupinách 1 + 5 mg a 2 + 5 mg nebyl zaznamenán klinicky významný účinek na průměrné skóre VAS pro tyto klimakterické symptomy: návaly, pocení, nespavost nebo projevy atrofie vaginální sliznice (tabulka 4), což naznačuje, že ženy mohly bezpečně přejít na nižší dávku ccHRT, aniž by došlo k recidivě symptomů. U žen, které trpěly při zahájení studie těžkými symptomy (17,2 % žen se skóre VAS > 60 mm), došlo k mírnému zhoršení symptomů, například návalů (viz obr. 3). Průměrná skóre VAS však zůstala významně nižší než při zahájení studie. Ve skupině 2 + 5 mg bylo po snížení dávky významné pouze mírné zesílení návalů; zlepšení oproti výchozímu skóre VAS však zůstalo statisticky významné ($p < 0,0001$).

Na konci ročního sledování po vysazení léčby došlo podle odpovědí v dotazníku u 83 (47,2 %) žen k recidivě klimakterických symptomů. Symptomy, které nejčastěji recidivovaly, a bylo proto nutné opět nasadit ccHRT, byly pocení, poruchy nálady, změny v kvalitě života a poruchy spánku.

Děložní krvácení

Děložní krvácení se vyskytovalo nejčastěji v prvních 3 měsících ccHRT a poté se délka krvácení i jeho intenzita snížily.⁷ Od 1. do 9. roku byly krvácivé poruchy velmi vzácné.

V měsíci bezprostředně po snížení dávky ccHRT došlo k mírnému, avšak nevýznamnému vzestupu incidence krvácení ve skupině 2 + 5 mg (z 1,1 % na 8,5 %), která se v následujících 5 měsících navrátila na úroveň před snížením dávky. Po snížení dávky udávala zesílení krvácení (v prvním měsíci 4 dny) pouze 1 žena ve skupině 1 + 5 mg. Intenzita krvácení před snížením dávky byla maximálně „špinění“ a ženy ve studii je udávaly méně často (incidence v měsíci před snížením dávky 1,0 %). V průběhu 2 měsíců po snížení dávky došlo k přechodnému zvýšení maximální intenzity krvácení na „malé“ krvácení (incidence v prvním měsíci 1,1 % a ve

druhém měsíci 0,6 %). Poté maximální intenzita krvácení patřila do kategorie „špinění“, a to až do konce 9. roku studie.

Dlouhodobá HRQOL

Při hodnocení HRQOL došlo k významnému zlepšení nálady (podle modifikovaného dotazníku Raitasalo-Beck Depression Inventory). U všech žen došlo v hodnocení depresivní nálady, stupně úzkosti, vnímání zdravotního stavu a zájmu o sex ke zlepšení oproti výchozím hodnotám do 1. roku studie a toto zlepšení přetrvávalo až do 9. roku studie (obrázek 4).

Při zahájení studie mělo kolem 75 % žen buď snížený zájem o sex, nebo úplnou ztrátu zájmu (podle hodnocení ukazatele Sexual Life Index). Při léčbě ccHRT došlo k významnému zlepšení oproti výchozím hodnotám do 1. roku a při všech následných měřeních ukazatele až do 9. roku studie (průměrná změna do 9. roku studie $-2,57$; 95% CI: $-3,66$ až $-1,49$; $p < 0,0001$).

Významné zlepšení do 9. roku studie bylo pozorováno ve všech dávkovacích skupinách.

Přístup žen k práci (celkové skóre podle ukazatele Working Capacity Index) se v podstatě po celou dobu studie nezměnilo; při porovnání výchozích hodnot a hodnot na konci 9. roku studie byly zjevné malé změny, které však nebyly významné.

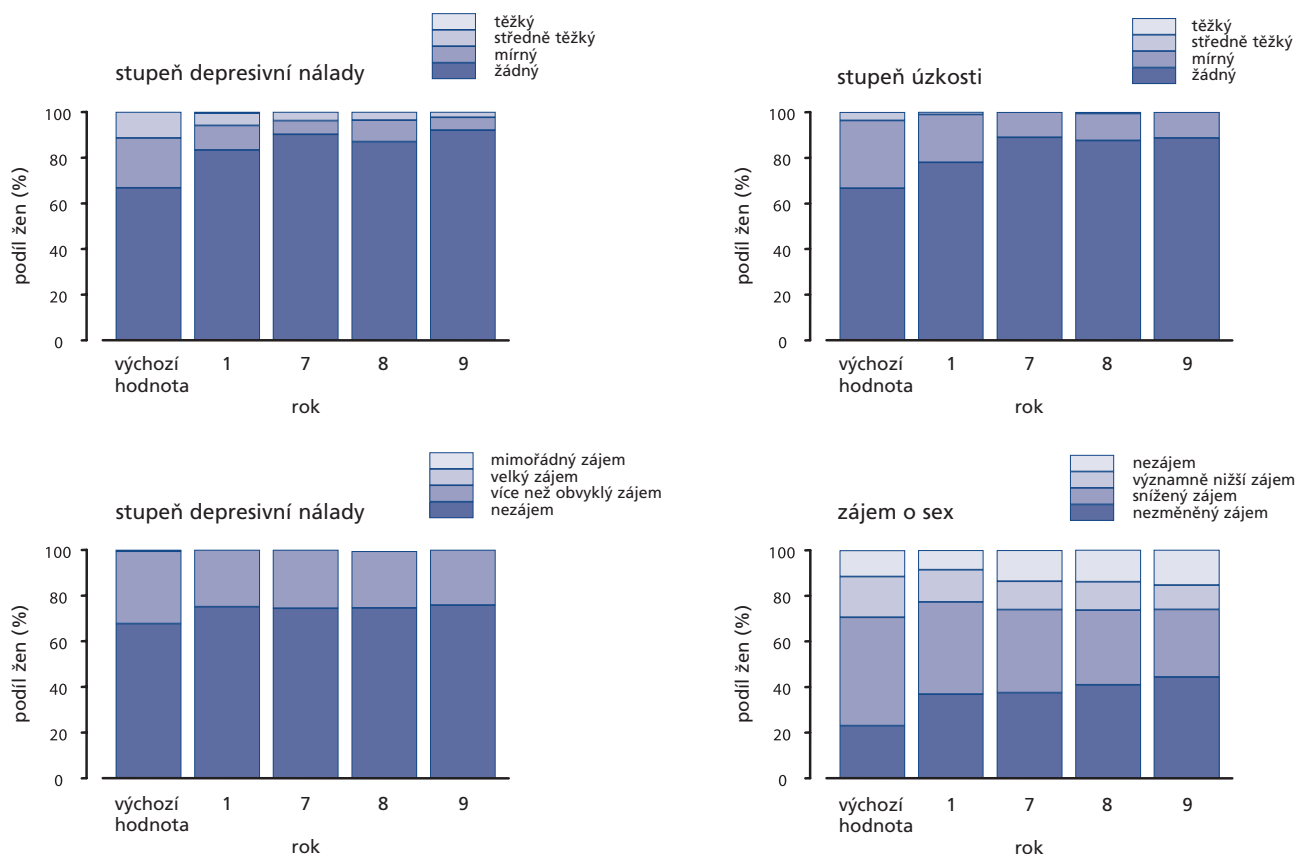
Vliv vysazení dlouhodobé ccHRT na HRQOL

Q-LES-Q

U všech žen a ve všech skupinách se celkové skóre Q-LES-Q od 7. roku do 9. roku studie nezměnilo nebo se zvýšilo (tabulka 5). Po vysazení ccHRT došlo k celkovému zhoršení skóre HRQOL (průměrný pokles $-2,3$; SD: 9,15) při významném zhoršení všech jednotlivých položek skóre kromě zájmu o sex (obrázek 5). Tyto změny byly dány zejména významným zhoršením skóre u žen, které neutilizovaly ccHRT v období sledování ($p = 0,0003$); u žen, které pokračovaly v ccHRT v období sledování, zlepšení přetrvávalo (průměrná změna $+2,9$; SD: 8,51; $p = 0,2717$). Podobné změny byly pozorovány ve všech léčebných skupinách (viz tab. 5).

ASEX

U žen léčených dávkou 1 + 2,5 mg bylo v období léčby ccHRT nejlepší (nejnižší) skóre ASEX, a to v 7. i v 9. roce studie. Průměrné skóre v 9. roce studie bylo ve skupině 1 + 2,5 mg



Obrázek 4 Výsledky dotazníku Raitasalo-Beck Depression Inventory – účinek HRT na depresivní náladu, úzkost, vnímání zdravotního stavu a zájem o sex

21,3 (SD: 5,8), ve skupině 1 + 5 mg 23,3 (SD: 5,9) a ve skupině 2 + 5 mg 22,9 (SD: 5,4). Skóre pro všechny ženy po 7. roce studie činilo 22,5 (SD: 5,7).

Po vysazení ccHRT byla pozorována malá změna skóre ASEX. Po 7. roce bylo obecně spokojeno se sexuálním životem

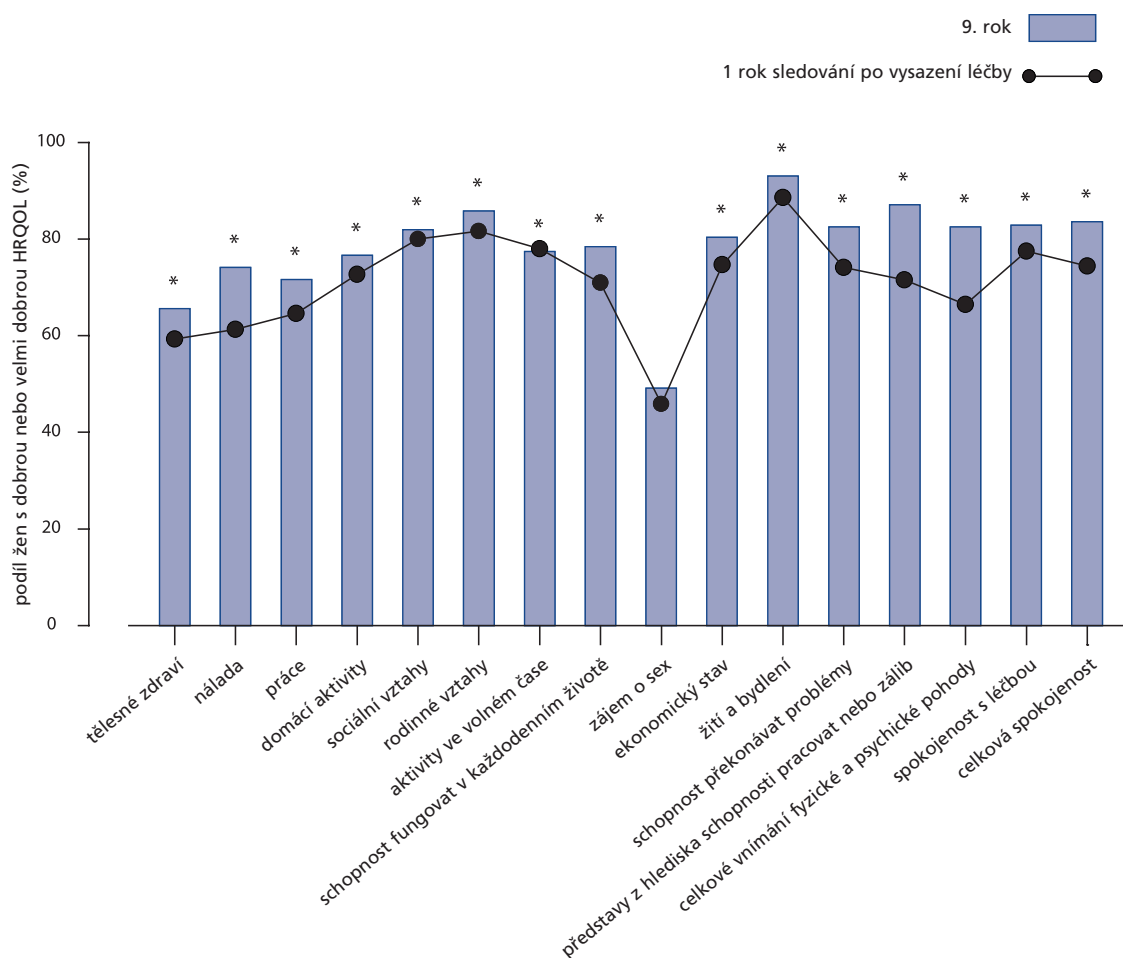
(kategorie mimořádně, velmi nebo celkem spokojené) celkem 80 % žen, po 8. roce studie 83 % žen a po 9. roce studie 81 % žen, zatímco po ročním sledování tomu tak bylo u 83 % žen. Zhoršení skóre ASEX od konce 9. roku do konce období sledování po vysazení léčby (průměr 3,0; SD: 13,3) nebylo

Tabulka 5 Celkové skóre Q-LES-Q a změna od konce 9. roku studie až do konce období sledování u všech pacientek a podle užívání HRT na konci studie

Skupina	Užívání HRT po ukončení studie	Počet účastnic ^a	Průměrné celkové skóre Q-LES-Q				Průměrná (SD) změna od 9. roku po roční období sledování	Hodnota p ^b
			7. rok	8. rok	9. rok	Roční sledování		
Všechny pacientky	–	185	55,0 (11,82)	55,9 (10,55)	59,2 (9,34)	56,7 (9,79)	–2,3 (9,15)	0,6576
	ano	24	53,9 (12,03)	56,5 (10,64)	56,1 (9,23)	57,7 (10,00)	2,9 (8,51)	0,2717
	ne	161	56,2 (9,84)	55,8 (10,57)	59,7 (9,29)	56,5 (9,78)	–3,2 (8,99)	0,0003
1 + 2,5 mg	–	54	57,6 (8,97)	55,5 (10,71)	57,6 (10,05)	56,6 (9,68)	–1,1 (8,38)	
	ano	10	49,3 (12,24)	50,5 (10,57)	53,2 (7,95)	52,7 (9,38)	0,64 (4,80)	
	ne	44	56,3 (11,48)	56,9 (10,44)	58,7 (10,30)	57,9 (9,55)	–1,6 (9,21)	
1 + 5 mg	–	45	57,6 (8,97)	57,4 (10,14)	59,6 (8,60)	57,0 (9,64)	–2,6 (9,50)	
	ano	6	59,8 (7,68)	63,2 (8,23)	53,3 (9,46)	61,0 (6,29)	7,7 (11,41)	
	ne	39	57,3 (9,20)	56,6 (10,20)	60,6 (8,15)	56,4 (9,98)	–4,2 (8,22)	
2 + 5 mg	–	86	55,5 (9,57)	55,3 (10,70)	60,0 (9,23)	56,5 (10,05)	–2,8 (9,42)	
	ano	8	55,3 (13,35)	60,1 (8,37)	62,3 (8,63)	62,3 (10,42)	2,4 (9,71)	
	ne	78	55,6 (9,21)	54,8 (10,84)	59,8 (9,32)	55,8 (9,85)	–3,4 (9,28)	

^a Výchozí hodnota (7. rok studie)

^b Varianční analýza – porovnání hodnot na konci 9. roku studie s hodnotami po ročním období sledování po ukončení léčby



Obrázek 5 Podíl žen, které hodnotily u jednotlivých položek Q-LES-Q na konci 9. roku a po 1 roce sledování po ukončení léčby svou kvalitu života jako dobrou nebo velmi dobrou. Zhoršení skóre v tomto období bylo statisticky významné (* $p < 0,001$) u všech položek dotazníku Q-LES-Q kromě zájmu o sex.

statisticky významné a bylo obdobné bez ohledu na dávkovací skupinu nebo užívání HRT v tomto období. Z žen, které v období sledování nedostávaly HRT, nebyl u žen s pravidelným partnerem (60 %) v porovnání se všemi ženami pozorován žádný rozdíl ve skóre ASEX.

Dotazník na konci období sledování

Dotazník vyplnily všechny ženy, které se dostavily na kontrolní návštěvu. Všechny považovaly ccHRT za přínosnou léčbu z jednoho nebo i více hledisek; klimakterické symptomy byly pod kontrolou a spánek byl kvalitnější. Pacientky rovněž považovaly svou celkovou kvalitu života při užívání ccHRT za vyšší, měly více energie a lepší náladu a cítily se zdravější. Asi 10 % z těchto žen však udávalo i řadu nevýhod, a to zejména výskyt nežádoucích účinků (migréna, únavnost nebo pocení), kancerofobii a obavu z konfliktních zpráv z médií.

Diskuse

Cílem této analýzy bylo aktualizovat v randomizované klinické studii poznatky o dlouhodobých závažných klinických příhodách a prokázat účinky ccHRT na kvalitu života u žen v menopauze a důsledky snížení dávky a vysazení dlouhodobé ccHRT pro klimakterické symptomy a HRQOL.

Účelnost porovnání podílu příhod s celostátními hodnotami

výskytu závažných příhod a dokonce i s údaji z větších klinických studií, jako je WHI, je omezena relativně malou velikostí vzorku. Přesto je důležité si všimnout, že v této studii byla roční míra výskytu karcinomu prsu (0,37 %) jen o málo vyšší než celostátní incidence tohoto onemocnění ve Finsku (0,36 %) a nižší než roční míra uváděná u žen ve větví s estrogenem + progestinem ve studii WHI (0,61 %).¹⁶ Stejně jako ve většině studií s ccHRT, nebylo ani v této studii zjištěno vyšší riziko karcinomu endometria nebo endometriální hyperplazie. Roční procentuální míra karcinomu endometria byla významně nižší než míra vypočtená pro stejné období u žen ve Finsku.

S možnou výjimkou kardiovaskulárních příhod byla roční procentuální míra u jiných závažných klinických výsledných ukazatelů v souladu s předpokládanými hodnotami u žen léčených ccHRT. Porovnání procentuálních podílů v této studii s údaji ze studie WHI bylo pro naši studii příznivé, například roční procentuální míra pro výskyt CMP činila v naší studii 0,21 oproti hodnotě 0,31 pro všechny CMP u žen ve větví s estrogenem a progestogenem ve studii WHI a 0,24 u žen ve větví s placebem.¹⁷ Ženy v naší studii byly obecně mladší, štíhlejší a zdravější a v časnějších stádiích menopauzy, což jsou faktory, které mohou ovlivnit poměr rizika a přínosu při HRT a tím i rozdílnou míru příhod v této studii a ve studii WHI.^{1,18} Za povšimnutí stojí, že ve vztahu k užívání nejnižší dávky HRT nebyly žádné závažné klinické výsledné ukazatele.

Snížení dávky cHRT nemělo za následek žádné významné nežádoucí příhody. Ačkoli u malé skupiny žen byl pozorován přechodný mírný vzestup průlomového krvácení a mírný, avšak statisticky významný vzestup návalů, úroveň těchto symptomů zůstávala podstatně pod úrovní symptomů při zahájení studie a nebyla klinicky významná. Na konci studie byly její účastnice průměrně ve věku nad 65 let a byly po menopauze více než 10 let. Přesto si téměř polovina žen po vysazení HRT stěžovala na recidivu menopauzálních symptomů. Postupné snižování dávky před jejím vysazením nesnižilo výskyt recidivy symptomů. Toto zjištění je v souladu s nálezy z malé studie provedené po zveřejnění prvních výsledků studie WHI, které prokázaly, že náhlé vysazení nebo postupné vysazování HRT u žen o průměrném věku 62 let nesnižuje výskyt recidivy symptomů.¹⁹

Ukázalo se, že zvýšení kvality života u symptomatických postmenopauzálních žen při užívání HRT závisí na ústupu menopauzálních symptomů a že HRQOL nebyla ovlivněna HRT.^{20,21} Statisticky významné zmírnění poruch spánku, zlepšení tělesného fungování a zmírnění tělesné bolesti u žen ve větví s estrogenem + progestogenem ve studii WHI nebylo považováno za přínos s větším klinicky významným ovlivněním kvality života.²² Zvýšení kvality života však bylo popsáno v řadě studií a bylo do určité míry spojeno se zahájením HRT; tak tomu bylo například ve studii HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement), v italské překřížené studii, v níž symptomatické ženy udávaly zlepšení fyzické a psychické pohody (podle výsledků dotazníku o zdravotním stavu žen – Women's Health Questionnaire, SF-36 a EQ-5D), a ve studii u zdravých postmenopauzálních žen, které při užívání nízkých dávek HRT udávaly zmírnění vazomotorických symptomů a zlepšení obecnějších aspektů fyzické a psychické pohody.^{20,23,24}

Hodnocení kvality života, které nebylo specificky spojeno s klimakterickými symptomy (hodnocení 15D), v této studii prokázalo, že v porovnání s obecnou populací byla při používání cHRT až do pozdní menopauzy zachována vyšší kvalita života.¹⁰ Přes omezení dalších hodnocení HRQOL popsanych v této práci, které byly důsledkem postupného vývoje uspořádání výzkumu až k dlouhodobé studii, byly nálezy HRQOL obecně v souladu s nálezy z hodnocení 15D. Bez ohledu na podávanou dávku cHRT bylo zjevné trvalé zlepšení HRQOL od zahájení až do konce 9. roku studie, včetně aspektů nálady a kvality sexuálního života. Toto zlepšení bylo konzistentní u všech parametrů HRQOL. Další zlepšení bylo zjevné v 8. a 9. roce při porovnání se 7. rokem studie, a to přes nepřítomnost menopauzálních symptomů v 7. roce studie. Prerušeni cHRT vedlo k významnému zhoršení HRQOL, ke kterému došlo současně s návratem některých klimakterických symptomů (pocení, poruchy nálady a spánku). (Významně se nezhoršila pouze kvalita sexuálního života, což ukazuje na to, že tento příznivý účinek cHRT ustupuje pomaleji.) Na druhé straně bylo popsáno zlepšení skóre Q-LES-Q u žen, které pokračovaly v cHRT anebo jimž byla tato léčba opět nasazena v období sledování po vysazení léčby.

Závěrem lze uvést, že jako nejdůležitější se jeví individuální přístup, při kterém se léčba zahájí nejnižší účinnou dávkou, v níž se pokračuje, a dávkování HRT se upravuje podle individuálních potřeb žen.²⁵ Podávání nejnižší účinné dávky vede k ústupu symptomů a ke zlepšení HRQOL při dávkách, u nichž je menší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků a krvácivých poruch a které by na druhé straně měly zlepšit compliance pacientek.²⁶

Poděkování: Autoři děkují dr. Helen Framptonové za pomoc při přípravě rukopisu a Petri Kainulainenovi za provedení všech statistických analýz.

Konflikt zájmů: Studii podpořila společnost Orion Pharma, Finsko. Raija Vaheri a Ulla Timonen jsou zaměstnankyně společnosti Orion Pharma.

Literatura

- 1 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**:321–33
- 2 Hsai J, Langer RD, Manson JE, *et al.*, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;**166**:357–65
- 3 Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;**15**:35–44
- 4 Peeyanjarassri K, Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric* 2005;**8**:13–23
- 5 Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;**11**:589–600
- 6 Skouby SO. EMAS position paper. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statement on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* 2004;**48**:19–25
- 7 Heikkinen JE, Vaheri RT, Ahomäki SM, *et al.* Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: a comparison of six different treatment regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:560–7
- 8 Heikkinen J, Vaheri R, Timonen U. Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomised comparison of low and standard doses. *J Br Menopause Soc* 2004;**10**:95–102
- 9 Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 2001;**33**:328–36
- 10 Ylikangas S, Sintonen H, Heikkinen J. Decade-long use of continuous combined hormone replacement therapy is associated with better health-related quality of life in postmenopausal women, as measured by the generic 15D instrument. *J Br Menopause Soc* 2005;**11**:145–51
- 11 Raitasalo R. *Depressio ja sen yhteyks psykoterapian tarpeeseen* [Depression and its connections with the need for psychotherapy]. Kansaneläkelaitoksen julkaisu A:13. Helsinki: National Pensions Institute, 1997
- 12 Tuomi K, Huuhtanen P, Nykyri E, Ilmarinen J. Promotion of work ability, the quality of work and retirement. *Occup Med (Lond)* 2001;**51**:318–24
- 13 Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;**29**:321–6
- 14 McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, *et al.* The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;**26**:25–40
- 15 Heikkinen J, Vaheri R, Kainulainen P, Timonen U. Long-term continuous combined hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal bone-loss: a comparison of high and low dose estrogen–progestogen regimens. *Osteopor Int* 2000;**11**:929–37

- 16 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.*, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:3243–53
- 17 Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, *et al.*, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:2673–84
- 18 Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, *et al.* Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006;**13**:139–47
- 19 Haskell SG. After the Women's Health Initiative: postmenopausal women's experiences with discontinuing estrogen replacement therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;**13**:438–42
- 20 Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, *et al.* Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;**50**:91–7
- 21 Strickler R, Stovall DW, Merritt D, *et al.* Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;**96**:359–65
- 22 Hays J, Ockene JK, Brunner RL, *et al.*, for the Women's Health Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;**348**:1839–54
- 23 Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, *et al.*, for the HERS Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;**287**:591–7
- 24 Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C, *et al.*, Progetto Donna Qualità della Vita Working Group. Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. *Maturitas* 2002;**42**:267–80
- 25 Graziottin A. Strategies for effectively addressing women's concerns about the menopause and HRT. *Maturitas* 1999;**33**(suppl 1):S15–23
- 26 Mattsson L-Å, Skouby SO, Heikkinen J, *et al.* A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen. *Climacteric* 2004;**7**:59–69