

Cévní onemocnění žen v menopauze

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Epidemiologická data ukazují jasně, že celková kardiovaskulární mortalita žen překonává úmrtnost na oběhová onemocnění mužské populace. Zejména v období po menopauze dochází k rychlé změně rizikového profilu ženy a s hasnoucí estrogenní produkcí dochází k řadě nepříznivých změn v humorálních, kardiovaskulárních i metabolických regulacích vyúsťujících do strmého nárůstu celkového kardiovaskulárního rizika ženy. Stanovením KV rizika, aktivním pátráním a intervencí nejdůležitějších rizikových faktorů (dyslipidemie, arteriální hypertenze, poruchy glukózové homeostázy a kuřáctví), lze i dlouhodobé cévní riziko postmenopauzálních žen snížit. K základům léčebných strategií patří kromě režimových opatření a aktivní léčby závislosti na tabáku u kuřáků intervence dyslipidemie statinem, arteriální hypertenze snížením aktivity systému renin-angiotenzin-aldosteron a ovlivnění inzulinové rezistence metforminem při prediabetu/diabetu 2. typu. Časným odhalením a léčbou rizikových faktorů lze posunout výsledky prevence kardiovaskulárních onemocnění (nejen) v populaci postmenopauzálních žen a snížit trvalý vysoké reziduální kardiovaskulární riziko v populaci.

Klíčová slova: menopauza, rizikové faktory, kardiovaskulární příhody, dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus, hormonální substituční léčba.

Vascular disease in menopausal women

Epidemiological data clearly show that overall cardiovascular mortality in women exceeds that in the male population. It is after menopause that the woman's risk profile changes rapidly and, due to waning oestrogen production, there occur a number of adverse changes in humoral, cardiovascular, and metabolic regulations, resulting in a steep increase in the overall cardiovascular risk in women. Even long-term vascular risk in postmenopausal women can be reduced by determining the cardiovascular risk as well as actively searching for and intervening with the major risk factors (dyslipidaemia, arterial hypertension, impaired glucose homeostasis, and smoking). In addition to lifestyle measures and active treatment of tobacco addiction in smokers, the cornerstones of management strategies include statin intervention for dyslipidaemia, regulating arterial hypertension by reducing the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, and affecting insulin resistance with metformin in prediabetes/type 2 diabetes. Early detection and treatment of risk factors can improve the outcomes of cardiovascular disease prevention (not only) in the population of postmenopausal women and reduce the sustained high residual cardiovascular risk in the population.

Key words: menopause, risk factors, cardiovascular events, dyslipidaemia, hypertension, diabetes mellitus, hormonal replacement therapy.

Med. praxi 2014; 11(6): 249–253

Jedna třetina všech zemřelých žen každý rok umírá na choroby oběhového systému a kardiovaskulární (KV) onemocnění tak představují nejčastější příčinu úmrtí (1). Celoživotní KV riziko ženy je vysoké a dosahuje šanci na onemocnění kdykoli během života 1:2 (2). Zajímavé je, že přes uvedená data stále panuje přesvědčení, že ženy jsou před KV postižením chráněny. Jak ukázal výzkum mezi praktickými lékaři, kardiology a gynekology, méně než 20% z nich správně uvedlo, že na KV onemocnění zemře každý rok více žen než mužů (3).

Při úvaze o cévních onemocněních u žen si musíme připomenout čtyři známé odlišnosti ve srovnání s mužskou populací.

- V každé věkové kategorii lze pozorovat trend k nižšímu výskytu ischemické choroby srdeční (ICHS) u žen ve srovnání s muži. Totéž lze říci i o prevalenci hlavních rizikových faktorů ICHS, jakými jsou hypertenze a dyslipidemie.
- U žen se ICHS manifestuje a vyvíjí v průměru přibližně o 7–10 let později.
- Aterosklerotické léze u žen mají odlišné složení – obsahují více fibrózní tkáň.

- Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) mají vyšší prediktivní hodnotu pro odhad rizika koronární příhody než LDL – a celkový cholesterol. Navíc zvýšení triglyceridů u menopauzálních žen představuje silný nezávislý rizikový faktor akutního infarktu myokardu (4).

Hlavními faktory přispívajícími k pozorovaným rozdílům jsou ženské pohlavní hormony a jejich vlivy na cévní funkce a regulace byly opakovaně zkoumány. Proto máme k dispozici řadu poznatků, kterými můžeme výše popsané rozdíly vysvětlit. Zmíníme stručně alespoň ty nejdůležitější.

Příznivé efekty estrogenů na KV systém

Známe a mnohokrát popsané bylo působení estrogenů na lipoproteinový metabolismus. Estrogeny zvyšují HDL a snižují LDL-cholesterol, za současného zvýšení produkce VLDL částic v hepatocytu – tím lze vysvětlit někdy pozorovaný vzestup triglyceridemie při jejich exogenním podávání (5). Současně snižují koncentrace lipoproteinu (a), jehož modifikace jinými léčebnými

možnostmi je vždy obtížná (6). Většinu těchto pozorování učinili autoři studií s hormonální substituční léčbou po menopauze. Se zlepšením endoteliální funkce působením estrogenů spojenou se zvýšením biologické dostupnosti oxidu dusnatého (NO) na druhou stranu můžeme počítat pouze u mladších žen se zachovalou receptorovou výbavou v cévních stěnách (7). Estrogeny také zlepšují funkci beta buněk pankreatu a zvyšují expresi inzulinového receptoru na povrchu hepatocytu, a tak příznivě ovlivňují glukózovou homeostázu (8). Ve výčtu příznivých efektů estrogenů bychom mohl pokračovat dále, ale jako všechny biologické působky, není ani efekt estrogenů vždy pozitivní.

Potenciálně nepříznivé efekty estrogenů a KV systém

Výše jsme zmínili triglyceridy zvyšující efekt estrogenů, který je zvláště výrazný u osob s preexistující hypertriglyceridemií. Estrogeny také stimuluji produkci koagulačních faktorů (konkrétně II, VII, IX a X) za současného snížení hladin antitrombinu III, což vysvětluje trombogenní půso-

bení zejména exogenně podávaných estrogenů. Tyto nepříznivé efekty se dají částečně eliminovat transdermálním podáním (9). Navíc musíme vzít v úvahu odlišné působení estrogenů na cévní stěnu podle jejího „věku“, respektive receptorové výbavy. Při její menopauzou podmíněné ztrátě nelze počítat s řadou potenciálně příznivých vlivů estrogenů stimulace a dokonce i s jejich potenciálně proaterogenním chováním. Dnes například víme, že estrogeny mohou destabilizovat aterosklerotický plát stimulací metaloproteináz a zvýšit riziko ruptury vyvinutého aterosklerotického plátu (10). Jak vyplývá z uvedených úvah, pochopení změn, k nimž v postmenopauzálním období dochází, je extrémně složité a navíc zdaleka ne všechny změny lze vysvětlit poklesem estrogenů produkce.

Jak menopauza mění kardiovaskulární rizikový profil ženy?

Protože se v období menopauzálního přechodu mění metabolické cesty, kardiovaskulární regulace, energetický metabolismus a další neurohumorální regulace, je někdy obtížné vyčíslit, jaký je vliv nastupujícího estrogenního deficitu. Existují epidemiologická pozorování dokumentující vzestup systolického krevního tlaku v období menopauzy o průměrně 10–15 mmHg a diastolického krevního tlaku o 8–12 mmHg. Současně se zhoršuje inzulinová senzitivita, jejíž pokles je spojen se vzestupem glykémie průměrně o 5–7 %. Zvyšuje se tělesná hmotnost, zmnožuje se intrabdominální tuk a mění se distribuce tukové tkáně z typicky gynoidní na androidní. Dobře dokumentovaný je také vliv menopauzy na hladiny sérových lipidů a lipoproteinů. Zvyšuje se průměrná hladina triglyceridů (až o 10 %), stoupá koncentrace cholesterolu v séru. Všechny uvedené změny jsou zodpovědné za zvýšení prevalence metabolického syndromu u menopauzálních žen, která je dobře dokumentovaná i pro českou populaci, kde ve věkové kategorii žen mezi 55 a 64

lety je téměř 50 % žen splňujících diagnostická kritéria metabolického syndromu (tabulka 1).

Přítomnost metabolického syndromu zvyšuje pravděpodobnost vzniku diabetu 2. typu 5–6krát a riziko ischemické choroby srdeční 2–3násobně.

Nesmírně důležité je, že změny jednotlivých rizikových faktorů se nemusí výrazně projevit ihned po menopauze (např. hladina cholesterolu se zvyšuje pouze o 5–7 %) a mohou tak uniknout pozornosti. Malé změny více rizikových ukazatelů však signalizují zásadní změnu globálního kardiovaskulárního rizika. Při působení rizikových faktorů na arteriální cévní stěnu platí, že se jednotlivé efekty nesčítají, ale násobí. Proto i nenápadné vzestupy krevního tlaku, hladin krevních lipidů nebo výše krevního tlaku vyústí v urychlení aterosklerotických cévních změn, takže mortalita na oběhová onemocnění u žen více jak 10 let po menopauze je dokonce vyšší než u mužů stejného věku.

Tento koncept byl ověřen klinickými sledováními. Studie DECODE sledující výskyt rizikových faktorů a jejich vliv na celkovou a kardiovaskulární mortalitu u téměř 30 tisíc osob z 22 center v celé Evropě přináší zajímavá data (12). Přítomnost arteriální hypertenze zvyšuje riziko úmrtí z oběhových příčin téměř na dvojnásobek. Má-li však vyšetřovaný současně diabetes, riziko je už více než dvojnásobné u mužů a u žen dokonce přesahuje riziko zdravých kontrol čtyřnásobně. Obdobná data máme k dispozici i pro vliv kouření při srovnání mužů a žen, které jsou k negativním cévním důsledkům expozici tabákového kouře významně citlivější (13). Dokumentuje to větší citlivost ženského cévního systému k působení rizikových faktorů a podtrhuje významnost mnoha „drobných“ změn rizikových veličin, k nimž dojde u ženy v menopauze.

Přestože jsme v poslední době svědky diskoze o možnostech zpřesnění odhadu kardiovaskulárního rizika využitím nových rizikových ukazatelů, nejvíce cévních příhod je nadále vysvětlitelných běžnými riziky. Studie INTERHEART

sledující výskyt infarktů myokardu v 52 populacích celého světa jasně prokázala, že nejsilnějšími prediktory byly „tradiční“ rizikové faktory – dyslipidemie, arteriální hypertenze, diabetes a kouření a samozřejmě tak často diskutované a stále velmi obtížně prosaditelné faktory životního stylu (14).

V předchozích odstavcích jsme si ukázali, že u žen v období menopauzálního přechodu dochází k mnoha změnám metabolických, humorálních a hemodynamických regulací, které vyústí v nárůst rizika kardiovaskulárních komplikací. Je-li riziko včas rozpoznáno a jsou-li podniknuta opatření k jeho snížení, je možné rozvoji aterosklerózy předejít. Právě proto je tak významné využít každé příležitosti, kdy žena přichází k vyšetření z jakéhokoli důvodu a kardiovaskulární riziko zhodnotit. V menopauze je často jediným kontaktem ženy se zdravotnictvím ordinace gynekologa, který má jedinečnou příležitost riziko stanovit, pacientku informovat a zajistit její následnou péči (nejspíše ve spolupráci s praktickým lékařem, případně ambulantním internistou).

Vyšetření menopauzální ženy ke zjištění kardiovaskulárního rizika

Jako vždy je základem vyšetření anamnéza, která musí být zaměřená na výskyt předčasných kardiovaskulárních onemocnění u pokrevních rodinných příslušníků. Pátráme také po výskytu hypertenze, diabetu, dyslipidemie v rodině. Pozitivní rodinná anamnéza (výskyt aterosklerotických cévních onemocnění mužských příbuzných prvního stupně do 55 let a u příbuzných ženského pohlaví do 65 let věku) zvyšuje riziko dvojnásobně. V osobní anamnéze zjišťujeme přítomnost stejných onemocnění, ptáme se na jejich léčbu a případnou dispenzarizaci. Vždy se ptáme na kouření cigaret.

Při fyzikálním vyšetření k základnímu zhodnocení rizika oběhových komplikací potřebujeme znát výšku, hmotnost, obvod pasu a body mass index (BMI). Dále měříme krevní tlak a tepovou frekvenci.

V laboratorním vyšetření je pro základní orientaci nezbytná znalost hladin krevních lipidů (celkového, LDL a HDL cholesterolu, triglyceridů), glykémie. Vhodné je vyšetření renálních funkcí včetně odhadu glomerulární filtrace a stanovení poměru albumin/kreatinin v ranní moči. Důraz na screening renálních parametrů vyplývá z faktu, že nemocní s chronickým onemocněním ledvin mají vysoké kardiovaskulární riziko. Orientačně hodnotíme funkci štítné žlázy stanovením tyroideu-stimulujícího hormonu (TSH).

Tabulka 1. Kritéria metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu (11)

Pro diagnózu musí být přítomna alespoň 3 kritéria	
Abdominální adipozita	
Obvod pasu: muži ≥ 102 cm, ženy ≥ 88 cm	
Triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l (nebo hypolipidemická léčba)	
HDL-cholesterol	
Muži $< 1,0$ mmol/l	
Ženy $< 1,3$ mmol/l	
Krevní tlak $< 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba	
Glykémie nalačno $< 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu	

Tabulka 2. Vliv přítomnosti rizikových faktorů na relativní riziko úmrtí – DECODE study

	Relativní riziko (95interval spolehlivosti)	
	Muži	Ženy
KVO mortalita		
Kontroly	1,0	1,0
Hypertenze	1,45 (1,23–1,72)	1,89 (1,34–2,66)
Diabetes	2,06 (1,45–2,93)	2,36 (1,29–4,31)
HT + DM	2,32 (1,83–2,94)	4,57 (3,06–6,82)
Celková mortalita		
Kontroly	1,00	1,00
Hypertenze	1,25 (1,12–1,39)	1,10(0,91–1,33)
Diabetes	1,87(1,48–2,36)	1,64(1,14–2,36)
HT + DM	1,97 (1,68–2,32)	2,22 (1,74–2,83)

KVO – kardiovaskulární onemocnění; HT – arteriální hypertenze; DM – diabetes mellitus

Takto provedené vyšetření nám umožňuje zhodnotit aktuální riziko vyšetřované a stanovit další postup (15).

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Stanovení rizika kardiovaskulární příhody je prvním krokem při volbě vhodného přístupu ke kardiovaskulární prevenci u jednotlivých nemocných. V současnosti rozeznáváme čtyři kategorie KV rizika, jak uvádí tabulka 3.

Kromě osob, které automaticky klasifikujeme jako velmi vysoce nebo vysoce rizikové

Tabulka 3. Kategorie kardiovaskulárního rizika (podle 16)

Velmi vysoké riziko
- Manifestní KVO - Revaskularizace, po IM, AP, po TIA, iCMP - Subklinická ateroskleróza (zobrazovací metoda) - DM 2. typu a DM 1. typu s MAU - CKD 4,5 - SCORE > 10%
Vysoké riziko
- Významné zvýšení izolovaného RF (FH, těžká arteriální hypertenze) - CKD 1–3 - SCORE 5–10%
Středně zvýšené riziko
- SCORE 1–5% - Modifikace MetSy, RA, kombinovanou DLP, dalšími RF
Nízké riziko
SCORE < 1%

IM – infarkt myokardu; AP – angina pectoris; TIA – tranzitorní ischemická ataka; CMP – cévní mozková příhoda; TC – celkový cholesterol; LDLc – low density lipoprotein cholesterol; non-HDLc – non HDL cholesterol; apoB- apoprotein B; HDL-c – high density lipoprotein cholesterol; TG – triglyceridy, DM2 – diabetes mellitus 2. typu; DM1- diabetes mellitus 1. typu; KVO – kardiovaskulární onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin; DLP – dyslipidemie; RF – rizikový faktor

z důvodu přítomnosti vybraných onemocnění do těchto kategorií zařazujeme také asymptomatické osoby s rizikem dle SCORE nad 10%, resp. 5%. Z tabulky SCORE se sice nedozvíme pravděpodobnost nefatálních cévních příhod, jichž je většina, ale orientačně lze říci, že riziko všech (fatálních i nefatálních příhod) zjistíme násobením výsledného rizika dle SCORE 3krát.

Účinné ovlivnění kardiovaskulárního rizika

Základní principy managementu osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem jsou stále stejné. Máme možnost snažit se o snížení rizika změnou diety a životního stylu (režimová opatření) a/nebo s použitím medikamentů (farmakologická léčba). Intervencí se snažíme o dosažení doporučených cílových hodnot rizikových faktorů, které se liší podle úrovně rizika před léčbou (ambicióznější cíle léčby jsou u osob s vyšším rizikem). Podle rizika je tedy za normální považována jiná hladina krevních lipidů (tabulka 4).

Na tomto místě považuji za vhodné zmínit, že principy intervence a léčby jsou obdobné pro muže i ženy včetně menopauzálních. Jaké jsou konkrétní možnosti a co by nemělo chybět, podle současných poznatků, maximální „antisklerotické strategii“?

Nefarmakologická opatření

Přestože u nemocných (a z hlediska času stráveného jejich vysvětlením mnohdy i odborníky) neoblíbené, jsou změny životního stylu a stravovacích návyků nezbytné pro dosažení dlouhodobého úspěchu při ovlivňování kardiovaskulárního rizika. Je prokázáno, že změna životního stylu je efektivní a velmi bezpečnou cestou ke snížení rizika cévních onemocnění. Nevyřešenou otázkou však zůstává, jak přimět rizikové osoby k trvalé úpravě životního stylu

– zatím žádný způsob individuálního i skupinového přístupu v běžné klinické praxi nepřinesl potřebnou účinnost.

Farmakologická opatření

V současnosti máme k dispozici celou paletu léků, pro které máme důkazy z klinických studií, potvrzující jejich protektivní účinky na kardiovaskulární systém. Pro zjednodušení budeme uvažovat o osobách s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, jak jsme jej stanovili v předchozím textu.

Hypolipidemická léčba

Hlavním cílem nadále zůstává ovlivnění hladiny LDL cholesterolu. Léčbu ve většině případů začínáme statinem. K dosažení stále přísnějších cílových hodnot (pro kategorii nejvyššího rizika hodnoty LDL-cholesterolu nižší než 1,8mmol/l) musíme stále častěji volit vyšší dávky účinných statinů, umožňujících dosažení cílových hodnot nebo alespoň redukce LDL-cholesterolu o 50% vstupních hodnot (15). Nestačí-li monoterapie, kombinujeme statin s ezetimibem, selektivním blokátorem střevní absorpce cholesterolu, jehož použití přináší další 15–20% snížení hladin LDL-c. Kombinace statinu s fibrátem pomůže optimalizovat další složky aterogenní dyslipidemie provázející inzulinovou rezistenci a bude vhodná u nemocných s diabetem nebo metabolickým syndromem. Větší pozornost věnovaná ovlivnění všech podtříd plazmatických lipidů je jednou z cest, jak dále snížit riziko cévních příhod a ovlivnit tak výše zmíněné „zbytkové/reziduální/riziko“ (17).

Antihypertenzivní léčba

Farmakologická léčba vysokého krevního tlaku je nezbytnou součástí antisklerotické strategie. Na rozdíl od hypolipidemické léčby jsme na kombinační režimy v léčbě hypertenze již dávno zvyklí. Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika jsou prokazatelně úspěšná léčiva ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron, inhibitory ACE a blokátory AT1 receptorů. Zdokumentovaný je i vliv blokátorů kalciových kanálů. V trojkombinačních režimech by neměla chybět malá dávka thiazidů podobného diuretika – v běžné praxi indapamid nebo metipamid. Kombinací nižších dávek více antihypertenziv dosáhneme nejen kontroly hypertenze, ale můžeme počítat i s dalšími příznivými vlastnostmi jednotlivých lékových tříd (přímé ovlivnění cévní stěny a endoteliální funkce apod.), které mohou přispět k co největšímu snížení pravděpodobnosti cévních příhod (18).

Tabulka 4. Cílové a optimální hodnoty plazmatických lipidů a apoproteinů podle doporučení evropských společností z roku 2011 (podle 16)

	Nízké a středně zvýšené riziko (SCORE 1–4 %)	Vysoké riziko (SCORE 5–9 %, DM 2 či 1 bez dalších rizik, CKD 1–3)	Velmi vysoké riziko (KVO+, DM2 či 1 s dalšími riziky, CKD 4–5)
TC (mmol/l)	< 5,0	< 4,5	< 4,0
LDLc (mmol/l)	< 3,0	< 2,5	< 1,8 nebo snížení o 50 %
Non-HDLc (mmol/l)	< 3,8	< 3,3	< 2,6
HDLc (mmol/l)	muži > 1,0; ženy > 1,2		
TG (mmol/l)	< 1,7		
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8

TC – celkový cholesterol; LDLc – low density lipoprotein cholesterol; non-HDLc – non HDL cholesterol; apoB- apoprotein B; HDL-c – high density lipoprotein cholesterol; TG – triglyceridy; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; DM1- diabetes mellitus 1. typu; KVO+ - přítomnost manifestního kardiovaskulárního onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin

Antiagregační terapie

I přes všechna rizika je protidestičková léčba indikována u všech osob s prokázanou aterosklerózou (tj. v sekundární prevenci). Na základě pozorování z poslední doby ale z paušální indikace antiagregační léčby vypadly osoby s diabetem mellitem 2. typu, u nichž není poměr přínosů a rizik této terapie příznivý. Kyselina acetylosalicylová (ASA) v dávce 75 až 100 mg tak zůstává součástí preventivních opatření u osob s anamnézou aterosklerotických komplikací. Další protidestičkový lék (clopidogrel) je preferovanou volbou u osob po prodělané cerebrovaskulární chemické příhodě nebo v případě intolerance ASA (15). Jednou ze základních podmínek bezpečného podávání antiagregační léčby je dosažení účinné kontroly arteriální hypertenze před zahájením protidestičkové léčby a samozřejmě poučení pacienta o možných nežádoucích účincích.

Antidiabetická léčba

U všech osob s diabetes mellitus 2. typu je lékem první volby metformin. Metformin zlepšením inzulinové senzitivity příznivě ovlivňuje metabolismus krevních lipidů a může napomáhat redukci hmotnosti. Připomeňme, že podávání metforminu zvažujeme i u rizikových osob ve stadiu prediabetu. Příznivé působení metforminu na parametry inzulinové senzitivity spolu s pozitivním vlivem na další rizikové faktory aterosklerózy (dyslipidemie, hmotnost) a příznivým bezpečnostním profilem z tohoto léčiva právem udělaly lék volby v kontextu inzulinové rezistence a diabetu (19).

Ostatní farmakologická opatření

Kardiovaskulární riziko ovlivňuje nepřímo i celá řada léků z ostatních lékových skupin. Nepochybně bychom měli zmínit antikoagulační léčbu u nemocných s fibrilací síní či obecně

vysokým rizikem tromboembolických komplikací. Ovlivnění hmotnosti antiobezity povede ke změnám metabolismu krevních tuků a bude mít příznivý vliv na výšku krevního tlaku i homeostázu glukózy. Farmakologická léčba závislosti na nikotinu s použitím náhradní terapie nikotinem, psychofarmakoterapie nebo parciálního agonisty nikotinových receptorů v CNS (vareniclinu), která povede k zanechání kouření, jistě také podstatně sníží kardiovaskulární riziko kuřáka. Tyto úvahy jsou zcela na místě při hodnocení individuálního rizika nemocných a při rozhodování o volbě léčebného postupu, ale určitě nepatří do portfolia „standardní povinné“ léčby nemocného se zvýšeným rizikem aterosklerózy (15).

Nástin možností farmakologické léčby ukazuje, jak komplexní přístup je možný a nutný při zpomalování progresu aterosklerózy u vysoce rizikových menopauzálních žen. S otázkou kardiovaskulárního rizika u menopauzálních žen úzce souvisí donedávna „žhavé“ téma indikace hormonální substituční léčby (HRT) a jejího vlivu na výsledné riziko aterosklerotických cévních komplikací.

HRT a kardiovaskulární riziko

O vztahu HRT k riziku ICHS a dalších aterosklerotických cévních komplikací bylo napsáno mnoho, a proto se omezím jen na krátký komentář. První observační studie s HRT ukázaly uniformně, že podávání hormonální substituce v menopauze příznivě ovlivní nejen rizikové faktory aterosklerózy, ale také výskyt makrovaskulárních příhod. Po námitkách odborné veřejnosti proti špatnému designu pozorovacích studií byly navrženy první správně provedené studie sledující vliv HRT na výskyt kardiovaskulárních komplikací. Tak jsme se dozvěděli, že v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční není HRT indikována (19). Poté byly s napětím očekávány studie s podáváním HRT ženám bez manifestního poškození cév atero-

sklerózou. Ale ani rozsáhlá studie Women's Health Initiative (WHI) publikovaná v roce 2002 nesplnila očekávání – ženy v primární prevenci také neprofitovaly z podávání HRT (21). Tak se hormonální substituční léčba v menopauze ocitla „na černé listině“ a její použití se výrazně omezilo. Následně byly provedeny rozborů výše uvedených a dalších studií, které poukázaly na nesrovnalosti týkající se zejména výběru nemocných do sledování (v primárně preventivní studii WHI byl 4% podíl osob s dokumentovanou ICHS na začátku studie a 20% účastnic studie užívalo již na začátku protidestičkovou léčbu). Souhrnně lze říci, že ve většině studií s HRT sledujících vztah mezi hormonální substitucí a výskytem kardiovaskulárních onemocnění byla léčba podávána ženám s delším trváním menopauzy, s celkově vyšším kardiovaskulárním rizikem a navíc po relativně dlouhou dobu. To jsou také hlavní výhrady, které vedly k nutnosti dalších rozborů a analýz tohoto komplikovaného vztahu.

Nové pohledy na vztah HRT a kardiovaskulárních onemocnění

V poslední době se ve světle výsledků nově zveřejněných pozorování názor na indikaci HRT ve vztahu k oběhovému komplikacím mění. Je zřejmé, že individualizovaná, časná a nízkodávkovaná HRT s novými gestageny by mohla být z hlediska kardiovaskulárního systému bezpečnější než při použití tak, jak bylo aplikováno v některých starších klinických studiích.

Příčinou posunu v pohledu internistů a kardiologů na HRT jsou výsledky nových analýz klinických studií. Velké následné zhodnocení výsledků studie WHI podle věkových kategorií zdůraznilo význam časového odstupu zahájení terapie od menopauzy (22). Zatímco u žen do 10 let od menopauzy bylo podávání HRT spojeno se snížením relativního rizika ICHS o 24% u žen, kterým byla HRT podávána v období více jak 20 let po menopauze, bylo riziko zvýšeno o 28%. Metaanalýza 30 randomizovaných studií s HRT zahrnující 26 708 žen dokumentovala snížení celkové mortality u uživatelů do 60 let věku, aniž by byla ovlivněna úmrtnost na onemocnění oběhu (23). Zajímavým dokladem toho, jak důležitý je věk ženy a časnost zahájení HRT pro prognózu, je studie navazující na WHI, která hodnotila kalciové skóre koronárních tepen v souboru 1 064 žen léčených estrogenní substituční léčbou po dobu 7,4 roku při věku zahájení léčby v rozmezí 50–59 let. Aktivně léčená skupina měla na konci studie významně lepší kalciové skóre než ženy léčené placebem. Jak uzavírají autoři, hranice bezpečného užívání HRT se tak posunula přibližně do věku 65 let (24).

Před indikací HRT je stanovení kardiovaskulárního rizika obzvláště důležité. U pacientek s vysokým kardiovaskulárním rizikem je podávání HRT třeba zvážit individuálně a je-li to možné, spíše se jí vyvarovat. Naopak u pacientek s nízkým rizikem cévních komplikací je krátkodobá, nízkodávkovaná HRT možnou cestou ke zmírnění klimakterického syndromu a může významně zlepšit kvalitu života nemocných (26).

Závěr

Výsledky epidemiologických šetření ukazují, že i když kardiovaskulární prevenci věnujeme dostatečnou pozornost a přestože máme účinné léky pomáhající v případech, kdy nefarmakologickými opatřeními nedosahujeme dostatečného ovlivnění rizikových faktorů, stále umíme předejít „jenom“ jedné třetině kardiovaskulárních příhod. Zvýšení úspěšnosti naší intervence lze pravděpodobně dosáhnout lepším využitím všech možností, které máme k dispozici, včetně možnosti časného zachytu rizikových osob. Kardiovaskulární riziko žen se příchodem menopauzy prudce zvyšuje. Je to kumulace změn mnoha rizikových ukazatelů, ale zejména významné jsou vzestupy krevního tlaku, hmotnosti a hladin krevních lipidů, které vysvětlují podstatnou část nárůstu rizika aterosklerotických cévních komplikací. Pozornost věnovaná systematickému vyhodnocování kardiovaskulárního rizika u postmenopauzálních žen a jeho intervenci představuje možnost, jak riziko KV příhod dále snížit a zlepšit tak výsledky kardiovaskulární prevence v populaci.

Literatura

1. Executive Writing Committee, Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1404–23. Mosca L, Barrett-Connor E, Wen-

ger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011; 124(19): 2145–2154.

2. Lloyd-jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113(6): 791–798.

3. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005; 111(4): 499–510.

4. Bush TL. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J*. 1996; 17(Suppl D): 9–14.

5. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991; 325(17): 1196–204.

6. Soma MR, Osnago-gadda I, Paoletti R, et al. The lowering of lipoprotein [a] induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1993; 153(12): 1462–1468.

7. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 214(3): 847–855.

8. Ahmed MA, Hassanein KM. Effects of estrogen on hyperglycemia and liver dysfunction in diabetic male rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2012; 4(3): 156–166.

9. Fait T, Vrablík M, Žižka Z, Košťálová M. Changes in hemostatic variables induced by estrogen replacement therapy: comparison of transdermal and oral administration in a crossover-designed study. *Gynecol Obstet Invest*. 2008; 65(1): 47–51.

10. Fait T, Vokrouhlická J, Vrablík M, Jeníček J. Současné postavení hormonální substituční terapie. *Časopis lékařů českých* 2004; (7): 447–452.

11. Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.p.s. Dostupná z: <http://www.cims-ops.cz/cz/uvod>. Cit. 24. 1. 2010.

12. Qiao Q; DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006; 49(12): 2837–2846.

13. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378(9799): 1297–1305.

14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937–952.

15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (ver-

sion 2012); The Fifth Joint Task Force of the ESC and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehs092.

16. Catapano AL, Reiner Z, Backer GD, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.

17. Vrablík M. Reziduální riziko kardiovaskulárních příhod. *Medicina po promoci* 2009, 10(3): 60–64.

18. Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J, Cifková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.

19. Vrablík M. Léčba diabetické dyslipidemie. *Diabetology news* 2014; 5: 4–11.

20. Grady D, Herrington D, Bittner V. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy*. *JAMA* 2002; 288: 49–57.

21. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–33.

22. Rossouw JER, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13): 1465–1477.

23. Salpeter SR, Walsh, JME, Greyber, E. et al.: Mortality associated with HRT in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.

24. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *NEJM* 2007; 356: 2591–2602.

25. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofte CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012 Oct 9.

Článek přijat redakcí 30. 6. 2014

Článek přijat k publikaci 10. 11. 2014

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz
