

Hormonální substituční terapie z pohledu endokrinologa

prof. MUDr. Josef Marek, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Nedostatečnou hormonální tvorbu v žlázách s vnitřní sekrecí dovedeme nahradit buď identickými hormony připravenými synteticky (hormony štítné žlázy, kortizol), či biotechnologicky (růstový hormon, gonadotropiny), nebo jejich syntetickými analogy se zlepšenou funkcí (desmopresin, analoga aldosteronu, testosteronu, estrogenů a gestagenů). Počtem přípravků jsou možnosti léčit hormonální deficity velmi odlišné. V léčbě centrálního diabetu insipidu máme k dispozici pouze jediný přípravek jedné firmy, v léčbě nedostatku růstového hormonu máme na výběr sedm analogických přípravků různých firem, v léčbě snížené funkce štítné žlázy obdobné hormony prakticky tří firem, léčbu glukokortikoidního deficitu hradíme především Hydrocortisonem tabletovým či injekčním a případně ještě Prednisonem, náhrada aldosteronu je možná pouze Fludrocortisonem, který u nás t. č. není registrován a je k dispozici pouze díky specifickému léčebnému programu. Větší výběr máme při hrazení deficitu testosteronu u mužů a nejpestřejší spektrum přípravků je určeno k náhradě deficitu estrogenů u žen.

Klíčová slova: desmopresin, růstový hormon, hormony štítné žlázy, hormony nadledvin, analoga testosteronu, estrogeny.

Hormone replacement therapy from the perspective of an endocrinologist

Insufficient hormone production by the endocrine glands can be replaced either with identical hormones processed synthetically (thyroid hormones, cortisol) or biotechnologically (growth hormone, gonadotropins) or with their synthetic analogues with improved function (desmopressin; aldosterone, testosterone, oestrogen and progestin analogues). Due to the number of preparations, the options to treat hormone deficiencies vary greatly. For the treatment of central diabetes insipidus, only one preparation by one company is available; to treat growth hormone deficiency, seven analogical preparations by various companies are available; similar hormones by three companies are available for the treatment of hypothyroidism; glucocorticoid deficiency is mainly treated with hydrocortison tablets or injections and/or prednisone; aldosterone replacement is only possible with fludrocortison that is currently not registered in this country; there is a wider choice in the case of testosterone deficiency in men and the widest range of preparations are available for the treatment of oestrogen deficiency in women.

Key words: desmopressin, growth hormone, thyroid hormones, adrenal hormones, testosterone analogues, oestrogens.

Prakt. Lékáren. 2010; 6(5): 222–226

U všech žláz s vnitřní sekrecí může dojít k výpadkům jejich funkce, což znamená nedostatečnou tvorbu jimi tvořených hormonů. Jedná se buď o primární poškození těchto žláz v důsledku vrozených vad jejich hormonální tvorby, nebo získané poruchy kupř. při infekcích, autoimunitních a jiných zánětech, nádorech, poruchách prokrvení, operačních zmenšeních, odstranění či nedostatku substancí, ze kterých se hormony tvoří. U některých žláz s vnitřní sekrecí, které jsou řízeny hypofýzou, dochází k výpadku jejich hormonální tvorby v důsledku selhání této nadřazené regulace. Chybějící funkce se snažíme nahradit – většinou synteticky připravenými tělu vlastními hormony či jejich analogy. Není-li to možné, snažíme se nahradit tuto funkci jiným způsobem – kupř. u chybění hormonu příštítných tělísek – parathormonu – přípravky, které dovedou zvýšit hladinu vápníku v organizmu. Rozsáhlost tématu nám umožňuje podat pouze souhrnný přehled léčebných přípravků. Velmi zhuštěně jsme mohli probrat zejména

substituční terapii estrogeny a gestageny u žen, bylo by to nosné téma pro samostatný článek. V článku také není zmíněna terapie inzulinem, ačkoliv i zde se jedná o hormonální substituční terapii – i zde by rozsáhlost tématu vyžadovala zvláštní článek.

Substituce antidiuretického hormonu (1)

Antidiuretický hormon (ADH) se tvoří v jádře hypothalamu a po nervových vláknech se dostává do neurohypofýzy, odkud se vylučuje podle signálů o osmotickém stavu vnitřního prostředí nebo signálů o cirkulujícím objemu v krevním řečišti. Jeho nedostatek způsobuje centrální diabetes insipidus, který je charakterizován tím, že organismus nedovede zpětně resorbovat vodu v ledvinách a dochází k jejímu zvýšenému vylučování s následnou žízní a zvýšeným příjmem tekutin a pokud k němu nedojde, tak k dehydrataci organismu. Přirozený ADH má velmi krátký poločas a nehodí se proto

k léčebné substituci. Kromě toho vadí i jeho účinek zvyšující krevní tlak. Ze syntetických analog se nejlépe osvědčil přípravek desmopresin, který syntetizoval v Praze v šedesátých letech minulého století Ing. Milan Zaoral, DrSc., a je od té doby po celém světě používaným a dosud nepřekonaným lékem. U nás je k dispozici ve formě sublinguálních tablet vyráběných firmou Ferring Minirin-melt 60 a 120 µg. Někteří nemocní vystačí pouze s 1 tabletou 60 µg denně, jiní potřebují dávky i 3 × 2 tablety 120 µg. Potřeba se stanoví na podkladě klinických projevů (ztráty žízně a zvýšené diurézy) a laboratorně na podkladě stanovení krevní koncentrace natria, chloridů a osmolality. Protože desmopresin způsobuje v distálních tubulech ledvin zpětnou resorpci vody z novotvořené moči, používá se rovněž v jiných indikacích, které nejsou spojeny s nedostatkem ADH, ale kde je třeba omezit množství vylučované moči. Je to jednak noční pomočování u dětí – enuresis nocturna – a zvýšené noční močení u seniorů – nokturie. Navíc

se prokázalo, že desmopresin stimuluje i tvorbu některých koagulačních faktorů, jako jsou aktivátor plazminogenu, faktor VIII a von Willebrandův faktor vWF. Lék je proto používán hematologi při léčbě mírných forem hemofilie A a typu 1 von Willebrandovy choroby. Desmopresin je firmou Ferring vyráběn také jako injekční přípravek (Minirin amp 1 ml), dováží se však pouze jako individuální dovoz. Kromě hematologických indikací slouží k testování typu diabetu insipidu, k odlišení různých forem hyperkortizolismu a k testu na maximální koncentrační kapacitu ledvin.

Substituce hormonů hypofýzy

Hypofyzárními hormony substituujeme pouze deficit růstového hormonu a za některých situací – umožnění těhotenství – deficit hormonů řídících pohlavní žlázy – gonadotropinů. Ostatní deficity hypofyzárních hormonů nahrazujeme hormony těch periferních žláz, které hypofýza řídí.

Substituce růstového hormonu (1)

Léčba dětí i dospělých s deficitem růstového hormonu spadá v České republice do pravomoci vybraných středisek pro léčbu růstovým hormonem. Tato střediska jsou zvláště pro léčbu dětí a zvláště pro léčbu dospělých a jsou při fakultních a některých velkých nemocnicích. Zahájení léčby je možné pouze po splnění určitých kritérií, zejména tíže deficitu růstového hormonu. U dětí to musí být vzestup hladiny růstového hormonu nižší než 10 µg ve dvou stimulačních testech, u dospělých nižší než 3 µg. Dávka se řídí u dětí růstovou dynamikou a hladinami inzulínu podobného faktoru I (IGF I), substance, která se v organismu tvoří pod vlivem růstového hormonu, u dospělých pak pouze podle hladiny IGF I. K dispozici jsou u nás injekční přípravky firem Pfizer (Genotropin), Eli Lilly (Humatrope), Novo Nordisk (Norditropin Simplexx), Ipsen (NutropinAq), Merck Serono (Saizen 8 mg Click Easy), Ferring (Zomacton) a Sandoz (Omnitrope). Všechny firmy nabízejí k aplikaci růstového hormonu injekční systémy se snadnou obsluhou (injekční pera, pro Zomacton je k dispozici bezjehlový tryskový aplikátor). Kromě růstového hormonu v podobě suché substance, která se ředí až před prvním použitím, byla vyvinuta i forma stabilního roztoku (Norditropin Simplexx, NutropinAq, Omnitrope), což usnadňuje každodenní injekční aplikaci v domácích podmínkách. U všech přípravků se jedná o tzv. autentický lidský růstový hormon, tj. plně odpovídající fyziologickému růstovému hormonu.

Substituce gonadotropiny (2)

Používáme je v případě, že chceme umožnit mužům s centrálním (hypotalamickým či hypofyzárním) hypogonadizmem vyžívání spermií a zajištění otčovství a u žen s centrálním hypogonadizmem otěhotnění.

U mužů nejprve dosáhneme normální sekrece vlastního testosteronu Leydigovými buňkami varlat lidským choriovým gonadotropinem – hCG (Pregnyl inj. i.m. 1 500 a 5 000 j, Organon), který působí jako hypofyzární luteinizační hormon (LH), a poté musíme choriový gonadotropin kombinovat s přípravkem folikuly stimulujícího hormonu (FSH) – folitropinu α (Gonal F inj. i.m., Serono) nebo folitropinu β (Puregon inj. i.m., Organon). Je možné použít též kombinovaných přípravků obou hormonů LH i FSH – menotropinu (Menopur, Ferring či Merional, IBSA). Oba hormony se aplikují 3x týdně, léčba trvá obvykle půl roku, ale často i déle. U žen používáme obou hormonů k stimulaci folikulárního růstu ve folikulární fázi cyklu v dávkách podle plazmatické hladiny estradiolu a ultrazvukového sledování maturace folikulu.

Substituce hormonů štítné žlázy (1, 3)

Štítná žláza vyrábí dva hormony – tyroxin (z 80%) a trijodtyronin (z 20%). Tyroxin se pak ve tkáních přeměňuje pomocí deiodáz na trijodtyronin, je to tedy vlastně prohormon. Přesto fyziologická substituce snížené funkce štítné žlázy spočívá v podávání syntetického levotyroxinu a pouze v některých zvláštních případech používáme kombinované přípravky levotyroxinu a trijodtyroninu. Je to kupř. tam, kde chybí nebo je utlumena aktivita zmíněných deiodáz či deficitu jodtyrozin dehalogenáz. Někteří nemocní preferují kombinovaný lék s odůvodněním, že se po něm cítí psychicky lépe než po samotném levotyroxinu. Z přípravků levotyroxinu jsou u nás k dispozici Euthyrox firmy Merck Serono (tabl. 50, 75, 100, 125 a 150 µg), Letrox firmy Berlin-Chemie (tbl. 50, 75, 100, 125 a 150 µg) a Eltroxin firmy Glaxo Smith Kline (tbl. 50 a 100 µg). Obsah tyroxinu v tabletách kolísá mezi 90 a 110% deklarovaného množství, gastrointestinální absorpce tyroxinu je v průměru 80%, pokud nejsou přítomny faktory, které tuto absorpci brzdí. Mezi tyto faktory patří některé léky jako živočišné uhlí, ferumsulfát, sukralfát, kalcium karbonát, antacida obsahující aluminium hydroxid a také jídlo, a proto se doporučuje denní dávku levotyroxinu brát vždy pro celý den jednorázově, a to ráno 30 min před snídaní, kdy by měla být absorpce největší. Biologická dostupnost

levotyroxinu může být z různých firemních přípravků u téhož nemocného poněkud odchylná. Doporučuje se proto, jakmile bylo dosaženo jednou uspokojivé substituce, různé firemní přípravky nestřídat. Velikost denní dávky se určuje dostatečně spolehlivě pomocí laboratorních vyšetření tyreotropního hormonu (TSH) a volného sérového tyroxinu (fT4). Denní dávky se pohybují od 25 µg do 200 µg. Zajistit dostatečnou dávku levotyroxinu je nutné zejména za gravidity, kdy tyroxin matky zajišťuje potřeby vyvíjejícího se dítěte v děloze. Tyroxin je zde bezpodmínečně nutný pro jeho neuropsychický vývoj.

Kombinované přípravky jsou Thyreotom tbl. (10 µg trijodtyroninu a 40 µg tyroxinu) a Thyreotom forte tbl. (30 µg trijodtyroninu a 120 µg tyroxinu). Oba přípravky vyrábí Berlin-Chemie.

Náhrada parathormonu (4)

Hormon příštinných tělísek – parathormon – udržuje v organismu normální hladinu vápníku. Při jeho nedostatku však tento hormon ani jeho analogon organismu nedodáváme, ale staráme se o zvýšení hladiny kalcia jinak. Je to především dostatečným přísunem kalcia a vitamínu D (cholecalciferol – Vigantol gtt, Merck Serono), či jeho aktivních metabolitů (kalcitriol – Rocaltrol tob, Roche či OsteoD cps, Teva nebo alfakalcidiol – Alpha D3 cps, Teva). Současné podávání Hydrochlorothiazidu zvyšuje zpětné vstřebávání kalcia z moče, a tak umožňuje snížit dávky D vitamínu.

Substituce hormonů nadledvinové kůry (1, 5)

Nadledvinová kůra vyrábí tři druhy hormonů: glukokortikoidy, jejichž hlavním představitelem je kortizol, mineralokortikoidy s hlavním hormonem aldosteronem a androgeny. Při poškození vlastní nadledvinové kůry chybí všechny z vyjmenovaných hormonů. Je-li poškozena hypofýza a je tudíž nedostatečná tvorba adrenokortikotropního hormonu (ACTH), je nedostatečná tvorba pouze kortizolu a androgenů. Laboratorně potvrzujeme diagnózu stanovením hladiny sérového kortizolu a ACTH. Není-li hladina kortizolu jednoznačně snižena nebo zvýšená, musíme k vyšetření funkce osy hypofýza – nadledvinová kůra použít také některý ze stimulačních testů – test s inzulínem, kdy se kortizol stimuluje vyvolanou hypoglykemií, nebo test s tetracosactidem (Synacthen inj, Novartis), kdy se stimuluje tímto syntetickým analogem ACTH.

Při potřebě nahradit glukokortikoidy máme k dispozici synteticky připravený kortizol –

hydrokortizon (Hydrocortison tbl 10 mg, Jenapharm). Pro léčbu akutního nedostatku kortizolu je nutno použít injekční hydrokortizon (Hydrocortison Valeant amp 100 mg, Valeant Czech Pharma), stejně tak ke krytí velkých stresových a zátěžových situací, jako jsou operace, úrazy, porod, vysoké febrilie a pod. K běžné každodenní substituci se většinou používá tabletový hydrokortizon tbl. K dispozici máme také syntetické kortikoidy jako prednison či metylprednisolon, ale ty mají výrazně sníženou mineralokortikoidní aktivitu, tj. schopnost zadržovat natrium, chloridy a na ně vázanou vodu v organismu. Tato schopnost je však důležitá zejména při poškození vlastní nadledvinové kůry. Se substitucí pomocí prednisonu se proto setkáme obvykle jen u nemocných s hypokortikalizmem v důsledku poškození hypofýzy či u nemocných s labilním diabetem mellitem – prednison a metylprednisolon mají totiž delší biologický poločas v organismu (12 až 24 hod., oproti 8 až 12 hod. u hydrokortizonu) a udržují tak stálejší hladinu. Tyto menší denní výkyvy lékových koncentrací umožňují někdy stabilnější kompenzovat hladiny krevního cukru.

Správné dávkování glukokortikoidů je velmi individuální. Záleží na:

1. hmotnosti nemocného,
2. stupni fyzické aktivity a stresových zátěží,
3. na individuálním charakteru receptorů pro glukokortikoidy v organismu.

Těchto receptorů je několik druhů (mluvíme o tzv. receptorovém polymorfismu). Někteří z nás máme tyto receptory velmi citlivé – aktivují se i malými dávkami kortizolu, jiné jsou naopak poměrně rezistentní. Charakter těchto receptorů nedovedeme zatím ještě určovat. K určení dávky hydrokortizonu či jeho analogů nemáme žádné vhodné laboratorní ukazatele. Určení dávky hydrokortizonu je proto závislé na klinických příznacích: nemocný nesmí být ani poddávkován, ani předávkován. Poddávkování se projeví únavností až vyčerpaností, spavostí, neschopností psychické koncentrace, svalovými a kloubními bolestmi a hypotenzí, pro odskrytí předávkování je nejčastějším příznakem přibývání na váze a vzestup krevního tlaku. Denní dávka za nezářezových situací kolísá u jednotlivých nemocných mezi 10 a 40 mg hydrokortizonu či 5 až 20 mg prednisonu. Většinou ji rozdělujeme do dvou či tří denních dávek. Prvá, ranní, hned po probuzení, bývá největší, druhá, polední, o něco menší či stejná a večerní dávka, pokud nemocný v noci spí, je nejmenší. Napodobujeme tak přirozený cyklus sekrece kortizolu, který má své maximum v ranních hodinách a minimum kolem půlnoci.

O nutnosti a způsobu zvyšovat dávku hydrokortizonu za stresových situací a za fyzické zátěže musíme nemocného a jeho okolí poučit a dát písemné instrukce. Obvykle si nemocný tuto dávku dovede získanými zkušenostmi dobře odhadnout. Důležité je dostatečné a rychlé zvýšení dávky při febrilních stavech, kde záleží na výši horečky. U vysokých teplot je nutná hospitalizace s injekční aplikací hydrokortizonu. Stejně tak u průjemovitých onemocnění, kde vážně absorpce hydrokortizonu z gastrointestinálního traktu, a při zvracení. Při zvracení lze jako první pomoc použít prednisonové čípky Rectodelt sup 100 mg, Trommsdorff. K zabezpečení velkých stresových situací jako operace či porod platí zvláštní schémata.

Jako mineralokortikoid se používá fludrokortizon acetát – přípravek Fludrocortison tbl 0,1 mg, Bristol-Myers Squibb. Není u nás registrován, ale jeho dovoz je zjednodušen tím, že Česká endokrinologická společnost organizuje tzv. specifický léčebný program, který dovolí hromadný dovoz léku. Mineralokortikoidní účinek spočívá v retenci sodíku a zvýšené exkreci draslíku působením na distální tubulus ledvin. Kromě toho zvyšuje citlivost hladkých svalů cévních stěn na katecholaminy. Důsledkem je úprava hypotenze a dehydratace. Denní dávky fludrokortizonu se pohybují mezi 0,05 a 2,0 mg. Upravují se dle klinického stavu: předávkování signalizuje hypertenze a vznik otoků, a podle mineralogramu: předávkování signalizují nízké hladiny draslíku.

Nadledvinové androgeny nenahrazujeme, obvykle postačí jejich tvorba u žen v ovarích a u mužů v testes. U žen po menopauze při současném výpadu funkce nadledvinové kůry se může manifestovat jejich nedostatek, způsobující pokles sexuální apetence, který je v některých zemích ovlivňován přípravky dehydroepiandrosteronu. Ten je však u nás k dispozici pouze ve dvou injekčních přípravcích pro substituční léčbu ovarálních insuficiencí – Folivirinu inj, Biotika a Gynodianu Depot inj, Bayer Schering Pharma AG. S výhodou však můžeme u menopauzálních žen využít mírně androgenizujícího přípravku tibolon (Livial tbl, Organon, Ladybon tbl, Zentiva).

Substituce testosteronu u mužů (1, 6)

Poškození varletní tkáně či porucha funkce hypofýzy mohou vést k hypogonadizmu, který se manifestuje sníženými hladinami testosteronu. K těm dochází postupně u mužů i v průběhu stárnutí (hypogonadismus stárnoucích mužů).

Ten je charakterizován nejen úbytkem pohlavní aktivity, ale i změnami psychiky, poklesem svalové hmoty a svalové síly, přírůstkem viscerálního tuku a rozvojem osteoporózy. Jsou-li tyto příznaky doprovázeny nízkými hladinami testosteronu při laboratorním vyšetření, považuje se to za indikaci substituční léčby testosteronovými analogy.

Přirozený testosteron se při perorálním použití rychle degraduje v játrech, a je proto neúčinný. Byly hledány způsoby, jak tento nedostatek odstranit. Analoga alkylovaná na 17. uhlíku, která po vstřebávání procházela játry, se však ukázala jako výrazně hepatotoxická, a proto se nepoužívají. K dispozici máme dva perorální přípravky: testosteron undekanoát (Undestor tbl 40 mg, Organon) a mesterolone (Proviron-25, tbl 25 mg, Bayer Schering Pharma). V Undestoru je testosteron vázán na jednu z přirozeně se vyskytujících mastných kyselin – kyselinu undekanovou – a ta umožňuje vstřebávání testosteronu lymfatickým systémem střeva a obejití jater. Toto vstřebávání se realizuje současně s tuky obsaženými v potravě, proto užívání testosteron undekanoátu má být vždy při jídle, obsahujícím alespoň něco tuku. Obvyklé dávkování jsou 3–4 tablety denně. Mesterolone je derivát dihydrotestosteronu, který má jen částečný androgenní účinek. Většinou se používá u starších nemocných, protože u mladších by nezajistil dostatečnou androgenní substituci.

Injekční přípravky pro substituci hypogonadizmu jsou k dispozici tři. Nejkratší dobu účinku má testosteron izobutyryát – Agovirin Depot, inj. i.m. 50 mg/2 ml, Biotika – který se musí aplikovat každých 14 dnů. O týden delší účinnost má směs čtyř esterů testosteronu – Sustanon 250 inj. i.m., Organon. Nejdelší dobu účinnosti, 10 až 14 týdnů, má injekční testosteron undekanoát – Nebido inj. i.m. 1 000 mg/4 ml, Bayer Schering Pharma, kde je testosteron vázán na biodegradabilní mikrosféry. Ty dovolují jak rychlý nástup účinku, tak stabilní hladinu testosteronu po celou dobu jeho působení.

Na našem trhu nejsou dosud k dispozici ani transdermální formy – gely a náplasti – ani bioadhezivní bukalní tablety, které se rozpouštějí v ústech. Příkladem transdermálních gelů jsou dva již registrované přípravky: Androgel, Lab. Besins Internat., distribuce Solvay či Tostran, Ferring, příkladem kožních náplastí je registrovaný Testopatch, Pierre Fabre Medicaments.

Důležité je při léčbě analogy testosteronu sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, z nichž nejdůležitější je stimulace růstu karcinomu prostaty.

Substituce hypogonadizmu u žen (1, 7, 8)

Hypogonadizmus u žen v reprodukčním věku signalizují poruchy menstruace, v období klimakteria se klinicky projeví jako vazomotorická klimakterická symptomatologie (návaly horka, zvýšené pocení). V laboratorní diagnostice vyšetřujeme hladiny estrogenů a hypofyzárního luteinizačního a folikuly stimulujícího hormonu. Při substituci hypogonadizmu u žen v reprodukčním věku užíváme přípravky estrogenů, které musíme v případě, že má žena dělohu, kombinovat s přípravky gestagenů. Estrogenní přípravky máme perorální (mikronizovaný 17-beta estradiol – Estrofem tbl 1 a 2 mg, Novo Nordisk), transdermální (náplasti Climara 50, Bayer Schering Pharma, Estraderm MX 50, Novartis, Estrahexal 25 a 100, Hexal Pharma, Dermestril 25, 50 a 100, Rottapharm, Dermestril Septem 25, 50 a 75, LTS Lohmann a System 25 a 50, Janssen Cilag), perkutánní gely (Oestrogel, Lab. Besins Internat., Divigel 0,1 %, Orion), subkutánní implantát (Riselle 25 mg, Organon) a injekční estrogenní přípravky (Agofollin inj 5 mg, Agofollin Depot inj. 10 mg a Neofollin inj. 5 mg – vše od firmy Biotika).

Velká je rovněž nabídka gestagenních přípravků: krystalický progesteron (Utrogestan tbl 100 mg – Lab. Besins Internat.), medroxyprogesteron acetát (Provera tbl 5 mg, Pfizer), dydrogesteron (Duphaston tbl 10 mg, Solvay), lynestrenol (Orgametril tbl 5 mg, Organon) a norethisteron (Norethisteron tbl 5 mg, Zentiva).

Kromě toho je k dispozici velké množství kombinovaných přípravků pro různé terapeutické režimy. Pro cyklickou sekvenční léčbu, kdy po-

dáváme tři týdny z měsíce estrogen a současně v druhé polovině aplikace estrogenu i gestagen, máme k dispozici Klimonorm tbl, Jenapharm, Divina tbl, Orion Pharma a Climen tbl, Bayer Schering Pharma. Pro kontinuální sekvenční léčbu (estrogen podáváme trvale, gestagen vždy jen 12 dnů v měsíci) je k dispozici Trisequens tbl, Novo Nordisk, Femoston 2/10 tbl, Solvay, System Sequi náplastě, Janssen Cilag. Pro kombinovanou kontinuální léčbu (trvale podáváme estrogen i gestagen) pak máme jednak přípravky s nízkodávkovaným estrogenem (1 mg v tabletě) Activelle tbl, Novo Nordisk, Indivina tbl, Orion Pharma a Femoston Conti tbl, Solvay, jednak tablety s dvojnásobným obsahem estrogenů (2 mg): Kliane tbl, Bayer Schering Pharma, Kliogest tbl, Novo Nordisk, Klimodien tbl, Bayer Schering Pharma a Indivina tbl, Orion Pharma. Náplastové přípravky pro kombinovanou kontinuální léčbu jsou System Conti, Lohmann.

Estrogeny a gestageny běžně substituujeme ženy v jejich reprodukčním období do věku přirozené menopauzy. Chráníme je tak proti rozvoji aterosklerózy, osteoporózy, atrofii dolního urogenitálního traktu, vazomotorické klimakterické symptomatice a psychickým změnám. Diskuze vyvolává otázka, do jakého věku je možno estrogenní substituci podávat po přirozené menopauze. Estrogeny chrání proti rozvoji aterosklerózy, ale pokud jsou sklerotické pláty již jednou vyvinuty, mohou způsobit jejich destabilizaci s rupturami a na nich nárůsty cévních trombóz. Tak může dojít k mozkovým i srdečním ischemiím. Proto musíme být velmi opatrní, podáváme-li estrogeny ve větším odstupu od menopauzy a vyhýbat se jim tam, kde jsou již projevy atero-

sklerotického cévního postižení. Druhou limitací je vyšší incidence karcinomu mamy – k té však dochází zřetelně až po pěti až desetiletém podávání estrogenů po menopauze, především tam, kde musí být kombinovány s gestageny a kde se nezaměřujeme na preparáty s nízkým obsahem estrogenů.

Literatura

1. Marek J. Farmakoterapie endokrinních onemocnění a léčba kortikosteroidy. In: Marek J. (ed): Farmakoterapie vnitřních nemocí, 4. vydání. Praha: Grada, 2010: 343–394.
2. Marek J, Řeřábek K. Hypotalamické a hypofyzární hormony. In: Suchoň J. (ed.): Remedia compendium, 4. vydání. Praha: Panax Co, 2009: 509–520.
3. Límanová Z. Syndrom hypofunkce. In: Límanová Z (ed): Štitná žláza. Praha: Galén, 2006: 151–164.
4. Broulík P. Farmakoterapie metabolických osteopatií. In: Marek J. (ed): Farmakoterapie vnitřních nemocí, 4. vydání. Praha: Grada, 2010: 417–438.
5. Stárka L. Krizové situace při adrenálních endokrinopatiích. In: Zamrazil V, Pelikánová T, et al. Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii. Praha: Galén, 2007: 69–83.
6. Poršová-Dutoit I. Léčba mužského hypogonadismu. In: Poršová-Dutoit I. Mužský hypogonadismus. Praha: Jessenius Maxdorf, 2005: 104–121.
7. Jeníček J. Hormonální substituční terapie a klimakterium. Praha: Grada, 2001: 101.
8. Fait T, Šnajderová M, et al. Estrogenní deficit. Praha: Jessenius Maxdorf, 2007.

prof. MUDr. Josef Marek, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jmarek@lf1.cuni.cz

