

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 215–221. 2006.

A menopausás tünetegyüttes kezelésének gyakorlata a szakirodalmi adatok tükrében

Dr. Magyar Zoltán

Bevezetés

A XX. században a nők várható átlagos élettartama jelentősen megnövekedett, ugyanakkor a menopausa beálltának ideje nem sokat változott: jelenleg is az 50–51. életév. Magyarországon a nők átlagéletkora 77,2 év. Ez azt jelenti, hogy a nők életük kb. egyharmadát a menopausa női hormonhiányos állapotában élik.

Magyarországon kb. 1,8 millió 50 év feletti nő él, és csak jelentéktelen hányaduk – kevesebb, mint 5%-uk – részesül menopausás gondozásban. Ez az arány Európa más országaiban, valamint az Egyesült Államokban 5–25%.

Közismert tény, hogy a változókör sok kellemetlenséget okoz. Ma már azt is tudjuk, hogy ilyenkor bizonyos betegségek kockázata is megnövekszik. A menopausális medicina a nők életkorával összefüggő biológiai, élettani és kórélettani változásokkal, betegségekkel, valamint azok megelőzésével foglalkozó tudományág.

A peri- és postmenopausás korú nők egészségének megőrzése fontos, sajátos szűrési, diagnosztikus és kezelési problémákkal jellemzett feladata az egészségügynek.

A már Magyarországon is forgalomban lévő korszerű hormonpótló, illetve osteoporosist megelőző gyógyszerek igen jól enyhítik e problémákat. Melyek ezen gyógyszerek és mi várható el tőlük?

A változókör tünettana

A változás kora, a menopausa átlagosan 51 éves korban kezdődik, de jelentkezhet jóval előbb, vagy később is. A változókör beálltát az jelzi, hogy az utolsó menstruációtól számítva hat hónapon belül nem jelentkezik újabb, saját hormonok által kiváltott havi vérzés. A problémák, amelyek ennek az életkornak a velejárói, sokáig és sokakat érintenek.

Az ilyenkor kialakuló tünetek lehetnek koraiak és átmenetiek, illetve középtávon megjelenők, valamint késői következmények. A legjellegzetesebb korai tünetek a vasomotor tünetek, a hőhullámok, a szívdobogásérzés, a kipirulás, az éjszakai izzadás. Ezek a postmenopausában lévő hölgyek mintegy kétharmadánál jelentkeznek. A panaszok 20–25%-ban legalább 5 éven keresztül fennállnak és a páciensek 10–20%-a elviselhetetlennek tartja őket. A „korai” szót csak viszonylagos értelemben használ-

juk, hiszen a panaszok meg is előzhetik az utolsó menstruációt.

A nők többsége még mindig csak ezen tüneteket érti a változás korán, pedig a testi panaszok magukkal hozzák a lelkieket is: az éjszaka jelentkező hőhullámok alvászavarokhoz, ezek pedig fáradtsághoz, ingerlékenységhez vezetnek. Az önértékelés zavarát jelzi a depresszió, a hangulatingadozás, a nemi vágy csökkenése. Az ilyenkor gyakori elhízás, a bőr rugalmatlanná válása – ezek is a klimax következményei – szintén lelki problémához vezetnek.

A menstruáció elmaradása után kb. 5 éven belül, vagyis középtávú tünetként jelentkezik a hüvely szárazsága, a viszkető, kellemetlen érzés a nemi szervek táján, ami a házasságot is megkeserítheti, esetleg vizeletartási zavarokkal is együtt jár. A bőr, a haj szárazabbá, törékenyebbé válik, ízületi panaszok is adódhatnak.

A legfontosabb késői következmény azonban a csonttritkulás és a szív- és érrendszeri betegségek gyakoribbá válása. Régi megfigyelés, hogy míg fogamzóképes korban lévő nők között jóval ritkább az infarktus, mint a hasonló korú férfiaknál, addig ez a különbség a klimax után eltűnik és a szív- és érrendszeri be-

Rövidítések listája

BMD	= bone mineral density
CEE	= conjugált equin ösztrogén
HPK	= hormonpótló kezelés
LIBERATE	= Livial Intervention following Brest cancer, Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints
LIFT	= Long-term Intervention on Fractures With Tibolone
LISA	= Livial International study in Sexual disorders
MHT	= menopausális hormonterápia
MPA	= medroxi-progeszteron-acetát
NETA	= noretiszteron-acetát
OPAL	= Osteoporosis Prevention and Atherosclerotic effects of Livial
SERM	= szelektív ösztrogén receptor modulátor
STEAR	= Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator
THEBES	= Tibolone Histology of the Endometrium and Brest Endpoint Study
WHI	= Women's Health Initiative

tegségek gyakorisága kiegyenlítődik a két nem között. Tehát a fertilis korú nők kisebb kardiovaszkuláris kockázatának a postmenopausára történő kiterjesztését is vártuk a menopausás hormonterápiától (MHT). Az 1990-es években lezárult obszervációs tanulmányok a kardiovaszkuláris betegségek mind primer, mind szekunder prevenciójában hasznosnak ítélték az MHT-t. Azok a postmenopausás hölgyek [16], akiknek a T-score-ja -2 alatt van, több mint kétszeres kardiovaszkuláris mortalitási rizikóval számolhatnak. Menopausában, csökkent csonttömeg esetén minden egyes standard deviációval megduplázódik a kardiovaszkuláris mortalitás* [13]. Ezek a megfigyelések is megerősítették, hogy feltételezhető az ösztrogének kardiovaszkuláris protektív hatása, bár ezen adatok sem kontrollált vizsgálatokból származnak. Újabb adatok szerint az MHT a szérumban lipoprotein koncentráció csökkentése révén fejtené ki kardioprotektív hatását, tehát akiknek a szérumban lipoprotein értéke magas, azok profitálnának a legtöbbet a hormonterápiából. Ez az adat is azonban még megerősítésre szorul [7].

Az emberi test csonttömege csak 35 éves korig növekszik, ezután néhány éves stagnálás, majd a csonttömeg folyamatos csökkenése kezdődik. A menopausában ez a csontvesztés nagymértékben felgyorsul. Így a nők hatszorta gyakrabban szenvednek csontritkulástól, mint a férfiak. A csontritkulás a magyar lakosság 9%-át érinti, ami 600.000 nőt és 300.000 férfit jelent. A postmenopausa leggyakoribb osteoporosisos törései a vertebalis fracturák. Ennek következménye a tartós hátfájdalom, a mozgáskorlátozottság, az életminőség romlása, a testmagasság csökkenése és a gerincdeformitás. Ezekben túlmenően a már elszenvedett csigolyatörés a combnyaktörés kockázatát kétszeresére, az újabb csigolyatörés kockázatát 7–12-szeresére növeli, valamint újabb adatok szerint a bármilyen okból történő hospitalizáció illetve mortalitás esélyét jelentősen fokozza [2]. Mivel megelőző kezelés nélkül a csontritkulásra gyors és irreverzibilis progresszió jellemző, ezért kezelésének elsődleges célja a törési kockázat csökkentése. A nőgyógyász feladata a menopausa ambulanciákon a betegek figyelmének ezen következményekre való irányítása, valamint tájékoztatni a női hormonhiány veszélyeiről. A preventív szemlélet kialakítása mellett feladata még megfelelő osteoporosis szűrés megszervezése a korai menopausában, valamint a betegek adatainak nyilvántartása mellett a betegekkel egyetértésben a megfelelő terápia kiválasztása és a kezelés hatékonyságának folyamatos ellenőrzése.

* A csontsűrűség mérés során az aktuális csonttömeg értékét az életkori illetve az ifjúkori átlagos értékekhez hasonlítjuk (z score – t score) Ez átlagtól való eltérést mérjük, és értékeljük a standard deviációval.

Mindeme változások oka az, hogy a perimenopausában a petefészkek működése fokozatosan leáll, a női nemi hormonok, vagyis az ösztrogén és a progeszteron termelése nagymértékben csökken. Ettől először rendszertelenné válik, majd elmarad a menses, és a női hormonok – különösen az ösztrogén – hiánya érezteti a hatását a szervezet legkülönbözőbb szervein, szövetein. Fontos megjegyezni, hogy manapság sok nő jut el a menopausába valamilyen nőgyógyászati műtét, esetleges sugárkezelés vagy kemoterápia következményeképpen.

A megjelenő tünetek ellen a legjobb terápia a hiányzó hormonok mesterséges bevitelére. A menopausás hormonkezelés ma már sok évtizedes múltra tekint vissza külföldön. Az ösztrogének postmenopausában történő alkalmazása az Egyesült Államokban ötven, Európában harminc, hazánkban mintegy tizenhárom éves. Hosszú ideig tartott, amíg világossá vált, hogy mennyi a pótláshoz szükséges és elégséges hormonmennyiség. Magyar sajátosság, hogy hazánkban szervezett formában, menopausa szakambulanciákon, kivizsgálási és ellenőrzési protokollok alapján kezdődött és folyik a kezelés beállítása és ellenőrzése, szoros egyetértésben az egészséges életmód népszerűsítésével. Kezdetben hazánkban az ösztrogének és progesztoének postmenopausális alkalmazását, a hagyományos HRT (hormone replacement therapy) magyarázatoként elterjedten HPK-nak (hormonpótló kezelésnek) neveztük. Újabban, éppen a valódi szubsztitúciós kezeléstől megkülönböztetve menopausás hormonterápiáról (MHT) beszélünk.

A hormonpótló kezelés időben való megindítása után egyértelműen előnyös hatásokra számíthatunk. A korai panaszok közül csökken a hőhullám, jó irányban változik az általános közérzet. A terápia következtében enyhülnek a hüvelyi és vizeleti panaszok, az esetleg megzavart házasság normalizálódhat. Számos beteggel éppen ezért esik meg, hogy miután a legkellemetlenebb panaszai megszűnnek, orvosi tanács nélkül abbahagyja a készítmény használatát. Az ösztrogénpótlás megkezdésével ugyanis lassul a csontritkulás, statisztikák szerint az öt évig vagy még tovább tartó hormonpótlás körülbelül 50%-kal csökkenti a csonttörések kockázatát [13]. Az ösztrogén másik fontos kedvező hatása, hogy a vérben csökkenti a koleszterinszintet, így jótékony hatása van a zsíranyagcserére [18].

E kívánatos hatások érdekében persze néhány nem feltétlenül kellemes mellékhatást is vállalni kell. Ilyen lehet a mellékfeszülés, hányinger, fejfájás, hormonmegvonásos vérzés, esetleges ödémaképződés. Ezen mellékhatások miatt a betegek együttműködési készsége (compliance) hosszú távon igen alacsony.

Régóta köztudott, hogy a csak ösztrogén kezelés emeli a méhtestrák rizikóját. Ezt a szövődményt azonban hatékonyan ki lehet védeni. Ehhez szükséges a

progeszteron tartalmú szerek alkalmazása. A kombinált terápia eredményeként havonta létrejöhet a felépült méhnyálkahártyát leválasztó megvonásos vérzés. A méhnyálkahártya így rendszeresen megújul és védve van a rosszindulatú átalakulással szemben. Önmagában ösztradiolt csak hysterectomizált nők kaphatnak, egyébként kombinált ösztrogén és progeszteron alkalmazása ajánlott. Ciklikus MHT javasolt korai menopausa, illetőleg perimenopausa esetén 3–5 évig, nem hysterectomizált nőkben. Ezt követően folyamatos kombinált MHT ajánlott. A per os és a parenterális adagolási formák egyenrangúak, bizonyos esetekben a transzdermális adagolás előnyösebb lehet, mert a vérkeringés „első körében” (first pass) nem bomlik le a hormon a májban. Törekedni kell arra, hogy az MHT-ban alkalmazott ösztrogén mennyisége a lehető legkisebb hatásos dózis legyen, különösen 65 év felettiekben. Kíváncsú lenne az egyénre szabott MHT elterjedése. Osteoporosis kezelésekor ösztradiolból az ajánlott napi dózis 1–2 mg, transzdermális tapasz esetén 50 µg, equin ösztrogén esetén 0,312–0,625 mg. Folyamatos additív kezeléskor pl. a medroxiprogesteron napi 2,5 mg-os adagban is hatékony, ciklikus MHT esetén 5–10 mg napi adása szükséges 12–14 napig. Noretiszteron-acetátból napi 0,5–1,0 mg, didrogesteronból 5–10 mg az ajánlott dózis.

Az osteoporosis prevenciójában és kezelésében szükséges lehet az MHT kombinálása kalciummal és D vitaminnal [8]. Az MHT megkezdésekor, majd rendszeresen (legalább évente) nőgyógyászati, laboratóriumi vizsgálat és mammográfia szükséges. A mammográfia ismétlése 1–1,5 évente ajánlott. A beteg compliance-e a fő probléma a tartós MHT során, egyes adatok szerint a betegek 70%-a egy év után már nem szedi a gyógyszert. A compliance részletes tájékoztatással, rendszeres ellenőrzéssel, különösképpen egy-másfél évvel a kezelés megkezdése után végzett osteodensitometriával jelentősen javítható.

A WHI vizsgálat eredményei: a kombinált hormonpótló kezeléssel kapcsolatos fejlemények

Az Egyesült Államok szív- és érrendszeri, tüdő-, valamint vérképzőszervi betegségeket felügyelő intézete 2002. július 9-én jelentette be, hogy leállította a Women's Health Initiative (WHI) [31] elnevezésű nagyszabású klinikai vizsgálat azon ágát, amely postmenopausában lévő nők körében vizsgálta a kombinált, folyamatos hormonpótlás hatásait a szívbetegségek, emlő- és colorectalis tumorok, valamint csonttörések előfordulási gyakoriságára. A szakmai közvélemény számára a vizsgálat leállítása nem volt igazán meglepő. Annál inkább felkapta a hírt a média, mely ugyanolyan lelkesen adta hírül, hogy „betiltották a hormonpótlást az USA-ban”, mint ahogy néhány éve hir-

dette, hogy „minden menopausális korú nőnek hormonpótlásra van szüksége”.

A tanulmányba, melynek ezen vizsgálati ágra vonatkozó eredményeit a Journal of the American Medical Association július 17-i számában közzéték [31], 16.608 postmenopausában lévő, 50 és 79 év közötti, intakt uterusal rendelkező, egészséges nőt vettek be. A véletlenszerű besorolást követően egyik csoportjuk (n = 8506) folyamatos kombinált hormonpótló kezelésben részesült [napi 0,625 mg konjugált equin ösztrogén (CEE) + 2,5 mg medroxiprogesteron-acetát (MPA)], míg a másik csoport (n = 8102) placebót kapott. A vizsgálat befejezését 2005-re, átlagban 8,5 éves követési idő után tervezték.

A tanulmány fő célja – korábbi megfigyeléses vizsgálatok eredményeire alapozva – a szívkoszorúér-megbetegedések primer prevenciójának vizsgálata volt. Másodlagos célként a csípőtáji törések megelőzésének hatékonyságát vizsgálták. Ugyancsak korábbi megfigyeléses vizsgálatok eredményei alapján határozták meg elsődleges nemkívánatos eseményként az invazív emlőrákok előfordulását.

2002. május 31-én, átlagban 5,2 éves követési idő után a felügyelő bizottság a vizsgálat idő előtti felfüggesztését javasolta. Az addig eltelt időszak alatt ugyanis a hormonpótlásban részesülők körében a placebo-csoporthoz képest az alábbi nemkívánatos események kockázata nőtt szignifikáns mértékben: szívinfarktus (29%-kal), stroke (41%-kal), thromboemboliás események (111%-kal), szív- és érrendszeri történések összesen (22%-kal). Az invazív emlőrákok előfordulási gyakorisága 26%-kal volt magasabb az aktív kezelési csoportban. Emlőrákból adódó halálozás a hormonkezelt csoportban 3, míg a kontrollcsoportban 2 esetben fordult elő. Ugyanakkor a vastag- és végbélrákok (37%-kal), a csípőtáji törések kockázata (34%-kal), valamint a csonttöréseké (24%-kal) csökkent. Az alkalmazott hormonkombináció az összesített halálozásra nem volt lényeges hatással. Az eredményeket abszolút kockázatban kifejezve látható, hogy a kockázatnövekedés, illetve -csökkenés rendkívül kicsi volt: a szívinfarktus kockázatának 29%-os növekedése abszolút számokban azt jelenti, hogy 10.000 nő közül évente 7-tel többen (30-cal szemben 37-nél) következett be myocardialis infarktus az adott hormonpótló kezelés mellett a placebokezelésben részesülők-höz képest. Továbbá 6-tal több (21 helyett 27) stroke, 18-cal több (16-tal szemben 34) thromboemboliás esemény és 8-cal több (30 helyett 38) invazív emlőtumor jelentkezett. Ezen adatok mindenképpen óvatosságra intenek, mivel például a thromboemboliás esemény prospektív kimutatása nehézségekbe ütközik. Ezzel szemben 6-tal kevesebb (16 helyett 10) a colorectalis carcinoma és 5-tel kevesebb (15-tel szemben 10) volt a csípőtáji törések száma. Míg a szívinfarktus és a tüdőembólia kockázata már röviddel a random-

*A HERS és a WHI tanulmány legfontosabb adatai**I. táblázat*

Klinikai esemény Ösztrogén+Prog	HERS- 1998 Ösztrogén + prog	WHI-2002 Csak ösztrogén	WHI-2004
Esetszám	E+P:1380 Kontr:1382 N=2763	E+P:8506 Kontr:8102 N=16608	E2:5310 Kontr:5429 N=10739
Vizsg.tartama/átl. életkor a vizsgálat kezdetén (év)	6,8 / 67	5,2 / 63	6,8/-
Kardiovaszkuláris esemény	0,99 (0,80–1,22)	1,29 (1,02–1,63)	0,91 (0,75–1,12)
Stroke	1,23 (0,89–1,70)	1,41 (1,07–1,85)	1,39 (1,10–1,77)
Embolia pulmonum	2,79 (0,89–8,75)	2,13 (1,39–3,25)	1,34 (0,87–2,06)
Emlőrák	1,3 (0,77–2,19)	1,26 (1,00–1,59)	0,77 (0,591,01)
Vastagbélrák	0,69 (0,32–1,49)	0,63 (0,43–0,92)	1,08 (0,75–1,55)
Csípőtáji törés	1,10 (0,49–2,50)	0,66 (0,45–0,99)	0,61 (0,41–0,91)
Halálozás	1,08 (0,84–1,38)	0,98 (0,82–1,18)	1,04 (0,88–1,22)
Globális index	-	1,15 (1,03–1,28)	1,01 (0,91–1,12)

izálást követően emelkedni kezdett, a stroke előfordulása növekedése 1–2 éves kezelés után vált számottevővé, az emlőrákok pedig csupán a kezelés 4. évét követően váltak gyakoribbá a hormonpótló kezelés mellett. A vastag- és végbéltumorokra kifejtett jótékony hatás a 3. év után jelentkezett, míg a csípőtáji törések esetében a kockázat folyamatos csökkenése figyelhető meg a kezelés megkezdésétől fogva.

Szívkoszorúér-megbetegedésekre kifejtett hatás tekintetében a tanulmány eredményei egybecsengenek a hormonpótló kezelésnek a szívinfarktus szekunder prevenciójában játszott szerepét vizsgáló, szintén randomizált, placebokontrollos tanulmányok eredményeivel [11]. Ugyancsak a várhatónak megfelelően alakult a thromboemboliás események incidenciája, míg a stroke előfordulása a vártnál magasabb volt a kezelt csoportban [24].

A WHI tanulmány az első randomizált, placebo kontrolllos vizsgálat, amelynek eredményei a kombinált, ösztrogénnel és progesztogénnel végzett hormonpótló kezelés emlőrákkockázatot növelő hatását mutatják. Szerzői megemlítik ugyanakkor, hogy megfigyeléseik egybecsengenek annak az 1997-ben napvilágot látott közleménynek [3] az eredményeivel, amelynek szerzői 51 epidemiológiai tanulmány adatait feldolgozva 5 évnél rövidebb kombinált hormonpótló kezelés esetén 15%-os, legalább 5 évig tartó terápia kapcsán pedig 53%-os kockázatnövekedést tapasztaltak azokhoz képest, akik sohasem részesültek hormonpótló kezelésben.

Fontos megemlíteni ugyanakkor azt is, hogy a WHI az első tanulmány, amely egyértelmű adatokkal támasztja alá a postmenopausális hormonpótló kezelésnek a csonttörések előfordulási gyakoriságát csökkentő hatását [29].

A vizsgálat legfontosabb korlátja, hogy szerzői egyetlen gyógyszerkombináció egyetlen kezelési sémájának hatásait elemezték. A hormonpótlás napi gyakorlatában a legritkábban fordul elő, hogy a páciens az először beállított hormonkészítményt és dózist kapja még 5 év múlva is. A tanulmány eredményei – a vizsgálati elrendezésből fakadóan – nem adnak módot arra, hogy elkülönítsük az ösztrogének és a progesztogének hatásait, noha tudjuk, hogy az utóbbiaknak fontos szerepük lehet az emlőtumorok és az arteriosclerosis kialakulá-

sában. (Igaz, ugyanez a felügyelő bizottság nem állította le a hysterectomián átesett nők körében csak CEE-lal végzett, szintén placebokontrollos vizsgálatot, ami arra enged következtetni, hogy – a megadott kezelési séma mellett – a magában adott CEE biztonságosabb, mint annak kombinációja MPA-tal.)

A 2004. év tavaszának jelentős eseménye volt a WHI tanulmány csak ösztrogén karjának leállítása és az eredmények közzétevése [30]. A szakirodalomban tájékozottak nem kis meglepetésére a kockázati tényezők előfordulási gyakorisága jelentős szórást mutat egyes vizsgálatokban. A legnagyobb különbséget éppen a WHI kombinált kezelés és csak ösztrogén kezelés karjai között láthatjuk, éppen az emlőrák és a kardiovaszkuláris esemény vonatkozásában.

Különösen kedvező eredményeket mutat a résztvevők 30,8%-a, akik életkora 50 és 59 év között volt a vizsgálat kezdetekor (ez a korcsoport már a WHI ösztrogén + progesztin karjában is kedvező eredményeket mutatott a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében). Közöttük a kardiovaszkuláris kockázati arány 0,56 (16/29 eset), a stroke 1,08 (19/19 eset), a thromboemboliás szövődmények 1,22 (18/15 eset), az invazív emlőráké 0,72 (25/35 eset), a colorectalis carcinomáé 0,59 (8/14 eset), az összes halálozás 0,73 (34/47 eset), a global index 0,80 (104/132 eset) volt. Az abszolút számok arra utalnak, hogy ebben a korcsoportban is a legnagyobb jelentősége az emlőráknak van, az összes halálozás, a global index (az összes vizsgált esetszám) alakulása a hatodik évtizedben (50–59. év) joggal vetheti fel ismét az ösztrogének kedvező primer prevenciók hatását.

A betegekben és egyes orvosokban minden tudományos eredmény és igyekezet ellenére él a félelem a hormonpótlás mellékhatásaitól.

Azon betegeknel, akik félnek a hormonkezeléstől, vagy valamilyen ellenjavallattal rendelkeznek a kezelés alkalmazását illetően, jó eredményekkel alkalmazhatóak az úgynevezett fitoösztrogének (nővényi eredetű, nem hormonszerű hatású vegyületek). Ezek hatása jól kihasználható a változókori pszichés tüneteinek kezelésében, de nem várható el hatásuk például az urogenitalis atrophia befolyásolásában.

Raloxifen

Napjainkban a szelektív ösztrogén receptor modulatorok (SERM-ek) korát éljük. A szelektív ösztrogén receptor modulator *raloxifen* kifejlesztésével lehetővé vált az ösztrogének kedvező csont- és lipidhatásainak megtartása mellett az emlőre illetve uterusra gyakorolt kedvezőtlen hatások kivédése [1]. Sajnos mindezek mellett nem elhanyagolható, hogy a készítmény hatásosan a változókori tüneteire, sokszor még kifejezettebbé is teszi azokat. A raloxifen csontrendszerre kifejtett kedvező hatását korszerű klinikofarmakológiai elveknek megfelelően, prospektív, randomizált, placebo-kontrollált kettős vak elrendezésű klinikai vizsgálatok támasztják alá [5].

A receptor-pozitív invazív emlőrák gyakorisága raloxifen kezelés során 84%-kal csökkent a placebohoz képest. A raloxifen hatásosságára az emlőrák prevenciójában további, jelenleg még folyamatban lévő, nagy beteglétszámú, randomizált klinikai vizsgálatok fognak végleges választ adni.

A megfigyelések során a raloxifen alkalmazása nem okozott nagyobb arányú és intenzitású emlőpanaszt (feszülés, érzékenység, fájdalom), mint a placebo. Újabb adatok szerint 2 éves kezelés során az emlődenzitás nem növekedett, így a raloxifen kezelés a mammográfia érzékenységét nem rontja.

A raloxifennel és placeboval kezelt betegeknel nem volt különbség a pecsételő vérzések és a hüvelyváladékozás gyakoriságában, és ezen mellékhatások előfordulása az összehasonlító vizsgálatokban szignifikánsan kevesebb volt, mint a hormonpótlást alkalmazók esetén. A transvaginalis UH ellenőrzés azt mutatta, hogy a raloxifen adásakor az endometrium vastagsága nem változott 3 év alatt, és endometrium biopsia során endometrium hyperplasia nem igazolódott. Az endometrium carcinoma incidenciája sem fokozódott raloxifen kezelés során, a placebohoz képest a relatív kockázat 0,91-nek bizonyult.

Mivel a raloxifen kezelésnek nincs jótékony hatása a menopausás tünetekre, így hagyományos értelemben tüneti kezelésként női hormon-szubsztitúcióra nem alkalmas.

A raloxifen jelenleg elfogadott indikációja a postmenopausás osteoporosis kezelése és megelőzése minden olyan esetben, amikor változókori panaszok már

nem állnak előtérben. Kedvező nőgyógyászati mellékhatásprofilja (endometrium, emlő) miatt a raloxifen alkalmazásakor a compliance javulása várható, amely az osteoporosis hatásos kezeléséhez szükséges hosszútávú terápia alapvető feltétele.

Tibolon

A kezelés másik speciális lehetősége a *tibolon*. Egy speciális szintetikus vegyület, amely a szervezetben metabolizálódva 3 féle metabolittá (3α -OH tibolon, a 3β -OH tibolon, illetve a Δ^4 izomer) [27] alakul, amelyeknek ösztrogénszerű, progesztogénszerű, valamint androgénszerű hatásai vannak.

A tibolon speciális hatásmechanizmusa alapján új vegyületcsoportot képez, melyet STEAR-nek (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) [9, 12] nevezünk. A tibolon szövetszelektív módon hat, nem okoz proliferációt az endometriumban és az emlőben. Pozitívan hat viszont a postmenopausalis panaszokra [10, 14], a hangulatra [4], a libidóra [17], a hüvelyszárazságra [19], azaz a „sexual wellbeing”-re. A csontokban emeli a BMD-t [15].

A tibolon az emlőben a szulfatáz és a szulfotranszferáz enzimrendszerek segítségével az aktív ösztrogéneket inaktív metabolitokká alakítja. Ezáltal az emlőben nem hoz létre proliferációt és fokozza az apoptosist. Ellentétben a hagyományos, kombinált hormonpótló kezelésekkel a tibolon nem fokozza (adott esetben csökkenti) az emlődenzitást [23] és csökkenti az emlőfeszüléssel panaszokat.

Az utóbbi években a nagy randomizált vizsgálatok eredményeinek nem megfelelő interpretálása miatt az emlőrák rizikója fókuszba került. Jelenleg a világon egyetlen klinikai vizsgálat folyik emlőrákos betegekkel, ez a LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer, Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints) vizsgálat, melynek végső eredményei 2008-ra várhatóak.

A tibolon és az emlőrák vonatkozásában jelenleg annyit mondhatunk, hogy fázis II és III vizsgálatok eredményei alapján az emlőrák relatív rizikója a placebohoz hasonlóan bizonyult [25]. Végső eredményeket azonban csak a LIBERATE vizsgálat lezárultakor tudunk mondani.

Osteoporosis vonatkozásában a tibolon számos vizsgálatban hatékonyan csökkentette mind a kortikális, mind a trabekuláris csontvesztést és ez megfigyelhető volt mind korai, mind késői menopausa esetén. Folyamatban van olyan nagy esetszámú (~4000 fő), multicentrikus, randomizált, kettősvak vizsgálat (LIFT: Long-term Intervention on Fractures with Tibolone), melynek elsődleges végpontja a tibolon vertebrális csonttörésekre gyakorolt hatásának vizsgálata postmenopausalis hölgyek esetében. Az első eredmények 2006 végére várhatóak.

Jelenleg még folyamatban van az a direkt, összehasonlító vizsgálat (E-1693), mely szintén randomizált, multicentrikus, placebokontrollált, kettősvak, a GCP-nek minden szempontból megfelelő vizsgálat, mely a tibolon és a raloxifen BMD-ra gyakorolt hatását vizsgálja postmenopausális osteoporosisban.

A csont vonatkozásában meg kell említeni, hogy a tibolon BMD-re gyakorolt hatását is rengeteg tanulmány vizsgálta. Már lezárult az OPAL (**O**steoporosis **P**revention and **A**therosclerotic effects of **L**ivial), melynek eredményei azt mutatják, hogy a tibolon ugyanolyan jól emeli a BMD-t, mint a hagyományos, kombinált hormonpótló kezelés. Ne feledkezzünk meg a Rymer vizsgálatról sem [20], mely igen hosszú – 10 éves – követés során bizonyította, hogy a tibolon szignifikánsan jobban emeli a BMD-t a kontroll csoporthoz képest. Ugyanakkor a menopausás syndroma egyes tüneteit bizonyítottan hatékonyan csökkenti. Növeli a β -endorfin szintet [6], ezáltal pozitívan hat a hangulatra [26]. Androgén-szerű hatásainál fogva növeli a libidót, amit a szérum SHBG szint csökkentésével és a plazma szabad androgén szintjének növelésével ér el. További pozitív hatása, hogy csökkenti a hüvelyszárazságot.

A szexuális diszfunkciók vizsgálata tekintetében fontos megemlítenünk a LISA (**L**ivial **I**nternational study in **S**exual **A**rousal disorders) multicentrikus, randomizált, placebokontrollált vizsgálatot, melynek célja, a Livial szexuális funkciókra gyakorolt hatásának összehasonlítása a transzdermális E2/NETA-val postmenopausális nőkben. A vizsgálat eredményei hamarosan várhatóak.

A biztonságosság szempontjából igen fontos kérdés az MHT esetén az endometrium. A tibolon nemzetközi vizsgálatok alapján bizonyította, hogy nem hoz létre proliferációt az endometriumon [28]. Ezen hatás a Δ^4 izomernek köszönhető, mely progesztogén-szerű hatást fejt ki, illetve gátolja a szulfatáz enzimet, mely megakadályozza az aktív ösztrogének kialakulását. A tibolon biztonságosságát az endometrium szempontjából hivatott bizonyítani a nagy esetszámú ($n=3000$) multicentrikus, prospektív THEBES (**T**ibolone **H**istology of the **E**ndometrium and **B**reast **E**ndpoint Study) vizsgálat, amely a tibolon és a hagyományos kombinált hormonpótló endometriumra gyakorolt hatását vizsgálja, hasonlítja össze.

A tibolon összetett hatásmechanizmusánál fogva egy olyan különleges molekula, mely a menopausában kialakuló elváltozások több különböző területén biztonságosan alkalmazható, amit a több egyszerre zajló, nagy multicentrikus randomizált vizsgálat is hivatott bizonyítani. Mindezek alapján a tibolon kezelés javasolható a menopausális panaszokkal rendelkező, hagyományos hormonkezelést el nem fogadók esetében, mint a klasszikus MHT-t helyettesítő terápia.

Összefoglalás

A fenti tanulmányok eredményeinek a hazai viszonyok ismeretében történő értelmezése során fontos figyelembe venni, hogy Magyarországon a postmenopausális hormonpótlás jóval később (10–12 évvel ezelőtt) jelent meg, mint az Egyesült Államokban. Nálunk, akárcsak a legtöbb európai országban, már a korszerűbb, mikrokristályos 17β -ösztradiolt tartalmazó készítmények honosodtak meg, a CEE tartalmú készítmények pedig paradox módon csak az elmúlt 4–5 évben váltak hozzáférhetővé, és ezek nem is igazán terjedtek el. Míg az Egyesült Államokban a kombinált hormonpótlásra használt készítmények piacán a fenti tanulmányban is vizsgált, CEE mellett medroxi-progeszteron-acetátot tartalmazó készítmény részesedése a legjelentősebb, hazánkban, akárcsak Európa többi országában, a legelterjedtebb progesztogén komponens a noretiszteron-acetát és újabban a didrogeszteron, valamint a kissé drága természetes progeszteron.

Szintén fontos szempont, hogy az alkalmazott konjugált ösztrogén 0,625 mg/nap dózisban került alkalmazásra, mivel a vizsgálatok indításakor ez volt az általánosan elfogadott kezelési mód. Napjainkban azonban ennek a dózisnak a fele a megszokott. Hasonló a helyzet a 17β -ösztradiollal kapcsolatban is, ahol a szokásos napi adag a korábbi 2 mg-ról 1 mg-ra mérséklődött Európában is.

Kérdés tehát, hogy kisebb adagokkal a WHI vizsgálatához hasonló eredményt kapnánk-e?

Következtetések

1. Az ösztrogén alkalmas a menopausális tünetek kezelésére, a csak ösztrogén kezelés kevesebb mellékhatással jár, mint az ösztrogén+progesztogén. A dózist és a kezelés tartamát a tünetek megszűnése limitálja.

2. Az MHT indikációs területe nem a kardiovaszkuláris betegségek prevenciója, bár a kardiovaszkuláris kockázat növekedése nagymértékben függ a kezelés megkezdésének időpontjától. A hatodik évtizedben a kockázat növekedése csekély, ha egyáltalán van, továbbá a csak ösztrogén kezelés nem jár kimutatható kockázatnövekedéssel.

3. Mindhárom vizsgálat alapján igazolódott, hogy a csonttörések mutatói szignifikánsan csökkentek, bizonyítékát adva az obszervációs vizsgálatok során tapasztalt csontdenzitás növekedés megalapozottságának.

4. Az ösztrogénnek tulajdonítható mellékhatás a stroke, melynek előfordulását évente 0,12%-kal emeli.

5. Az emlőrák gyakoriságának növekedése eddig csaknem minden randomizált, kontrollált és obszervációs tanulmányban konzekvensen, bár nem mindig szignifikánsan emelkedett. Publikáltak csökkenést is, de ez az eredmény legfeljebb csak arra jó, hogy további kérdőjeleket tegyen más vizsgálatok vitatott eredményei után.

IRODALOM

Az 1–31. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

Z. Magyar: *Treatment of menopausal syndrome – Current literature review*

Although the expected mean age of women increased significantly in the XXth century, the time of menopause is unchanged (age of 50–51). In Hungary the women's mean age is 77.2 years, which means, that one third of their life is lived in the menopause. Aging and the consequent lack of the oestrogen means a more and more serious problem on social level as well.

In Hungary there are approximately 1.8 million women above the age of 50. Only an insignificant part of them is treated, which is about 5%, compared to other European countries, where this ratio is between 5 and 25%.

The menopause related symptoms can be divided into the

following groups: vasomotor symptoms (sweating, hotflash, palpitation), decreased psychic and physical functions (fatigue, depression, panic disease, cognitive problems, decreased libido), CV diseases (ischaemic heart disease, abnormal lipid status), endometrial atrophy, bone and articular alterations (osteoporosis) and urogenital symptoms (vaginal dryness, incontinence, cystitis).

The most frequent symptom is hotflash, which is characteristic of more than 60% of women in menopause.

Osteoporosis after the cardiovascular diseases is the second most serious problem on public health level. Approximately 9% of the Hungarian population suffers from osteoporotic problems, which concretely means 600.000 women and 300.000 men. The most frequent fractures are the hip and vertebral fractures. In 1999 for this reason 15.100 hip and 51.000 peripheric fractures happened in Hungary.

The above mentioned symptoms may decrease the quality of life even separately, therefore their treatment and the knowledge of all of the therapeutic possibilities are essential.

Semmelweis Egyetem ÁOK. I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, Baross u. 27. – 1088

ANOLI Díj pályázati felhívás

Az MGYT, egyik nagylelkű tagjának felajánlása alapján, „ANOLI Díj”-at alapított olyan fiatal gyógyszerészek és gyógyszerészhallgatók szakmai továbbfejlődésének előmozdítására, akik (szerves, szervetlen, növényi) gyógyszeranyagok vagy gyógyszerek (és metabolitjaik) kémiai analitikai vizsgálatában fejtenek ki jelentős szakmai munkásságot. A pályázat által elnyerhető összeg 2007-ben megrendezésre kerülő, hazai vagy külföldi konferencián való részvételre, külföldi tanulmányúton való részvételre fordítható, az MGYT nevére kiállított repülő-, vonatjegy, szállásköltség vagy részvételi díjról szóló számla alapján.

A pályázat két kategóriában kerül kiírásra:

ANOLI Díj, kutatói kategória: 100.000 Ft értékben

ANOLI Díj, hallgatói kategória: 50.000 Ft értékben

A kutatói kategóriában pályázhatnak azok a fiatal, 35. életévüket még nem betöltött gyógyszerészek vagy gyógyszerész végzettségű Ph.D. hallgatók, akik az MGYT tagjai és tevékenységüket a fent megjelölt területen végzik. Pályázni lehet:

- első szerzős, két évnél nem régebben megjelent közleménnyel
- pályamű benyújtásával (amelynek max. terjedelme 10 db A4 oldal lehet).

A hallgatói kategóriában pályázhatnak negyed- és ötödéves gyógyszerészhallgatók, akik az MGYT hallgatói-tagjai és tudományos diákköri kutatómunkát a fent megjelölt területen végeznek. Pályázni lehet:

- elhangzott TDK előadás 3–4 oldalas tartalmi összefoglalójával
- megjelent közleménnyel, melyben a pályázó első-, vagy társszerző
- pályamű benyújtásával (amelynek max. terjedelme 5 db A4 oldal lehet)

A pályázatokhoz 1 oldalas szakmai önéletrajz csatolandó.

A pályázatokat „ANOLI Díj” megjelöléssel az MGYT Titkárság címére (1085. Budapest, Gyulai Pál u. 16.) kell beküldeni.

Benyújtási határidő: 2006. szeptember 30.

A díj odaítéléséről az alapító, a Társaság elnökével és főtítkárával közösen dönt.

Eredményhirdetés: az MGYT Országos Vezetőségi Ülésén, 2006. december.

A kiírás megtekinthető az MGYT honlapján is: <http://www.mgyt.hu>